



КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ

2023, том 32, номер 3. Издается 4 раза в год с 1992 г. Индекс 71305

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

С.В. МОИСЕЕВ *профессор, член-корр. РАН*

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Г.П. АРУТЮНОВ *профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой внутренних болезней РНИМУ им. Н.И.Пирогова, Москва*

Дж. ВИДИМСКИ *зав. кафедрой кардиологии института усовершенствования врачей и фармацевтов, Прага*

И.И. ДЕДОВ *профессор, акад. РАН, НИИЦ эндокринологии, Москва*

В.Т. ИВАШКИН *профессор, акад. РАН, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва*

А.Я. ИВЛЕВА *профессор, Москва*

Р.С. КАРПОВ *профессор, акад. РАН, зав. кафедрой факультетской терапии СибГМУ, Томск*

Ж.Д. КОБАЛАВА *профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой внутренних болезней Российского университета дружбы народов, Москва*

В.Г. КУКЕС *профессор, акад. РАН, кафедра пропедевтики и клинической фармакологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва*

Р.Д. КУРБАНОВ *профессор, директор специализированного центра кардиологии, Ташкент*

Е.Л. НАСОНОВ *профессор, акад. РАН, НИИ ревматологии, Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва*

В.И. ПЕТРОВ *профессор, акад. РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии мед. академии, Волгоград*

С.В. СИДОРЕНКО *профессор, НИИ детских инфекций, Санкт-Петербург*

Д.А. СЫЧЕВ *профессор, акад. РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии РМАПО, Москва*

В.П. ФИСЕНКО *профессор, акад. РАН, зав. кафедрой фармакологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва*

В.В. ФОМИН *профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой факультетской терапии №1 Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва*

А.Г. ЧУЧАЛИН *профессор, акад. РАН, НИИ пульмонологии, зав. кафедрой внутренних болезней РНИМУ им. Н.И.Пирогова, Москва*

М.В. ШЕСТАКОВА *профессор, акад. РАН, директор института диабета, зав. кафедрой диабетологии и диетологии НИИЦ эндокринологии, Москва*

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

6 Редкие (орфанные) наследственные заболевания с поражением почек: подходы к диагностике и лечению

С.В. Моисеев, Н.В. Чеботарева, Н.М. Буланов, Е.М. Шилов

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

19 Распространенность и факторы риска хронической болезни почек у пациентов с артериитом Такаясу

Н.М. Буланов, В.Е. Логина, А.А. Ефимова, Н.П. Власова, К.В. Макарова, А.В. Скворцов, А.Ю. Суворов, П.И. Новиков, С.В. Моисеев

24 Терапия астенического синдрома у пациентов молодого и среднего возраста с субъективными когнитивными нарушениями: результаты наблюдательной неинтервенционной программы

Я.Д. Белоусова, В.В. Рафальский, А.А. Цапкова, А.М. Тынтерова, О.В. Пилюгин, А.А. Бадарин, Ю.А. Филимонкина

30 Характеристика пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической сердечной недостаточностью, получающих прямые оральные антикоагулянты: данные одноцентрового регистра

Ю.В. Ставцева, М.А. Давлетова, С.А. Галочкин, Ж.Д. Кобалава

36 Экулизумаб в лечении атипичного гемолитико-уремического синдрома, связанного с беременностью: ретроспективное исследование у 85 пациенток

Ю.В. Коротчаева, Н.Л. Козловская, Е.М. Шифман, С.В. Моисеев

44 Сравнение классификационных критериев гигантоклеточного артериита

Е.Е. Филатова, Н.М. Буланов, О.О. Бородин, А.Д. Мешков, И.О. Смитиенко, Е.В. Чачило, А.А. Нартов, А.Ю. Суворов, А.Л. Филатова, А.В. Наумов, Л.В. Иваницкий, П.И. Новиков, С.В. Моисеев

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 50 **Изучение фармакокинетических параметров лекарственного препарата Дуоника® в исследовании биоэквивалентности**

А.С. Гончаров, В.В. Дробот, А.А. Глобенко,
И.С. Гончаров, К.А. Муратов, А.В. Сазонов, Д.Ф. Гуранда,
А.В. Капашин, О.В. Ковчан, А.И. Башкатова, М.А. Пасько

ЛЕКЦИЯ

- 56 **Роль регистров в изучении редких заболеваний: Fabry Outcome Survey**

Е.А. Тао, А.С. Моисеев, Н.М. Буланов, С.В. Моисеев

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

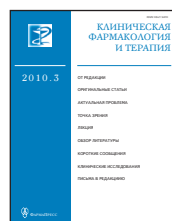
- 63 **Болезнь Помпе у взрослых: клинические проявления, диагноз и лечение**

З.М. Муружева, В.И. Ларионова, П.И. Новиков, С.В. Моисеев

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- 72 **Роль ритуксимаба в терапии эндокринной офтальмопатии**

М.К. Хачатрян, К.С. Попова, Х.Д. Набиев, Д.Д. Гильманова,
Д.О. Федорякина, А.Д. Паутова, Ю.Ф. Ашарапова, Е.А. Казак,
А.В. Пономаренко, П.Х. Магомедова, А.В. Новикова,
С.В. Родионова, Е.В. Степанов



КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ

2023, 1-4

- 1 Гастроэнтерология, гепатология
Антитромботические средства
Ревматология
- 2 Антимикробная химиотерапия
Дерматология
Проблемы эндокринологии
- 3 Кардиология
Ревматология
Проблемы урологии
- 4 Пульмонология
Нефрология
Неврология и психиатрия

www.clinpharm-journal.ru

e-mail: avt420034@yahoo.com

ИНФОРМАЦИЯ О ПОДПИСКЕ

На журнал можно подписаться непосредственно в редакции. Для этого необходимо перечислить 860 руб.

ООО "ФАРМАПРЕСС". ИНН 7717030876, КПП 771701001. Расчетный счет 40702810300010188331 в АО ЮниКредит Банк, г. Москва, корп. счет 30101810300000000545, БИК 044525545

В графе назначение платежа указать: за подписку на журнал Клиническая фармакология и терапия и свой адрес.

Если Вы не получили выписанный журнал, просьба сообщить об этом в редакцию по электронной почте или по телефону (499) 248 53 33. Соответствующий номер будет Вам выслан. Ориентировочные сроки рассылки 4 номеров журнала - (1) март, (2) июнь, (3) сентябрь, (4) ноябрь.



PERSPECTIVE

6 **Rare inherited diseases with kidney involvement: approaches to diagnosis and treatment**

S. Moiseev, N. Chebotareva, N. Bulanov, E. Shilov

ORIGINAL ARTICLES

19 **Prevalence and risk factors of chronic kidney disease in Takayasu arteritis**

N. Bulanov, V. Logina, A. Efimova, N. Vlasova, K. Makarova, A. Skvortsov, A. Suvorov, P. Novikov, S. Moiseev

24 **Treatment of asthenic syndrome in young and middle-aged patients with subjective cognitive impairment: observational non-interventional program**

Ya.D. Belousova, V.V. Rafalsky, A.A. Tsapkova, A.M. Tinterova, O.V. Pilyugin, A.A. Badarin, Yu.A. Filimonkina

30 **Characteristics of patients with atrial fibrillation and chronic heart failure treated with direct oral anticoagulants: single-center registry**

Y. Stavtseva, M. Davletova, S. Galochkin, Z. Kobalava

36 **Eculizumab for pregnancy associated atypical hemolytic uremic syndrome: a retrospective study in 85 patients**

Yu. Korotchaeva, N. Kozlovskaya, E. Shifman, S. Moiseev

44 **Comparison of classification criteria for giant cell arteritis**

E. Filatova, N. Bulanov, O. Borodin, A. Meshkov, I. Smitienko, E. Chachilo, A. Nartov, A. Suvorov, A. Filatova, A. Naumov, L. Ivanitskiy, P. Novikov, S. Moiseev

CLINICAL TRIALS

50 **Pharmacokinetics and bioequivalence study of Duonica®**

A. Goncharov, V. Drobot, A. Globenko, I. Goncharov, K. Muratov, A. Sazonov, D. Guranda, A. Kapashin, O. Kovchan, A. Bashkatova, M. Pasko

LECTURE

56 **The value of registries in the study of rare diseases: Fabry Outcome Survey**

E. Tao, A. Moiseev, N. Bulanov, S. Moiseev

CLINICAL CASE DISCUSSION

63 **Late-onset Pompe disease in adults: clinical manifestations, diagnosis and treatment**

Z. Muruzheva, V. Larionova, P. Novikov, S. Moiseev

REVIEW

72 **Rituximab for treatment of endocrine ophthalmopathy**

M. Khachatryan, K. Popova, K. Nabiev, D. Gilmanova, D. Fedoryakina, A. Pautova, J. Asharapova, E. Kazak, A. Ponomarenko, P. Magomedova, A. Novikova, S. Rodionova, E. Stepanov

Редкие (орфанные) наследственные заболевания с поражением почек: подходы к диагностике и лечению

С.В. Моисеев, Н.В. Чеботарева, Н.М. Буланов, Е.М. Шилов

Клиника им. Е.М. Тареева
Первого МГМУ им. И.М.
Сеченова (Сеченовский
Университет), Москва

Для корреспонденции:
С.В.Моисеев, Москва,
119435, Россолимо,
11/5. avt420034@
yahoo.com.

Для цитирования:
Моисеев С.В., Чеботарева Н.В., Буланов Н.М., Шилов Е.М. Редкие (орфанные) наследственные заболевания с поражением почек: подходы к диагностике и лечению. *Клин фармакол тер* 2023; 32(3):6-18 [Moiseev S, Chebotareva N, Bulanov N, Shilov E. Rare inherited diseases with kidney involvement: approaches to diagnosis and treatment. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023; 32(3):6-18 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2023-3-6-18.

Возможные варианты поражения почек при редких наследственных заболеваниях включают в себя поражение клубочков и канальцев, аномалии почек и мочевыводящих путей, уrolитиаз, множественные кисты, злокачественные или доброкачественные опухоли. Предполагать наследственный генез нефропатии следует в первую очередь в случае ее развития в детском, подростковом или молодом возрасте и/или при наличии семейного анамнеза, хотя некоторые наследственные заболевания проявляются в старшем и даже пожилом возрасте, а другие случаи болезни среди членов семьи пробанда могут отсутствовать. При некоторых заболеваниях важное диагностическое значение имеют внепочечные проявления (например, нейросенсорная тугоухость при синдроме Альпорта, вихревидная кератопатия и ангиокератомы при болезни Фабри, светобоязнь при нефропатическом цистинозе). Для подтверждения диагноза моногенного наследственного заболевания необходимо молекулярно-генетическое исследование. В последние годы с этой целью стали шире использовать полноэкзомное секвенирование, прежде всего в тех случаях, когда возможной причиной поражения почек могут быть различные наследственные болезни со сходным фенотипом.

Ключевые слова. *Орфанные заболевания, поражение почек, молекулярно-генетическое исследование, полноэкзомное секвенирование, лечение.*

Редкие, или орфанные (от греч. *σιρота*), заболевания по определению встречаются у небольшой части популяции. Однако сегодня известно около 7000 редких

болезней, а общее количество таких пациентов в мире достигает 260-450 млн человек [1,2]. Критерии выделения редких болезней отличаются в разных странах. В США и Европейском Союзе редкими считают заболевания, распространенность которых в общей популяции ниже 1 на 1500 и 2000 населения, соответственно, а в Российской Федерации – 1 на 10000. Следует учитывать, что распространенность некоторых генетических заболеваний зависит от географического региона. Так, периодическая болезнь (семейная средиземноморская лихорадка) в нашей стране встречается редко (в основном у армян), в то время как в Турции количество таких пациентов исчисляется десятками тысяч [3]. Около 80% орфанных заболеваний являются генетически обусловленными (наследственными). Поражение почек отмечается примерно при 200 орфанных заболеваниях [1], а наследственными болезнями почек страдают около 10% взрослых и практически все дети, нуждающиеся в заместительной почечной терапии [4].

В последние годы возможности диагностики наследственных орфанных заболеваний значительно расширились за счет внедрения в клиническую практику и постепенного снижения стоимости генетических тестов. Одновременно увеличивается и количество орфанных препаратов, предназначенных для их лечения, что отражает меры по стимулированию разработки таких лекарственных средств, которые предпринимаются правительствами экономически развитых стран и включают в себя налоговые льготы, упрощенную процедуру допуска, государственное субсидирование разработки, увеличе-

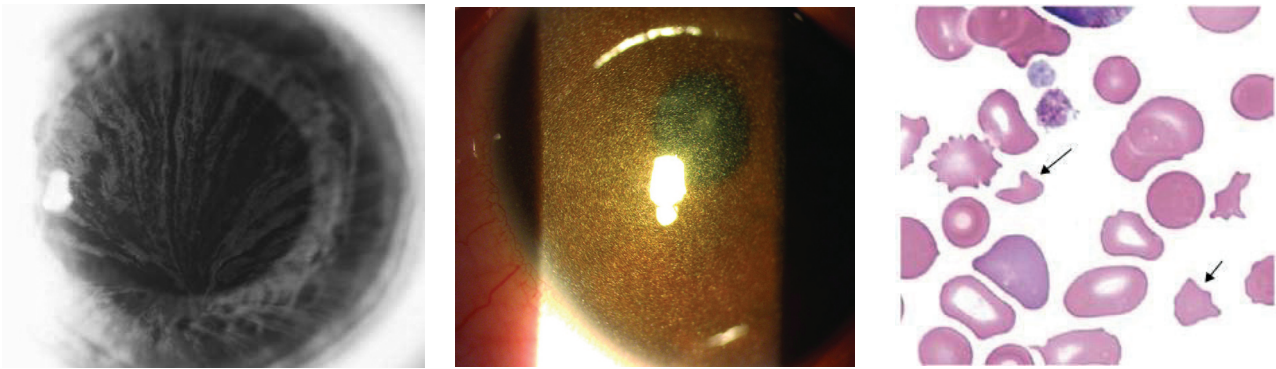


Рис. 1. Внепочечные проявления наследственных орфанных заболеваний: слева — вихревидная кератопатия при болезни Фабри, по середине — кристаллы цистина в роговице при нефропатическом цистинозе, справа — шистоциты в крови при атипичном гемолитико-уремическом синдроме (аГУС)

ние срока эксклюзивности на рынке и др. [5]. Доступность патогенетического лечения повышает актуальность своевременной диагностики соответствующих орфанных заболеваний с целью эффективной профилактики их прогрессирования и развития неблагоприятных исходов.

Подходы к диагностике

Наследственные заболевания обычно проявляются в детском или подростковом возрасте, однако генетические нефропатии не следует считать исключительно педиатрической проблемой. Во-первых, выживаемость пациентов с редкими заболеваниями почек увеличилась в результате разработки методов патогенетической терапии некоторых наследственных болезней и/или улучшения качества медицинской помощи в целом (прежде всего за счет диализа и трансплантации почки). Соответственно, после достижения 18-летнего возраста такие пациенты переходят под наблюдение нефрологов или других врачей, оказывающих помощь взрослым людям. Во-вторых, информированность врачей о редких заболеваниях остается низкой, поэтому диагноз нередко устанавливается спустя годы или десятилетия после появления первых симптомов. В-третьих, при некоторых наследственных заболеваниях первые симптомы могут появиться в старшем или даже пожилом возрасте. Соответственно, позднее развитие нефропатии не исключает ее наследственный генез.

Диагностика редких наследственных заболеваний с поражением почек производится в несколько этапов: (1) анализ семейного анамнеза; (2) определение фенотипа нефропатии; (3) выявление внепочечных проявлений; (4) молекулярно-генетический тест и/или другие исследования, необходимые для подтверждения диагноза [1].

Семейный анамнез. Изучение семейного анамнеза позволяет, хотя и не всегда, не только заподозрить и подтвердить наследственный характер поражения почек, но и выявить другие случаи заболевания, в том числе на более ранних стадиях, у родственников пробанда [6]. При некоторых наследственных заболеваниях

семейный скрининг является наиболее эффективным методом диагностики. Например, в российской популяции у 165 (66,5%) из 248 пациентов с болезнью Фабри диагноз был установлен в результате обследования родственников пробандов, причем патогенные мутации гена *GLA* были выявлены примерно у половины потенциальных их носителей [7]. Однако семейный анамнез может отсутствовать, прежде всего при заболеваниях, которые передаются по аутосомно-рецессивному типу. При построении генеалогического дерева необходимо учитывать и возможную вариабельность фенотипов системных наследственных заболеваний, характеризующихся разнообразными клиническими проявлениями, у членов семьи пробанда.

Фенотип поражения почек. Возможные варианты поражения почек при наследственных орфанных заболеваниях включают в себя поражение клубочков и канальцев, аномалии почек и мочевыводящих путей, уролитиаз, множественные кисты, злокачественные или доброкачественные опухоли. Для определения фенотипа нефропатии обычно достаточно результатов общего анализа мочи (гломерулопатия), биохимического анализа крови и мочи, оценки содержания электролитов и кислотно-щелочного равновесия (канальцевые нарушения), ультразвукового исследования и/или компьютерной и магнитно-резонансной томографии (кисты, опухоли, гипоплазия почек, камни). Хроническая почечная недостаточность осложняет течение любого хронического заболевания почек, однако сроки ее развития отличаются. Например, инфантильный нефропатический цистиноз является одной из основных причин диализзависимой хронической почечной недостаточности у детей, в то время как при нефропатии Фабри заместительную почечную терапию обычно приходится начинать в возрасте 30–50 лет.

Внепочечные проявления. Поражение почек может быть единственным или ведущим проявлением наследственного заболевания, однако у многих пациентов могут быть выявлены те или иные системные проявления, наличие которых имеет важное диагностическое значение (рис. 1), например, глухота при синдроме

Альпорта, нейропатическая боль, ангиокератомы и вихревидная кератопатия при болезни Фабри, светобоязнь и отложение кристаллов цистина в роговице при нефропатическом цистинозе, полиневропатия и поражение сердца при наследственном АТТН-амилоидозе, подагра при аутосомно-доминантной тубулоинтерстициальной болезни почек. При болезнях накопления отложение патологических веществ в тканях происходит постепенно, поэтому частота поражения различных внутренних органов увеличивается с возрастом.

Подтверждение диагноза. При наследственных орфанных заболеваниях, характеризующихся поражением клубочков и/или тубулоинтерстиция (микро- или макрогематурия, протеинурия, нефротический синдром и/или нарастание сывороточного уровня креатинина), обычно проводится биопсия почки. Она позволяет исключить более распространенные варианты поражения почек, прежде всего гломерулонефрит, и выявить отложения амилоида, хотя при наследственных нефропатиях, таких как синдром Альпорта или болезнь Фабри, результаты гистологического исследования нефробиоптата на светооптическом уровне могут оказаться мало информативными (фокальный сегментарный гломерулосклероз). В таких случаях для подтверждения диагноза требуется электронная микроскопия ткани почки. При амилоидозе отложения патологического белка могут быть обнаружены не только в почке, но и в слизистой оболочке двенадцатиперстной или прямой кишки или подкожной жировой клетчатке.

Для диагностики некоторых наследственных заболеваний, поражающих почки, могут быть использованы биохимические тесты, например, увеличение содержания цистина в лейкоцитах при нефропатическом цистинозе, снижение активности α -галактозидазы А и увеличение концентрации глоботриаозилсфингозина (Lyso-GL3) в сухих пятнах крови при болезни Фабри, повышение экскреции оксалата с мочой при первичной гипероксалурии. Для окончательного подтверждения диагноза проводится молекулярно-генетическое исследование с целью выявления патогенных вариантов (мутаций) соответствующих генов.

Альтернативой анализу фенотипа в диагностике редких наследственных заболеваний почек может стать полноэкзомное секвенирование. D. Connaughton и соавт. провели полное секвенирование экзона в 114 семьях пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) неизвестной этиологии (n=138) [8]. В целом патогенные варианты генов, ассоциирующиеся с развитием ХБП, были выявлены в 37% случаев. При наличии семейного анамнеза они определялись в 36% случаев, внепочечных проявлений – в 69%, а при отсутствии отягощенного семейного анамнеза и системных проявлений – только в 15%. При некоторых наследственных болезнях, имеющих сходные клинические проявления, например, при моногенных аутовоспалительных заболеваниях (семейных периодических лихорадках), сопровождающихся развитием АА-амилоидоза, возможно не полноэкзомное секвенирование, а определение вариантов наборов

(панелей) генов. При анализе генетической информации следует учитывать, что количество описанных мутаций при моногенных заболеваниях может исчисляться десятками или сотнями, а клиническое значение части из них остается неопределенным. В связи с этим наличие мутации гена может быть недостаточным для установления диагноза соответствующего моногенного заболевания.

В последние годы стоимость полноэкзомного секвенирования постоянно снижается, поэтому в ближайшем будущем оно будет рассматриваться как альтернатива исследованию определенных генов или панелей генов, особенно если причиной нефропатии могут быть многочисленные заболевания со сходным клиническим фенотипом.

Методы лечения

Заместительная почечная терапия позволяет на многие годы продлить жизнь пациентам с хронической почечной недостаточностью любой этиологии. Чтобы задержать ее развитие и прогрессирование, при редких наследственных нефропатиях применяют стандартные подходы, включая контроль АД и содержания мочевины, кислоты, малобелковую диету, ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и натрий-глюкозного транспортера 2 типа и др. При некоторых редких наследственных заболеваниях возможна специфическая патогенетическая терапия. Наиболее ярким примером является экулизумаб – моноклональное антитело к C5 компоненту комплемента, введение которого позволяет восстановить функцию почек у 80% пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС), ассоциированным с мутациями генов системы комплемента, в том числе уже начавших лечение гемодиализом [9]. Разработаны патогенетические средства и для лечения нефропатического цистиноза (цистеамин), болезни Фабри (агалсидаза альфа, агалсидаза бета, мигаластат), АТТН-амилоидоза (тафамидис, патисиран), аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек (толваптан, пролонгированные формы октреотиды), первичной гипероксалурии 1 типа (лума-сиран). При некоторых заболеваниях, например, лизосомных болезнях накопления или первичной гипероксалурии, специфическая патогенетическая терапия имеет важное значение для профилактики прогрессирования поражения не только почек, но и других органов. Как указано выше, в ближайшем будущем можно ожидать увеличения количества орфанных препаратов, предназначенных для лечения редких наследственных заболеваний.

Варианты поражения почек при орфанных наследственных заболеваниях

Возможные варианты поражения почек при орфанных наследственных заболеваниях включают в себя цилиопатии, врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей, гломеруллопатии, злокачественные и доброкачественные опухоли, тубулопатии и поражение тубулоин-

терстиция. Отдельно выделяют нефропатии при наследственных метаболических заболеваниях, характеризующихся отложением различных веществ в органах и тканях.

Судить о соотношении клинических фенотипов наследственных нефропатий в общей популяции позволяют данные регистра редких заболеваний почек (RKReg) более чем у 7600 взрослых и детей в 21 стране Европейского Союза [10]. Следует учитывать, что в регистр включают пациентов не только с наследственными нефропатиями, но и редкими аутоиммунными заболеваниями (системные васкулиты, системная красная волчанка и др.) и врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей (congenital anomalies of the kidney and urinary tract – САКУТ). Роль генетических дефектов в развитии последних доказана только в части случаев (около 20%) [11]. У взрослых в структуре редких заболеваний почек преобладали гломерулопатии (55%) и цилиопатии, включая аутосомно-доминантную поликистозную болезнь почек (32%), а у детей – врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей (34%) и гломерулопатии (31%). Диагноз основного заболевания был подтвержден при молекулярно-генетическом исследовании у 24% детей и 12% взрослых, а диагноз гломерулопатии при биопсии почки – у 39% и 80%, соответственно.

Цилиопатии. Группа заболеваний, в основе которых лежит наследственно обусловленный дефект структуры двигательных ресничек (цилий) клеток почек и других органов. В настоящее время известно более 35 цилиопатий, ассоциирующихся с мутациями около 180 генов, кодирующих синтез цилиарных белков [12]. Наиболее распространенным вариантом цилиопатий, поражающих почки, у взрослых и детей является **аутосомно-доминантная и аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек**, соответственно, характеризующаяся образованием множественных кист в почечной паренхиме [13]. Причиной кистозной перестройки ткани почек, которая в конечном итоге приводит к развитию хронической почечной недостаточности, являются повышенная пролиферация и дифференцировка эпителия канальцев и усиление секреции ими жидкости [14]. Данные о распространенности аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек в популяции варьируются от >1:500 до 1:2500–4000 [15], поэтому она не является орфанным заболеванием, особенно если ориентироваться на критерии, принятые в Российской Федерации. В то же время аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек встречается значительно реже – примерно 1:10000 [15].

Причиной аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек являются мутации генов *PKD1* и *PKD2*, кодирующих почечные цилиарные белки полицистин 1 и 2, соответственно. Полицистин 1 представляет собой сцепленный с G-белком рецептор, лиганд которого остается неизвестным, а полицистин 2 – сцепленный с рецептором неселективный ионный канал. Два белка на мембране ресничек образуют комплекс, который

регулирует различные клеточные процессы [16].

В основе развития аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек лежат мутации гена *PKHD1*, который экспрессируется в основном в почках и в меньшей степени в печени и кодирует трансмембранный белок фиброцистин (или полидуктин), регулирующий пролиферацию, апоптоз и поляризацию клеток [17].

Для обеих форм поликистозной болезни почек характерно образование множественных кист, которые замещают функционирующую паренхиму и вызывают прогрессирующее увеличение объема почек. Кисты могут быть выявлены при ультразвуковом исследовании и компьютерной или магнитно-резонансной томографии. Клинические симптомы включают в себя артериальную гипертензию, боль в животе или пояснице, гематурию и инфекции мочевых путей. Аутосомно-рецессивная форма заболевания характеризуется более тяжелым течением и развитием диализзависимой хронической почечной недостаточности в детском или подростковом возрасте, в то время как при аутосомно-доминантной форме поликистоз почек обычно выявляют в старшем возрасте. При обеих формах (или заболеваниях) наблюдаются системные проявления, в частности поликистоз печени при аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек и дилатация желчных путей, врожденный фиброз печени и портальная гипертензия при аутосомно-рецессивной.

Для лечения аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек применяют толваптан, блокирующий V_2 -рецепторы вазопрессина и снижающий внутриклеточную концентрацию цАМФ. В 13 плацебоконтролируемых клинических исследованиях в целом у 3575 пациентов с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек толваптан замедлял снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и увеличение общего объема почек, снижал риск осложнений, таких как боль, инфекции мочевых путей, гематурия и артериальная гипертензия. Основными нежелательными эффектами препарата были жажда, полиурия и повреждение печени [18]. При аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек перспективным считают также применение длительно действующих аналогов соматостатина (октреотид), в том числе в комбинации с толваптаном [19], в то время как эффективность ингибиторов mTOR (эверолимуса и сиролимуса) не была доказана [13]. Методы лечения аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек не разработаны.

Учитывая вариабельность фенотипической экспрессии аутосомно-доминантной и аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек и различия подходов к их лечению, а также возможность наличия множественных кист в почках при других ненаследственных и наследственных (аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек, медуллярная губчатая почка, нефронофтиз, болезнь фон Гиппель-Линдау, туберозный склероз и др.) заболеваниях [20], для подтверждения диагноза целесообразно проводить

молекулярно-генетическое исследование.

Врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей. Нарушения эмбрионального развития, которые приводят к развитию различных пороков, таких как аплазия, гипоплазия или дисплазия почек, везикоуретральный рефлюкс, мегауретер, клапаны задней уретры и др. Врожденные аномалии почек и мочевыводящей системы в 60-85% случаев диагностируют антенатально (прежде всего в третьем триместре беременности) при ультразвуковом исследовании, в остальных – в детском или подростковом возрасте [21]. При некоторых пороках, например, аплазии почек, какие-либо симптомы могут отсутствовать. Выживаемость пациентов с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей увеличилась благодаря хирургическому лечению, а также заместительной почечной терапии, которая может потребоваться таким больным в молодом возрасте [22]. Доля пороков почек и мочевыводящих путей в структуре причин диализзависимой хронической почечной недостаточности, развившейся в течение первых 30 лет жизни, составляет примерно 40% [23]. В настоящее время известны сотни генов-кандидатов (*PAX2*, *HNFIβ*, *SIX1*, *SIX5*, *SALL1*, *EYAI*, *GATA3*, *FRAS1*, *FREM2* и др.), мутации которых гипотетически могут быть причиной врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей, однако на практике моногенное их происхождение удается подтвердить не более чем в 20% случаев [22]. Пока результаты молекулярно-генетического исследования не влияют на тактику лечения и, соответственно, представляют интерес только с научной точки зрения, хотя в некоторых случаях могут иметь значение для планирования семьи.

Опухоли почки. Злокачественные опухоли почек в 5-8% случаев ассоциированы с редкими наследственными заболеваниями, такими как болезнь фон Гиппель-Линдау, туберозный склероз, синдром Берта-Хогга-Дьюбе, наследственная папиллярная карцинома почки, наследственный лейомиоматоз и почечноклеточный рак, почечноклеточная карцинома с дефицитом сукцинатдегидрогеназы [24]. **Болезнь фон Гиппель-Линдау** – аутосомно-доминантное наследственное заболевание, обусловленное мутациями гена-супрессора опухолей *VHL*, которые предрасполагают к развитию злокачественных и доброкачественных опухолей в различных органах, в том числе гемангиобластом головного и спинного мозга и сетчатки, почечноклеточного рака, феохромоцитомы, параганглиомы, нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, опухолей эндолимфатического мешка височной кости, папиллярных цистаденом придатков яичек и широкой связки [25]. Для болезни фон Гиппель-Линдау характерно также наличие множественных кист в обеих почках (обычно они не сопровождаются нарушением их функции) и поджелудочной железе. У 70% пациентов в возрасте до 60 лет развивается почечноклеточный рак, который является одной из главных причин смертности. Лечение хирургическое. Недавно для лечения почечноклеточного рака был зарегистрирован белзути-

фан – пероральный ингибитор фактора, индуцируемого гипоксией (HIF)-2α [26].

Туберозный склероз – аутосомно-доминантное заболевание, обусловленное мутациями генов *TSC1* или *TSC2*, которые кодируют гамартин и туберин, соответственно. Последние образуют белковый комплекс, регулирующий пролиферацию клеток [27]. Мутации указанных генов сопровождаются стойкой активацией сигнальной системы mTOR, которая приводит к неконтролируемой клеточной пролиферации и развитию множественных доброкачественных опухолей в различных органах. При туберозном склерозе поражаются кожа (гипопигментные пятна, ангиофибромы на лице, шагреньевые бляшки), головной мозг (субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома, корковые туберы), орган зрения (гамартомы сетчатки), сердце (рабдомиомы), легкие (лимфангиолейомиоматоз). Часто встречаются нейропсихические расстройства, такие как судороги, аутизм и нарушение когнитивной функции. Поражение почек характеризуется наличием ангиомиолипом, обнаруживаемых в детском или подростковом возрасте, и кист, в то время как почечноклеточный рак развивается редко. Почечные ангиомиолипомы нередко осложняются кровотечениями, которые могут привести к нарушению функции почек и смерти. Препараты первой линии в лечении туберозного склероза – ингибиторы mTOR, в том числе эверолимус и сиролимус.

Гломерулопатии. Классическим примером наследственной гломерулопатии является **синдром Альпорта**, который характеризуется сочетанием поражения почек с нейросенсорной тугоухостью и изменениями со стороны органа зрения, включая помутнение роговицы, передний лентиконус (ограниченное выпячивание в передней части хрусталика), точечно-пятнистую ретинопатию, истончение сетчатки [28,29]. Причина заболевания – мутации генов *COL4A3*, *COL4A4* и *COL4A5*, кодирующих α3, α4 и α5-цепи коллагена IV типа, который входит в состав базальных мембран клубочков, улитки внутреннего уха, хрусталика, сетчатки и роговицы глаза. Основной путь наследования – сцепленный с X-хромосомой, реже заболевание передается по аутосомно-доминантному или аутосомно-рецессивному типу. У мужчин с X-сцепленным вариантом синдрома Альпорта заболевание протекает тяжелее, чем у женщин, у которых мутантный ген находится в гетерозиготном положении. Первый признак поражения почек при синдроме Альпорта – микрогематурия, которая развивается в детском возрасте, позднее появляются альбуминурия/протеинурия и нарушение функции почек. У мужчин с X-сцепленным синдромом Альпорта заместительную почечную терапию обычно приходится начинать в возрасте 30-40 лет. Изменения при светооптической микроскопии почечного биоптата при синдроме Альпорта отсутствуют или неспецифичны (фокальный сегментарный гломерулосклероз), поэтому важное диагностическое значение имеют результаты электронной микроскопии, которая позволяет выявить истончение базальной мембраны клубочков, а позднее

ее очаговое, а затем диффузное утолщение и расслоение и подоцитопатию. При иммуногистохимическом исследовании можно обнаружить снижение экспрессии $\alpha 5$ -цепи коллагена IV в биоптате почки и кожи. Для профилактики прогрессирующего ухудшения функции почки пациентам с синдромом Альпорта показана ранняя нефропротективная терапия ингибиторами АПФ или блокаторами ангиотензиновых рецепторов, а также ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа.

Сегодня известно еще несколько десятков генов (*NPHS1*, *NPHS2*, *INF2*, *TRPC6*, *ACTN4*, *CD2AP*, *MYO1E* и др.), мутации которых приводят к развитию наследственных гломерулопатий, обычно проявляющихся **стероидорезистентным нефротическим синдромом** в детском, подростковом или молодом возрасте и характеризующихся картиной **фокального сегментарного гломерулосклероза** (ФСГС) или реже минимальными изменениями или диффузным мезангиальным склерозом при биопсии почки [30,31]. У части больных с генетическим ФСГС нефротический синдром отсутствует, но наблюдается протеинурия, сочетающаяся или не сочетающаяся с нарушением функции почек. Поражение почек может быть изолированным или сопровождается различными внепочечными проявлениями. Мутации генов, передающиеся по аутосомно-рецессивному типу, обычно вызывают развитие стероидорезистентного нефротического синдрома в детском возрасте, а варианты генов, которые наследуются по аутосомно-доминантному типу, — у взрослых.

Причиной моногенных гломерулопатий являются мутации генов, кодирующих структурные или сигнальные белки, которые обеспечивают целостность и функцию фильтрационного барьера клубочков почек, состоящего из подоцитов, гломерулярной базальной мембраны и эндотелия. Мутации генов могут затрагивать белки щелевой диафрагмы (нефрин, подоцин, CD2-ассоциированный белок и др.), структурные и регуляторные белки цитоскелета (α -актинин 4, инвертированный формин 2, анилин и др.), белки адгезии (интегрины, ламинин), белки базальной мембраны клубочков (коллаген IV типа, ламинин $\alpha 5$), ядерные факторы транскрипции (WT1, SMARCA-подобный белок), белки ядерных поровых комплексов (нуклеопорины, экспортин 5), белки, участвующие в биосинтезе коэнзима Q10, и др. (кубилин, фосфоманномутаза 2, диацилглицеролкиназа) [32]. У взрослых, наряду с мутациями гена *COL4A3/A4/A5*, частой причиной наследственной гломерулопатии являются мутации гена *NPHS2*, кодирующего подоцин, реже встречаются мутации генов *INF2* (инвертированный формин 2), *TRPC6* (transient receptor potential canonical 6), *ACTN4* (α -актинин 4) и др. Как указано выше, мутации некоторых генов вызывают развитие гломерулопатии, сочетающейся с различными внепочечными проявлениями. Помимо синдрома Альпорта примерами могут служить синдром ногтей-надколенника (мутации *LMX1B*; дисплазия ногтей и надколенника, глаукома), синдром

Шимке (мутации *SMARCA1*; низкий рост, спондило-эпифизарная дисплазия, нарушение клеточного иммунитета, артериопатия), WT1-ассоциированные синдромы (мутации *WT1*), митохондриопатии (мутации *COQ2*, *PDSS2*, *COQ6* и *COQ8*; неврологические и поведенческие расстройства и др.), синдром Пирсона (мутации *LAMB2*; микрокория, изменения сетчатки и др.) [30].

Генетическую природу гломерулопатии удается установить примерно у 30% детей и 10-15% взрослых со стероидорезистентным нефротическим синдромом [33,34]. В прошлом с этой целью тестировали панели генов, однако сегодня чаще проводят полноэкзомное секвенирование. Диагностика моногенных форм ФСГС имеет важное практическое значение, так как позволяет избежать последствий неэффективной иммуносупрессивной терапии и предсказать низкий риск рецидива после трансплантации почки [32]. При митохондриопатиях раннее применение коэнзима Q10 может задержать прогрессирующее ухудшение функции почек [35].

Тубулоинтерстициальные заболевания почек. Одним из наиболее распространенных вариантов моногенных заболеваний почек (после аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек и синдрома Альпорта) считают **аутосомно-доминантную тубулоинтерстициальную болезнь почек**, которая может быть обусловлена мутациями различных генов, в том числе *UMOD* (уромодулин), *MUC1* (муцин 1), *REN* (препроненин), *HNF1B* (гепатоцитарный ядерный фактор 1 β), *SEC61A1* (α_1 -субъединица SEC61 транслокона) и *DNAJB11* (кофактор GRP78/BiP). Общими признаками для всех типов аутосомно-доминантной тубулоинтерстициальной болезни почек являются медленное нарастание сывороточного уровня креатинина, развитие диализзависимой хронической почечной недостаточности в возрасте от 40 до 70 лет, отсутствие гематурии и других изменений в моче (может наблюдаться небольшая протеинурия), кисты в почках, не сопровождающиеся значительным увеличением их размеров, и тубулоинтерстициальный фиброз при гистологическом исследовании биоптата почки [36,37]. Особенности течения заболевания, в том числе возраст, в котором начинается ухудшение функции почек, и наличие внепочечных проявлений, зависят от типа мутации (табл. 1) [36]. Важную роль в патогенезе аутосомно-доминантной тубулоинтерстициальной болезни почек играет образование несвернутых или неправильно свернутых протеинов, которые вызывают стресс эндоплазматического ретикулума и цитотоксичность. Наиболее распространенная форма аутосомно-доминантной тубулоинтерстициальной болезни почек обусловлена мутациями гена *UMOD*, кодирующего уромодулин. У 70-80% таких пациентов имеется подагра, которая развивается в молодом возрасте, в том числе у женщин, и предшествует появлению признаков ХБП. Гиперурикемия и подагра наблюдаются также (хотя и реже) и при варианте заболевания, обусловленном мутациями гена *MUC1*, который кодирует муцин. Другие формы аутосомно-

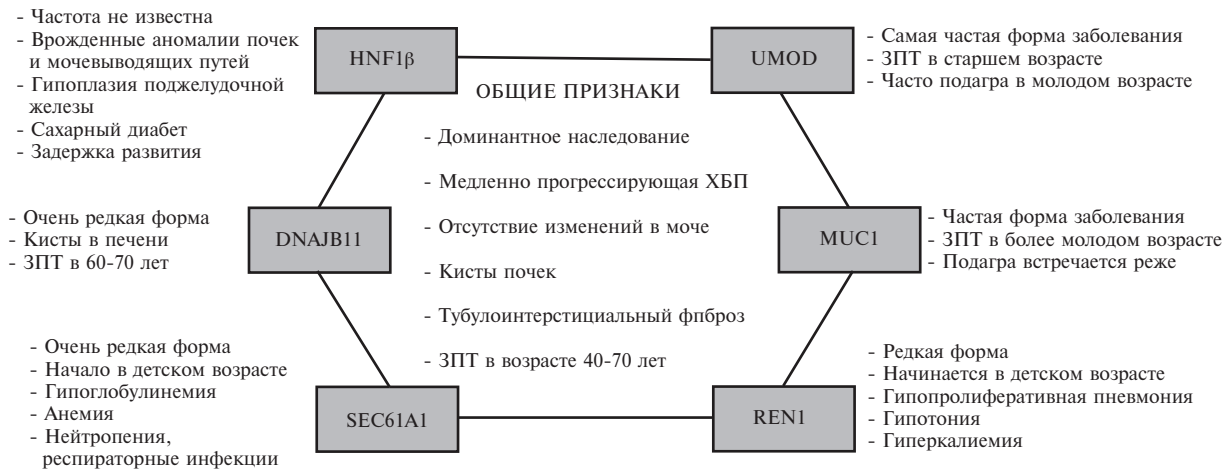


Рис. 1. Варианты аутосомно-доминантной тубулоинтерстициальной болезни почек. ЗПТ - заместительная почечная терапия.

доминантной тубулоинтерстициальной болезни почек встречаются редко или очень редко. Специфических методов лечения не существует. При наличии гиперурикемии важное значение для профилактики прогрессирования ХБП имеет применение гипоурикемических препаратов (аллопуринола или фебуксостата).

Тубулопатии. Наследственные тубулопатии включают в себя около 50 генетических заболеваний, характеризующихся нарушением функции канальцевого аппарата почек на различных уровнях [38]. Соответственно, выделяют проксимальные, петлевые и дистальные тубулопатии. Клинические проявления тубулопатий неспецифичны. Могут наблюдаться полиурия, полидипсия, раздражительность, нарушение роста у детей и изменения АД, а также небольшая протеинурия (за счет низкомолекулярных белков). Важное диагностическое значение имеют определение кислотно-щелочного равновесия, электролитов в сыворотке крови и моче, активности ренина и альдостерона при наличии гипотонии или гиперкалиемии, экскреции β_2 -микроглобулина с мочой (маркер канальцевой дисфункции), а также анализ возможных внепочечных проявлений и изучение семейного анамнеза [39]. Наследственные тубулопатии обычно проявляются в детском или подростковом возрасте, в то время как у взрослых повреждение канальцев чаще является приобретенным (лекарственные средства, интоксикации тяжелыми металлами, злокачественные новообразования, в том числе гематологические неоплазии, и др.).

Гипокалиемический метаболический ацидоз может быть следствием потери бикарбонатов в проксимальных канальцах (проксимальный почечный канальцевый ацидоз [ПКА], 2 тип) или нарушения секреции ионов водорода в дистальных канальцах (дистальный ПКА, 1 тип). Генерализованная дисфункция проксимальных почечных канальцев (почечный синдром Фанкони) сопровождается увеличением экскреции с мочой не только бикарбонатов (ПКА 2 типа), но и аминокислот, глюкозы, фосфора, натрия, калия, кальция, мочевого

кислоты и карнитина, которые в норме реабсорбируются в этом отделе канальцевого аппарата [40,41]. Помимо задержки роста, характерное проявление синдрома Фанкони в детском возрасте – гипофосфатемический рахит. У детей основной причиной синдрома Фанкони является нефропатический цистиноз (см. ниже), более редкими – болезнь Вильсона-Коновалова, наследственная тирозинемия, наследственная непереносимость фруктозы, галактоземия 1 типа и синдром Фанкони-Бикеля, при которых проксимальную канальцевую дисфункцию связывают с внутриклеточным накоплением меди, тирозина, фруктозы, галактозы и гликогена, соответственно [42]. Неполная дисфункция проксимальных канальцев, сочетающаяся с разнообразными внепочечными проявлениями, наблюдается при болезни Гента 1 (мутации *CLCN5*) и 2 типа (мутации *OCRL*), синдроме Лоу (мутации *OCRL*) и изолированном проксимальном ПКА 2 типа (мутации *SLC4A4*). Нарушение секреции ионов водорода в дистальных канальцах, сопровождающееся потерей калия с мочой, отмечается при дистальном ПКА 1 типа (мутации *ATP6V1B1*, *ATP6V0A4*, *FOXII*, *SLC4A1* и *WDR72*).

Гипокалиемический метаболический алкалоз. У детей с нормальным АД или артериальной гипотонией основными причинами гипокалиемического гипохлоремического алкалоза являются синдромы Барттера и Гительмана, связанные с нарушением транспорта натрия в петле Генле и дистальных канальцах, соответственно. Отличительными признаками синдрома Гительмана являются развитие в детском или подростковом возрасте, клинически явная гипомагниемия, сопровождающаяся судорогами в мышцах, и гипокальциурия, в то время как для синдрома Барттера, развивающегося у новорожденных или маленьких детей, характерны массивная полиурия и гиповолемия, гиперкальциурия и нефрокальциноз [43].

Причинами гипокалиемического метаболического алкалоза, сочетающегося с артериальной гипертензией, могут быть семейный гиперальдостеронизм 1-4 типа и

синдром Лиддла (псевдоальдостеронизм) [44]. Последний развивается в результате мутаций генов *SCNN1A/B*, которые кодируют α и β -субъединицы амilorидчувствительных эпителиальных натриевых каналов (ENaC) в собирательных трубках. Активация этих каналов приводит к реабсорбции воды и натрия и потере калия независимо от альдостерона, поэтому активность гормона в плазме при синдроме Лиддла подавлена, в отличие от первичного гиперальдостеронизма.

Гиперкалиемический метаболический ацидоз. Развивается при псевдогиперальдостеронизме, который может быть следствием резистентности к минералокортикоидам или активации/нарушения деградации тиазидчувствительного натрий-хлор котранспортера в почечных канальцах.

Гипернатриемия/гипонатриемия. Могут быть следствием нефрогенного несахарного диабета (уменьшение объема циркулирующей жидкости, гипернатриемия) или синдрома неадекватной продукции антидиуретического гормона (увеличение объема циркулирующей жидкости, гипонатриемия разведения).

Почечная глюкозурия. Редкая тубулопатия, приводящая к повышенной экскреции глюкозы с мочой при нормальной концентрации глюкозы в крови. Как правило протекает бессимптомно и не требует лечения (доброкачественная глюкозурия) [45]. Иногда сопровождается полиурией и рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей. Почечная глюкозурия связана с мутацией гена *SLC5A2*, кодирующего натрийглюкозный котранспортер 2 типа (SGLT2) в проксимальных канальцах. SGLT2 является основным котранспортером глюкозы в проксимальных канальцах, ответственным за 90% реабсорбции глюкозы в почках.

Метаболические нарушения. Поражение почек часто встречается при наследственных заболеваниях, сопровождающихся отложением в тканях различных веществ, например, гликофинголипидов при болезни Фабри, цистина при нефропатическом цистинозе, оксалатов при первичной гипероксалурии.

Нефропатический цистиноз обусловлен накоплением кристаллов цистина в лизосомах клеток почек и других органов в результате мутаций гена *CTNS* и дефицита транспортного белка цистинозина [46]. Заболевание проявляется генерализованной дисфункцией проксимальных почечных канальцев (синдром Фанкони), которая развивается на первом году жизни [47]. Позднее начинается снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), которое приводит к формированию терминальной стадии ХБП в возрасте 8-12 лет. При более редкой ювенильной форме заболевания функция почек ухудшается медленнее, а диализзависимая хроническая почечная недостаточность развивается в старшем возрасте (от 12 до 28 лет) [48].

Первое внепочечное проявление цистиноза — отложение кристаллов цистина в роговице, которое определяется к возрасту 16 мес у всех пациентов и имеет важное диагностическое значение. Первоначально

отложение цистина не сопровождается симптомами, однако в возрасте 8-12 лет появляется светобоязнь. В старшем возрасте у пациентов развиваются другие системные проявления, в том числе гипотиреоз, сахарный диабет, гипогонадизм (у мужчин), миопатия с поражением мышц конечностей и дыхательных мышц, неврологические расстройства.

Предполагать нефропатический цистиноз следует у всех больных, получающих заместительную почечную терапию с детского или подросткового возраста, особенно при наличии анамнестических указаний на синдром Фанкони в первые годы жизни и светобоязнь. Скрининговым методом является осмотр роговицы с помощью щелевой лампы, который позволяет выявить отложения цистина. Для подтверждения диагноза измеряют концентрацию цистина в лейкоцитах и проводят молекулярно-генетическое исследование.

Для лечения нефропатического цистиноза применяют цистеамин битартрат, который проникает в лизосомы, расщепляет цистин на две молекулы цистеина и соединяется с одной из них с помощью дисульфидного мостика. Цистеин и комплекс цистеина и цистеамина не нуждаются в цистозине для выхода из лизосом, а лечение цистеамином вызывает выведение цистина из лизосом клеток и предупреждает дальнейшее его накопление. Препарат выпускается в виде капсул для приема внутрь и глазных капель, содержащих 0,55% раствор цистеамина гидрохлорида. Капли используют для растворения кристаллов цистина в роговице, так как пероральная терапия цистеамином не оказывает на них влияние. Лечение цистеамином позволяет задержать развитие терминальной хронической почечной недостаточности на 6-10 лет и предупреждает или тормозит развитие внепочечных проявлений цистиноза [49]. В когортном исследовании у больных нефропатическим цистинозом, продолжавших терапию цистеамином более 20 лет, частота сахарного диабета и миопатии снизилась с 28% до 0% и с 60% до 0%, соответственно, а у больных, получавших препарат в течение более 8 лет, частота гипотиреоза снизилась с 87% до 56% [50].

Болезнь Фабри — лизосомная болезнь накопления, связанная с мутациями гена *GLA*, расположенного на X-хромосоме и характеризующаяся накоплением гликофинголипидов в различных органах и тканях в результате снижения или полного отсутствия активности лизосомного фермента α -галактозидазы А. При классическом варианте БФ первые симптомы, в том числе нейропатическая боль (акропарестезии), ангиокератомы и сниженное потоотделение, появляются в детском или подростковом возрасте, а поражение почек, сердца и головного мозга развивается в возрасте 20-40 лет и более. У части пациентов “классические” симптомы БФ отсутствуют, а первыми проявлениями заболевания в старшем возрасте оказываются гипертрофия левого желудочка неясного происхождения, нефропатия и/или инсульт, развившийся в сравнительно молодом возрасте. Признаки поражения почек (небольшая протеинурия, обычно не достигающая нефротического

уровня и постепенное снижение СКФ) отсутствуют у детей и подростков, но наблюдаются у большинства взрослых пациентов с болезнью Фабри и могут потребовать заместительной почечной терапии, прежде всего у мужчин, у которых заболевание характеризуется более тяжелым течением, чем у женщин, за счет X-сцепленного типа наследования [51].

Предполагать болезнь Фабри у пациентов с нефропатией неясного генеза следует при наличии семейного анамнеза, системности поражения внутренних органов и типичных симптомов, таких как ангиокератомы, нейропатическая боль и вихревидная кератопатия. Результаты гистологического исследования биоптата почки часто трактуются как фокальный сегментарный гломерулосклероз, а для подтверждения диагноза требуется электронная микроскопия образцов ткани, позволяющая выявить типичные “зевровидные” включения. С целью диагностики болезни Фабри измеряют активность α -галактозидазы А (у мужчин) и Lyso-GL3 в сухих каплях крови и проводят молекулярно-генетическое исследование. Эффективным методом ранней диагностики заболевания является обследование родственников пробанда (семейный скрининг), которое обычно позволяет выявить еще несколько случаев болезни Фабри в семье, в том числе у детей. Кроме того, возможен скрининг в “группах риска”, в которых вероятность выявления болезни Фабри выше, чем в общей популяции. К ним относят пациентов, получающих заместительную почечную терапию, пациентов с гипертрофической кардиомиопатией и инсультом, развившимся в молодом возрасте.

Основной метод лечения болезни Фабри – ферментозаместительная терапия рекомбинантными препаратами α -галактозидазы А – агалсидазой альфа (0,2 мг/кг) и агалсидазой бета (1 мг/кг) [52]. В контролируемых и неконтролируемых исследованиях лечение этими препаратами, особенно начатое на более ранней стадии (т.е. при отсутствии необратимых изменений внутренних органов), вызывало уменьшение нейропатической боли, задерживало ухудшение функции почек и увеличение массы миокарда левого желудочка, улучшало показатели качества жизни и исходы заболевания [53].

Амилоидоз. Наследственным вариантом амилоидоза является АТТТ-амилоидоз, обусловленный мутациями гена *TTR*, кодирующего синтез транстиретина. Последний выполняет функции транспортного белка тироксина и витамина А. В результате мутаций синтезируется белок, который не способен образовывать тетрамеры и обладает очень высокой амилоидогенностью [54]. Основные проявления АТТТ-амилоидоза – поражение сердца (по типу рестриктивной кардиомиопатии) и/или периферической нервной системы (прогрессирующая симметричная дистальная полиневропатия), однако у части больных наблюдается и поражение почек. Для лечения АТТТ-амилоидоза применяют тафамидис, который связывается с транстиретином, стабилизирует его четвертичную структуру и препятствует образованию амилоидогенных мономеров, что

позволяет замедлить прогрессирование заболевания [55].

В отличие от АТТТ-амилоидоза, поражение почек (нарастающая протеинурия при отсутствии изменений мочевого осадка, нефротический синдром, диализзависимая хроническая почечная недостаточность) является ведущим в клинической картине АА-амилоидоза. Предшественником АА-амилоидоза является сывороточный амилоидный А-протеин (SAA) – белок острой фазы, содержание которого в крови повышается при любых воспалительных процессах. Хотя АА-амилоидоз не относится к наследственным заболеваниям, он может осложнить течение редких моногенных аутовоспалительных заболеваний, которые в зарубежной литературе называют “семейными периодическими лихорадками”. Они включают в себя периодическую болезнь (семейную средиземноморскую лихорадку), криопирин-ассоциированный периодический синдром (CAPS), периодический синдром, ассоциированный с мутацией рецептора фактора некроза опухоли (TRAPS), и синдром недостаточности мевалонаткиназы/гипериммуноглобулинемию D (HIDS/MKD) [56]. Предполагать аутовоспалительное заболевание следует при наличии клинических (прежде всего лихорадки) и лабораторных (повышение СОЭ и содержания С-реактивного белка, нейтрофильный лейкоцитоз) признаков воспаления, которые нельзя объяснить другими более частыми причинами, такими как инфекции, злокачественные новообразования или аутоиммунные заболевания. Для семейных периодических лихорадок характерны эпизоды (приступы) лихорадки, сопровождающейся разнообразными кожными высыпаниями, болями в суставах и мышцах, серозитом (перитонит, плеврит, перикардит и артрит) [57]. Приступы часто начинаются в детском или подростковом возрасте, а похожие проявления могут наблюдаться у родственников пациента. При опросе взрослых пациентов обращают на себя внимание длительный анамнез (месяцы и годы, а иногда даже десятилетия), стереотипность приступов и отсутствие симптомов в межприступные периоды. Иногда именно АА-амилоидоз с поражением почек оказывается первым проявлением, заставляющим обсуждать диагноз аутовоспалительного заболевания [58]. При появлении протеинурии у пациента с семейной периодической лихорадкой необходимо во всех случаях исключать диагноз АА-амилоидоза путем гистологического исследования почечного биоптата (окраска конго-рот и поляризационная микроскопия). У части пациентов отложения амилоида можно выявить в биоптате слизистой оболочки двенадцатиперстной или прямой кишки или подкожной жировой клетчатки.

Специфических методов лечения АА-амилоидоза не существует, однако подавление воспаления позволяет предупредить его развитие и затормозить прогрессирование поражения почек. У пациентов с периодической болезнью в большинстве случаев эффективен колхицин, вызывающий значительное снижение частоты или полное прекращение приступов заболевания. Одним из

основных медиаторов воспалительного ответа при ауто-воспалительных заболеваниях является интерлейкин-1, ингибиторы которого (канакинумаб, анакинра) оказались эффективными при многих заболеваниях этой группы. В двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании CLUSTER, в которое были включены 181 пациент с семейными периодическими лихорадками, частота полного ответа на лечение канакинумабом составила 71% у пациентов с колхицинрезистентной периодической болезнью, 57% – с недостаточностью мевалонаткиназы и 73% – с TRAPS [59]. При этом лечение канакинумабом вызывало значительное снижение содержания SAA, что имеет важное значение для профилактики AA-амилоидоза. По данным мета-анализа 5 исследований, при лечении канакинумабом полный ответ был достигнут у 85,2% из 128 пациентов с криопирин-ассоциированным периодическим синдромом, причем препарат был эффективным как при легком (семейной холодовой крапивнице), так и более тяжелых (синдроме Макла-Уэллса и NOMID) фенотипах заболевания [60].

Первичная оксалурия. Группа аутосомно-рецессивных заболеваний, характеризующихся увеличением продукции оксалата, который образуется в печени из гликоксилата и выводится почками. В высоких концентрациях оксалат образует кристаллы с кальцием в почечных канальцах, что приводит к развитию тубулоинтерстициального воспаления, нефролитиаза и/или нефрокальциноза и в конечном итоге прогрессирующей хронической почечной недостаточности. При снижении СКФ менее 30-40 мл/мин/1,73 м² оксалат начинает накапливаться в различных тканях (оксалоз), включая кости, сердце, сосуды, нервы и глаза, так как его продукция в печени превышает возможность почечной экскреции [61]. Выделяют три варианта первичной гипероксалурии, которые обусловлены мутациями разных генов (*AGXT*, *GRHPR* и *HOGAI*), кодирующих ферменты метаболизма гликоксилата. Первичная гипероксалурия 1 типа обычно проявляется в детском возрасте и характеризуется более тяжелым течением, чем первичная гипероксалурия 2 и 3 типов, в частности чаще и быстрее приводит к развитию диализзависимой хронической почечной недостаточности, хотя заболевание может быть диагностировано в любом возрасте. Предполагать первичную гипероксалурию как у детей, так и у взрослых следует при наличии рецидивирующего нефролитиаза и/или нефрокальциноза, особенно сопровождающихся прогрессирующим ухудшением функции почек. Скрининговым тестом у пациентов с нормальной функцией почек или ХБП 1-3 стадии является двукратное определение экскреции оксалата с мочой (в разовой порции в пересчете на креатинин или за сутки), в то время как у пациентов с ХБП 4-5 стадии целесообразно измерение содержания оксалата в плазме [62]. При наличии гипероксалурии, которую нельзя объяснить какими-либо другими причинами (употребление продуктов с большим содержанием оксалата и др.), показано молекулярно-генетическое исследование.

Консервативная терапия первичной гипероксалурии предполагает гидратацию (3,5-4 л/сут у взрослых и 2-3 л/м² у детей) и прием калия цитрата (0,1-0,15 г/кг) [62]. У части пациентов с гипероксалурией 1 типа эффективен пиридоксин (витамин В6). Критерием ответа на лечение этим витамином в течение по крайней мере 3 мес является снижение экскреции оксалата с мочой более чем на 30%. Препарат следует назначать в дозе не более 5 мг/кг, так как эффективность более высоких доз не доказана [62]. У пациентов с ХБП 5 стадии, не отвечающих на пиридоксин, возможна одновременная или последовательная трансплантация печени, являющейся источником оксалата, и почек, что позволяет избежать прогрессирования оксалоза в посттрансплантационном периоде.

Для лечения первичной гипероксалурии 1 типа недавно одобрен лумасиран, ингибирующий матричную РНК гена гидроксикислой оксидазы 1, кодирующего гликолатоксидазу, и уменьшающий содержание доступного гликоксилата в печени. В клинических исследованиях 3 фазы применение этого препарата вызывало значительное снижение экскреции оксалата с мочой или его содержания в плазме у детей и взрослых пациентов с нормальной или сниженной функцией почек, соответственно [63,64].

Тромботическая микроангиопатия (ТМА). ТМА – это клинко-морфологический синдром, характеризующийся повреждением эндотелия и образованием тромбов в сосудах микроциркуляторного русла с их окклюзией и ишемией органов, прежде всего почек [64]. Клинические проявления ТМА – острое повреждение почек (ОПП), тромбоцитопения и микроангиопатическая гемолитическая анемия, развивающаяся в результате механического гемолиза эритроцитов (Кумбс-негативная) и сопровождающаяся повышением активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и снижением уровня гаптоглобина в сыворотке крови. Микрососуды почек наиболее уязвимы к активации системы комплемента за счет особого строения (фенестрация) эндотелия гломерулярных капилляров, поэтому ОПП относится к основным проявлениям аГУС, хотя при этом заболевании могут поражаться и другие органы, в том числе сердце, головной мозг, легкие.

Одной из причин первичной ТМА является **аГУС** – редкое заболевание, сопровождающееся неконтролируемой активацией комплемента вследствие мутаций генов регуляторных белков или компонентов комплемента или образования антител к фактору Н системы комплемента. Триггерами развития аГУС часто служат различные комплементактивирующие состояния, в частности в акушерской практике ими являются осложнения течения беременности (преэклампсия, кровотечение и оперативные вмешательства). Диагноз аГУС следует предполагать в случае развития ОПП неясной природы в сочетании с типичными лабораторными изменениями. У 40-60% пациентов с аГУС не удается выявить патогенные мутации генов, регулирующих функцию системы комплемента, поэтому молекулярно-

ТАБЛИЦА 1. Патогенетические средства для лечения некоторых редких наследственных заболеваний с поражением почек

| Заболевание | Препарат | Механизм действия |
|---|--|--|
| Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек | Толваптан Октреотид | Блокатор V ₂ -рецепторов вазопрессина Аналог соматостатина |
| Болезнь фон Гиппель-Линдау | Белзутифан | Ингибитор фактора, индуцируемого гипоксией (HIF-2α) |
| Туберозный склероз | Эверолимус, сиролимус | Ингибиторы mTOR |
| Нефропатический цистиноз | Цистеамин | Обеспечивает выведение цистина из лизосом независимо от цистинозина |
| Болезнь Фабри | Агалсидаза альфа, агалсидаза бета Мигаластат | Рекомбинантные препараты α-галактозидазы А Шаперон, стабилизирующий активность α-галактозидазы А |
| ATTR-амилоидоз | Тафамидис Патисаран | Стабилизирует транстиретин и препятствует образованию амилоидогенных мономеров Олигонуклеотид, подавляющий синтез транстиретина путем РНК-интерференции |
| Первичная оксалурия | Лумасиран | Ингибирование мРНК гена гидроксикислой оксидазы 1, кодирующего гликолатоксидазу, и уменьшение содержания доступного глиоксилата в печени. |
| аГУС | Экулизумаб | Моноклональное антитело, взаимодействующее с C5 компонентом комплемента и блокирующее образование анафилотоксина C5a и мембраноатакующего комплекса |

генетическое исследование не считают необходимым для подтверждения диагноза, хотя оно имеет важное значение для оценки риска рецидивов заболевания, в том числе после трансплантации почки, и, соответственно, для определения необходимости в поддерживающей комбинированной терапии. Пункционная биопсия почки, как и любое другое инвазивное исследование, может вызвать дополнительную активацию системы комплемента. Тем не менее, она обоснована, если диагноз вызывает сомнение, в частности при отсутствии полного симптомокомплекса ТМА [66].

Для лечения аГУС помимо плазмообмена применяют экулизумаб – моноклональное антитело, взаимодействующее с C5 компонентом комплемента и блокирующее образование анафилотоксина C5a и мембраноатакующего комплекса, что позволяет предотвратить дальнейшее повреждение эндотелия сосудов и подавить образование микротромбов. В клинических исследованиях было показано, что лечение экулизумабом значительно снижает потребность в гемодиализе или трансплантации почки у пациентов с аГУС, в том числе уже начавших заместительную почечную терапию, а длительное применение этого препарата позволяет избежать рецидивов заболевания [9].

Заключение

Своевременная диагностика редких наследственных заболеваний почек имеет важное значение для генетической консультации и обследования родственников пробанда с целью выявления других случаев болезни в семье. Кроме того, постепенно увеличивается количество лекарственных препаратов, которые могут быть использованы для патогенетической терапии орфанных заболеваний (табл. 1). Предполагать наследственный генез нефропатии следует в первую очередь в случае ее развития в детском, подростковом или молодом возрасте, хотя некоторые наследственные заболевания проявляются в пожилом возрасте, а семейный анамнез может отсутствовать, в частности при аутосомно-рецессивном типе наследования. Дифференцировать многие

наследственные болезни почек со сходным фенотипом на основании особенностей клинической картины и лабораторных проявлений часто сложно или невозможно, поэтому диагноз следует подтвердить с помощью молекулярно-генетического метода. Иногда фенотип болезни, например, внепочечные проявления, или результаты скрининговых тестов указывают на конкретный диагноз, что позволяет ограничиться тестированием определенных генов или панелей генов, хотя в последние годы при подозрении на наследственные заболевания все чаще проводят полноэкзомное секвенирование, стоимость которого существенно снизилась.

Конфликт интересов: нет.

- Joly D, Bérout C, Grünfeld JP. Rare inherited disorders with renal involvement-approach to the patient. *Kidney Int* 2015;87(5):901-8.
- Nguengang Wakap S, Lambert DM, et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *Eur J Hum Genet* 2020; 28(2):165-73.
- Рамеев В.В., Симонян А.Х., Богданова М.В. и др. Периодическая болезнь: эволюция представлений о заболевании и подходы к диагностике и лечению. *Клин фармакол тер* 2020;29(2):56-68 [Rameev VV, Simonyan AKh, Bogdanova MV, et al. Familial Mediterranean fever: diagnosis and treatment. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2020;29(2):56-67 (In Russ.)].
- Devuyst O, Knoers NV, Remuzzi G, Schaefer F. Rare inherited kidney diseases: challenges, opportunities, and perspectives. *Lancet* 2014;383(9931):1844-59.
- Boycott KM, Lau LP, Cuttillo CM, Austin CP. International collaborative actions and transparency to understand, diagnose, and develop therapies for rare diseases. *EMBO Mol Med* 2019;11(5):e10486.
- Granhøj J, Tougaard B, Lildballe DL, Rasmussen M. Family history is important to identify patients with monogenic causes of adult-onset chronic kidney disease. *Nephron* 2022;146(1):49-57.
- Moiseev S, Tao E, Moiseev A, et al. The benefits of family screening in rare diseases: genetic testing reveals 165 new cases of Fabry disease among at-risk family members of 83 index patients. *Genes (Basel)* 2022;13(9):1619.
- Connaughton DM, Kennedy C, Shril S, et al. Monogenic causes of chronic kidney disease in adults. *Kidney Int* 2019;95(4):914-28.
- Козловская Н.Л., Моисеев С.В. Комплементблокирующая терапия у пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом и вторичной тромботической микроангиопатией. *Клин фармакол тер* 2023;22(2):7-14 [Korotchaeva Yu, Kozlovskaya N, Moiseev S. Complement inhibition therapy in patients with atypical hemolytic uremic syndrome and secondary microangiopathies. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023; 32(2):7-14 (In Russ.)].
- Bassanese G, Wlodkowski T, Servais A, et al. The European Rare Kidney Disease Registry (ERKReg): objectives, design and initial results. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16(1):251.
- Chevalier RL. CAKUT: A pediatric and evolutionary perspective on the leading cause of CKD in childhood. *Pediatr Rep* 2023;15(1):143-53.
- McConnachie DJ, Stow JL, Mallett AJ. Ciliopathies and the kidney: A review. *Am J Kidney Dis* 2021;77(3):410-9.
- Руденко Т.Е., Бобкова И.Н., Ставровская Е.В. Современные подходы к консервативной терапии поликистозной болезни почек. *Терапевтический*

- архив 2019;91(6):116–23 [Rudenko TE, Bobkova IN, Stavrovskaya EV. Modern approaches to conservative therapy of polycystic kidney disease. *Therapeutic Archive* 2019;91(6):116–23 (In Russ.).]
14. Qiu J, Germino GG, Menezes LF. Mechanisms of cyst development in polycystic kidney disease. *Adv Kidney Dis Health* 2023;30(3):209–219.
 15. Bergmann C, Guay-Woodford LM, Harris PC, et al. Polycystic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4(1):50.
 16. Ma M, Gallagher AR, Somlo S. Ciliary mechanisms of cyst formation in polycystic kidney disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2017;9(11):a028209.
 17. Sudarikova AV, Vasileva VY, Sultanova RF, Ilatovskaya DV. Recent advances in understanding ion transport mechanisms in polycystic kidney disease. *Clin Sci (Lond)* 2021;135(21):2521–40.
 18. Lu J, Xu W, Gong L, et al. Efficacy and safety of tolvaptan versus placebo in the treatment of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 2023;55(3):631–40.
 19. Hogan MC, Masyuk TV. Concurrent targeting of vasopressin receptor 2 and somatostatin receptors in autosomal dominant polycystic kidney disease: A promising approach for autosomal dominant polycystic kidney disease treatment? *Clin J Am Soc Nephrol* 2023;18(2):154–56.
 20. Sekine A, Hidaka S, Moriyama T, et al. Cystic kidney diseases that require a differential diagnosis from autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). *J Clin Med* 2022;11(21):6528.
 21. Murugapopathy V, Gupta IR. A primer on congenital anomalies of the kidneys and urinary tracts (CAKUT). *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;15(5):723–31.
 22. Wühl E, van Stralen KJ, Verrina E, et al. Timing and outcome of renal replacement therapy in patients with congenital malformations of the kidney and urinary tract. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(1):67–74.
 23. van der Ven AT, Vivante A, Hildebrandt F. Novel insights into the pathogenesis of monogenic congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *J Am Soc Nephrol* 2018;29(1):36–50.
 24. Singh S, Chaurasia A, Gopal N, et al. Treatment strategies for hereditary kidney cancer: current recommendations and updates. *Discov Med* 2022;34(173):205–20.
 25. Varshney N, Kebede AA, Owusu-Dapaah H, et al. A review of von Hippel-Lindau syndrome. *J Kidney Cancer VHL* 2017;4(3):20–9.
 26. Decks E. Belzutifan: first approval. *Drugs* 2021;81(16):1921–1927.
 27. Nair N, Chakraborty R, Mahajan Z, et al. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex. *J Kidney Cancer VHL* 2020;7(3):5–19.
 28. Gregorio V, Caparali EB, Shojaei A, et al. Alport syndrome: clinical spectrum and therapeutic advances. *Kidney Med* 2023;5(5):100631.
 29. Аксенова М.Е. Синдром Альпорта: современные представления. *Нефрология* 2021;25(3):75–83 [Aksenova ME. Alport syndrome: our knowledge update. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(3):75–83 (In Russ.).]
 30. Dorval G, Servais A, Boyer O. The genetics of steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Nephrol Dial Transplant* 2022;37(4):648–51.
 31. Boyer O, Dorval G, Servais A. The genetics of steroid-resistant nephrotic syndrome in adults. *Nephrol Dial Transplant* 2021;36(9):1600–2.
 32. Lepori N, Zand L, Sethi S, et al. Clinical and pathological phenotype of genetic causes of focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Clin Kidney J* 2018;11(2):179–90.
 33. Sadowski CE, Lovric S, Ashraf S et al. the SRNS Study Group. A single-gene cause in 29.5% of cases of steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:1279–89.
 34. Santin S, Bullich G, Tazón-Vega B, et al. Clinical utility of genetic testing in children and adults with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(5):1139–48.
 35. Korkmaz E, Lipska-Ziętkiewicz BS, Boyer O, et al. ADCK4-associated glomerulopathy causes adolescence-onset FSGS. *J Am Soc Nephrol* 2016;27(1):63–8.
 36. Econimo L, Schaeffer C, Zeni L, et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: an emerging cause of genetic CKD. *Kidney Int Rep* 2022;7:2332–2344.
 37. Mabillard H, Sayer JA, Olinger E. Clinical and genetic spectra of autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2023;38:271–82.
 38. Downie ML, Lopez Garcia SC, Kleta R, Bockenhauer D. Inherited tubulopathies of the kidney: insights from genetics. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021;16(4):620–30.
 39. Kermond R, Mallett A, McCarthy H. A clinical approach to tubulopathies in children and young adults. *Pediatr Nephrol* 2023;38(3):651–62.
 40. Foreman J. Fanconi syndrome. *Pediatr Clin N Am* 2019;66:159–67.
 41. Чеботарева Н.В., Цыгин А.Н., Буланов Н.М. и др. Синдром Фанкони у взрослых и детей. *Клин фармакол тер* 2022;31(1): 69–74 [Chebotareva N, Tsygin A, Bulanov N, et al. Fanconi syndrome in adults and children. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2022;31(1):69–74 (In Russ.).]
 42. Lemaire M. Novel Fanconi renotubular syndromes provide insights in proximal tubule pathophysiology. *Am J Physiol Renal Physiol* 2021;320(2):F145–60.
 43. Besouw MTP, Kleta R, Bockenhauer D. Bartter and Gitelman syndromes: questions of class. *Pediatr Nephrol* 2020;35:1815–24.
 44. Raina R, Krishnappa V, Das A, et al. Overview of monogenic or Mendelian forms of hypertension. *Front Pediatr* 2019;7:263.
 45. Ottosson-Laakso E, Tuomi T, Forsén B, et al. Influence of familial renal glycosuria due to mutations in the SLC5A2 gene on changes in glucose tolerance over time. *PLoS One* 2016;11(1):e0146114.
 46. Чеботарева Н.В., Цыгин А.Н., Буланов Н.М. и др. Цистиноз: патогенез, клинические проявления и лечение. *Клин фармакол тер* 2021;30(1):80–88. [Chebotareva N, Tsygin A, Bulanov N, et al. Cystinosis: pathogenesis, clinical features and treatment. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2021;30(1):80–8 (In Russ.).]
 47. Langman CB, Barshop BA, Deschênes G, et al. Controversies and research agenda in nephropathic cystinosis: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2016;89(6):1192–203.
 48. Чеботарева Н.В., Моисеев С.В. Непропатический цистиноз: механизмы развития и методы лечения. *Клин фармакол тер* 2023;32(1):79–85 [Chebotareva N, Moiseev S. Nephropathic cystinosis: pathophysiology and effects of treatment. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(1):79–85 (In Russ.).]
 49. Emma F, van't Hoff W, Hohenfellner K, et al. An international cohort study spanning five decades assessed outcomes of nephropathic cystinosis. *Kidney Int* 2021; doi.org/10.1016/j.kint.2021.06.019
 50. Gahl WA, Balog JZ, Kleta R. Nephropathic cystinosis in adults: natural history and effects of oral cysteamine therapy. *Ann Intern Med* 2007;147(4):242–50.
 51. Моисеев С.В., Тао Е.А., Моисеев А.С. и др. Клинические проявления и исходы болезни Фабри у 150 взрослых пациентов. *Клин фармакол тер* 2021;30(3):43–51 [Moiseev S, Tao E, Moiseev A, et al. Clinical manifestations and outcomes of Fabry disease in 150 adult patients. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2021;30(3):43–51 (In Russ.).]
 52. Моисеев А.С., Буланов Н.М., Тао Е.А. и др. Эффективность и безопасность длительной ферментозаместительной терапии агалсидозой альфа и агалсидозой бета у взрослых пациентов с болезнью Фабри. *Клин фармакол тер* 2022;31(4):28–34 [Moiseev A, Bulanov N, Tao E, et al. Efficacy and safety of long-term enzyme replacement therapy with agalsidase alfa or agalsidase beta in adult patients with Fabry disease. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2022;31(4):28–34 (In Russ.).]
 53. Germain DP, Elliott PM, Falissard B, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in male patients with Fabry disease: A systematic literature review by a European panel of experts. *Mol Genet Metab Rep* 2019;19:100454.
 54. Лысенко (Козловская) Л.В., Рамеев В.В., Моисеев С.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза. *Клин фармакол тер* 2020;29(1):13–24 [Lysenko (Kozlovskaya) LV, Rameev VV, Moiseev S, et al. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of systemic amyloidosis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Therapy* 2020;29(1):13–24.
 55. Damy T, Garcia-Pavia P, Hanna M, et al. Efficacy and safety of tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and long-term extension study. *Europ J Heart Fail* 2021;23:277–85
 56. Рамеев В.В., Моисеев С.В., Козловская Л.В. АА-амилоидоз при аутовоспалительных заболеваниях. *Клин фармакол тер* 2021;30(4):52–61 [Rameev V, Moiseev S, Kozlovskaya L. AA amyloidosis in autoinflammatory diseases. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2021;30(4):52–61 (In Russ.).]
 57. Моисеев С.В., Рамеев В.В. Дифференциальный диагноз системных аутовоспалительных заболеваний. *Клин фармакол тер* 2022;31(2):5–13 [Moiseev S, Rameev V. Differential diagnosis of systemic autoinflammatory diseases. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2022;31(2):5–13 (In Russ.).]
 58. Delaleu J, Deshayes S, Rodrigues F, et al. Tumor necrosis factor receptor-1 associated periodic syndrome (TRAPS) related AA amyloidosis: a national case series and systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2021 Mar 14;keab252.]
 59. De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, et al. Canakinumab for the treatment of autoinflammatory recurrent fever syndromes. *N Engl J Med* 2018;378:1908–19.
 60. Lachmann H, Kuemmerle-Deschner JB, Heike T, et al. Efficacy and safety of canakinumab in patients with cryopyrin associated periodic syndrome: results from meta-analysis of 5 studies. *Arthr Rheum* 2012;64(10Suppl):S321–22.
 61. Shee K, Stoller ML. Perspectives in primary hyperoxaluria - historical, current and future clinical interventions. *Nat Rev Urol* 2022;19(3):137–46.
 62. Groothoff JW, Metry E, Deesker L, et al. Clinical practice recommendations for primary hyperoxaluria: an expert consensus statement from ERKNet and OxalEurope. *Nat Rev Nephrol* 2023;19(3):194–211.
 63. Sas DJ, Magen D, Hayes W, et al; ILLUMINATE-B Workgroup. Phase 3 trial of lumasiran for primary hyperoxaluria type I: A new RNAi therapeutic in infants and young children. *Genet Med* 2022;24(3):654–62.
 64. Michael M, Groothoff JW, Shasha-Lavsky H, et al. Lumasiran for advanced primary hyperoxaluria type I: phase 3 ILLUMINATE-C trial. *Am J Kidney Dis* 2023;81(2):145–155.
 65. Коротчаева Ю.В., Козловская Н.Л., Демьянова К.А. и др. Атипичный гемолитико-уремический синдром: клиническая картина, диагностика и лечение. *Клин фармакол тер* 2022;31(2):43–50 [Korotchaeva Yu, Kozlovskaya N, Demyanova K, et al. Atypical hemolytic-uremic syndrome: clinical presentation, diagnosis and treatment. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2022; 31(2):43–50 (In Russ.).]
 66. Козловская Н.Л., Прокопенко Е.И., Эмирова Х.М., Серикова С.Ю. Клинические рекомендации по диагностике и лечению атипичного гемолитико-уремического синдрома. *Нефрология и диализ* 2015;17(3):242–64 [Kozlovskaya NL, Prokopenko EI, Emirova KhM, Serikova SYu. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of atypical hemolytic uremic syndrome. *Nephrology and Dialysis* 2015;17(3):242–64 (In Russ.).]

Rare inherited diseases with kidney involvement: approaches to diagnosis and treatment

S. Moiseev, N. Chebotareva, N. Bulanov, E. Shilov

Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Many rare inherited disorders can be associated with the various types of kidney involvement, including glomerular disease,

tubulopathies, congenital anomalies of the kidneys and urinary tract, urolithiasis, multiple cysts, malignant and benign tumors. Hereditary nephropathy should be always considered in children, adolescents and young patients with the kidneys or urinary tract disorders and/or patients with positive family anamnesis although certain genetic diseases can manifest in adult or even in the elderly whereas proband family members frequently show no signs of the disease. Extrarenal manifestations can be a valuable clue for diagnosis of various genetic disorders, e.g. neurosensory deafness in Alport syndrome, cornea verticillata and angiokeratoma in Fabry disease, photophobia in nephropathic cystinosis. Genetic tests are essential for verification of monogenic inherited diseases. In the nearest future, whole-exome or genome sequencing at

constantly decreasing cost may replace targeted sequencing of the known causal gene(s) or gene panels, particularly when various inherited disorders present with the similar clinical phenotypes.

Key words. *Orphan diseases, kidney involvement, genetic tests, whole-exome sequencing, treatment.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: S. Moiseev. Rossolimo, 11/5, Moscow 119435, Russia. avt420034@yahoo.com.

To cite: Moiseev S, Chebotareva N, Bulanov N, Shilov E. Rare inherited diseases with kidney involvement: approaches to diagnosis and treatment. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* = *Clin Pharmacol Ther* 2023;32(3):6-18 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2023-3-6-18.

Распространенность и факторы риска хронической болезни почек у пациентов с артериитом Такаясу

Н.М. Буланов¹, В.Е. Логина^{1,2}, А.А. Ефимова¹, Н.П. Власова¹, К.В. Макарова¹, А.В. Скворцов^{1,2}, А.Ю. Суворов^{1,3}, П.И. Новиков¹, С.В. Моисеев^{1,2}

¹Клиника им. Е.М. Тареева, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, ²Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, ³Центр анализа сложных систем, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Для корреспонденции:
Н.М. Буланов. Москва, 119435, Россолимо, 11/5. nmbulanov@gmail.com

Для цитирования:
Буланов Н.М., Логина В.Е., Ефимова А.А. и др. Распространенность и факторы риска хронической болезни почек у пациентов с артериитом Такаясу. Клинический фармакологический журнал 2023;32(3):19-23 [Bulanov N, Logina V, Efimova A, et al. Prevalence and risk factors of chronic kidney disease in Takayasu arteritis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2023;32(3):19-23 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2023-3-19-23.

Артериит Такаясу (АТ) — системный васкулит, поражающий аорту и ее ветви. Гломеруло-нефрит или тубулоинтерстициальный нефрит нехарактерны для АТ, однако прогрессирующее снижение функции почек может быть следствием поражения почечных артерий или артериальной гипертензии.

Цель. Оценить распространенность хронической болезни почек (ХБП) и ассоциированных с ее развитием факторов у пациентов с АТ.

Материал и методы. В одноцентровое ретроспективное исследование включали взрослых (≥ 18 лет) пациентов с АТ, установленным в соответствии с классификационными критериями Американской коллегии ревматологии (1990 и/или 2022 г.) и/или определением, принятом на согласительной конференции в Чепел-Хилл (2012 г.). ХБП диагностировали в соответствии с критериями KDIGO 2012 г. и Ассоциации нефрологов России. Оценивали демографические данные, течение заболевания, включая поражение почечных артерий, показатели функции почек, наличие артериальной гипертензии и гиперхолестеринемии.

Результаты. В исследование были включены 152 пациента (143 женщины и 9 мужчин, средний возраст на момент установления диагноза — $28,8 \pm 10,4$ лет). Медиана длительности наблюдения составила 4 (1-10) года. У 94 (61,8%) пациентов была выявлена артериальная гипертензия, у 67 (44,1%) — гиперхолестеринемия, у 5 (3,3%) — сахарный диабет. Поражение почечных артерий в рамках основного заболевания определялось у 45 (29,6%) пациентов, в том числе двустороннее — у 15 (9,9%). К концу наблюдения у 14 (9,2%) пациентов расчетная скорость клубочковой фильт-

рации (СКФ) была ниже 60 мл/мин/ $1,73$ м² (один пациент получал заместительную почечную терапию программным гемодиализом), у 68 (44,7%) — находилась в диапазоне от 60 до $89,9$ мл/мин/ $1,73$ м². Стойкая протеинурия отмечалась у 11 (7,2%) пациентов. ХБП была установлена у 22 (14,5%) пациентов. По данным многофакторной линейной регрессии, основными факторами, значимо ассоциированными с величиной СКФ к концу наблюдения, были возраст в дебюте заболевания ($p=0,008$), двусторонний стеноз почечных артерий ($p=0,021$) и гиперхолестеринемия ($p=0,022$), однако они объясняли лишь 18,2% вариации признака. У 4 пациентов при биопсии почки, выполненной в связи с быстрым нарастанием уровня креатинина и/или протеинурии, были диагностированы АА-амилоидоз, иммунокомплексный мезангиопролиферативный гломеруло-нефрит, вторичный фокально-сегментарный гломерулосклероз и гранулематозный тубулоинтерстициальный нефрит.

Заключение. Высокая распространенность у пациентов с артериитом Такаясу ХБП и ее факторов риска, как универсальных, так и специфических для заболевания, требует тщательного наблюдения для своевременного начала нефропротективной терапии.

Ключевые слова. Артериит Такаясу, хроническая болезнь почек, стеноз почечной артерии, гиперхолестеринемия.

Артериит Такаясу (АТ) — системный васкулит, нередко гранулематозный, характеризующийся преимущественным поражением аорты и/или ее крупных ветвей [1]. АТ в основном встречается у

молодых женщин. Заболеваемость зависит от региона. В Японии, где АТ был впервые описан, ежегодная заболеваемость составляет 1-2 случая на миллион населения [2], в Европе – от 0,4 до 3,4 на миллион населения [3]. В Российской Федерации данных о заболеваемости нет.

Ранняя стадия АТ характеризуется неспецифическими воспалительными проявлениями: лихорадка, утомляемость, ночная потливость, снижение массы тела, повышение содержания маркеров острофазового воспаления. По мере прогрессирования воспаления вовлеченных артерий, развития стенозов и ишемии органов и тканей появляются более специфические клинические признаки, такие как перемежающаяся хромота нижних и верхних конечностей, артериальная гипертензия, разница значений АД между двумя руками, ослабление или исчезновение пульса на периферических артериях, стенокардия, каротидиния (боли в области сонных артерий). В патологический процесс могут быть вовлечены как сама аорта, так и любая из ее ветвей. Чаще всего поражаются подключичные и общие сонные артерии [4].

АТ редко ассоциируется с гломерулярными или тубулоинтерстициальными заболеваниями почек, однако поражение почечных артерий может привести к развитию реноваскулярной артериальной гипертензии, ишемической нефропатии и хронической болезни почек [4,5]. При этом развитие тяжелой артериальной гипертензии не всегда имеет реноваскулярную природу, поскольку поражение почечных артерий удается выявить не у всех пациентов. Частота развития ХБП и ее факторы риска у пациентов с АТ изучены недостаточно.

Целью исследования была оценка распространенности ХБП и ассоциированных с ее развитием факторов у пациентов с АТ.

Материал и методы

В одностороннее ретроспективное когортное исследование включали взрослых (≥ 18 лет) пациентов с АТ, проходивших амбулаторное или стационарное лечение в Клинике им. Е.М. Тареева с 2012 по 2022 г. Диагноз АТ был установлен в соответствии с классификационными критериями Американской коллегии ревматологии (1990 и/или 2022 г.) и/или определением, принятом на согласительной конференции в Чапел-Хилле (2012 г.) [1,6,7]. Из исследования были исключены пациенты, у которых отсутствовал достаточный набор данных для оценки поражения почек.

Наличие артериальной гипертензии регистрировали на основании стойкого повышения систолического АД ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического АД ≥ 90 мм рт. ст., гиперхолестеринемии – повышения сывороточного уровня общего холестерина $> 5,0$ ммоль/л.

Вовлечение в патологический процесс почечной артерии устанавливали на основании данных визуализации (КТ-ангиография, магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография и/или ультразвуковая доплерография). Демографические данные, данные о клинических проявлениях заболевания, лабораторных параметрах, включая уровень креатинина в сыворотке крови, расчетную скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI, протеину-

рию, и других маркерах ХБП (структурные аномалии почек, патология почек, если таковые имеются), объеме проводившейся терапии были получены из электронных медицинских карт и выписных эпикризов пациентов.

ХБП диагностировали в соответствии с критериями KDIGO и Ассоциации нефрологов России: (1) любые клинические признаки поражения почек, сохраняющиеся в течение ≥ 3 мес, (2) структурные изменения в почках или (3) снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², сохраняющееся в течение ≥ 3 мес, независимо от наличия других признаков поражения почек [8,9].

Статистический анализ выполнен с использованием программного обеспечения SPSS23 (IBM Inc.). Нормальность распределения количественных данных проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Все показатели представлены как среднее \pm SD или медиана (IQR) для непрерывных переменных в зависимости от типа распределения и в виде абсолютных чисел и частот для категориальных переменных. Для оценки связи между факторами риска и величиной СКФ в конце наблюдения использовали модель многомерной линейной регрессии с обратным пошаговым отбором. Критерием статистической значимости считали $p < 0,05$.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Сеченовского Университета.

Результаты

В исследование были включены 152 пациента, в том числе 143 женщины и 9 мужчин в среднем возрасте на момент установления диагноза $28,8 \pm 10,4$ лет (табл. 1). У большинства из них выявлен АТ V типа. Медиана длительности наблюдения от установления диагноза составила 4 года. Медиана концентрации С-реактивного белка ($n=73$) до начала лечения составила 25,6 (12,0-68,2) мг/л, СОЭ ($n=114$) – 50 (37-60) мм/ч. Все пациенты получали глюкокортикостероиды, 118 (77,6%) – базисные противовоспалительные препараты (в двух третях случаев метотрексат), 32 (21,1%) – генно-инже-

ТАБЛИЦА 1. Общая характеристика 152 пациентов с ТА

| Параметр | Значение |
|---|-----------------|
| Женщины, n (%) | 143 (94,1%) |
| Возраст на момент установления диагноза, лет | $28,8 \pm 10,4$ |
| Возраст на момент завершения наблюдения, лет | $38,0 \pm 15,8$ |
| Средний срок наблюдения, мес. | 48 (12-110) |
| Тип АТ, n (%) | |
| 1 | 23 (15,1) |
| 2 | 12 (7,9) |
| 3 | 7 (4,6) |
| 4 | 1 (0,7) |
| 5 | 75 (49,3) |
| Неизвестен | 34 (22,4) |
| Артериальная гипертензия после установления диагноза, n (%) | 94 (61,8) |
| Макс. систолическое АД до лечения, мм рт. ст. | 180 (160-215) |
| Макс. диастолическое АД до лечения, мм рт. ст. | 100 (90-110) |
| Антигипертензивная терапия, n (%) | 93 (61,2) |
| Сахарный диабет 2 типа, n (%) | 5 (3,3) |
| Гиперхолестеринемия, n (%) | 67 (44,1) |
| Лечение статинами, n (%) | 42 (27,6) |
| Инфаркт миокарда, n (%) | 3 (2,0) |
| Инсульт, n (%) | 20 (13,2) |
| Серонегативный спондилоартрит, n (%) | 1 (0,7) |
| Воспалительное заболевание кишечника, n (%) | 4 (2,6) |
| Вмешательства на сосудах, n (%) | 35 (23,0) |

ТАБЛИЦА 2. Частота проявлений поражения почек и почечных артерий

| Параметр | Значение |
|--|------------------|
| Поражение почечных артерий, n (%) | 45 (29,6) |
| одностороннее | 30 (19,7) |
| двустороннее | 15 (9,9) |
| СКФ в конце наблюдения, мл/мин/1,73 м ² , n (%) | |
| ≥90,0 | 70 (46,1) |
| 60-89,9 | 68 (44,7) |
| 45-59,9 | 9 (5,9) |
| 30-44,9 | 4 (2,6) |
| 15-29,9 | 0 |
| <15,0 | 1 (0,7) |
| Протеинурия, n (%) | 11 (7,2) |
| Протеинурия, г/л | 0,23 (0,09-0,30) |
| Кисты и иные структурные аномалии, n (%) | 2 (1,3) |
| Диагноз ХБП, n (%) | 22 (14,5) |

нерные биологические препараты, в том числе ингибиторы фактора некроза опухоли-α (24) и антагонисты интерлейкина-6 (8).

У 94 (61,8%) пациентов была диагностирована артериальная гипертензия. До начала лечения медиана максимальных зарегистрированных показателей систолического АД составила 180 мм рт. ст., диастолического АД — 100 мм рт. ст. (табл. 1). 93 из них получали антигипертензивную терапию. Гиперхолестеринемию выявили у 67 (44,1%) пациентов. Около двух третей из них получали лечение статинами.

Признаки поражения почечной артерии в рамках основного заболевания определялись у 45 (29,6%) пациентов, в том числе двустороннее поражение — у 15 (9,9%) (табл. 2).

К концу наблюдения у 14 (9,2%) пациентов расчетная СКФ была ниже 60 мл/мин/1,73 м² (один пациент получал заместительную почечную терапию программным гемодиализом), у 68 (44,7%) находилась в диапазоне от 60 до 89,9 мл/мин/1,73 м². Стойкая протеинурия (медиана экскреции белка с мочой — 0,23 г/л) отмечалась у 11 (7,2%) пациентов. У 2 (1,3%) пациентов были выявлены кисты в почках или иные структурные изменения по данным визуализирующих методов исследования. ХБП была установлена у 22 (14,5%) пациентов.

При использовании однофакторной линейной регрессии факторами, ассоциированными с величиной СКФ к концу наблюдения, были возраст в начале заболевания, гиперхолестеринемия и артериальная гипертензия,

в то время как двустороннее поражение почечных артерий имело лишь тенденцию к значимости (табл. 3). В многофакторной модели значимая ассоциация с величиной СКФ была подтверждена для возраста, двустороннего стеноза и гиперхолестеринемии, а артериальная гипертензия не имела самостоятельного значения (табл. 3). При этом указанные факторы объясняли лишь 18% вариации значения СКФ.

У 4 пациентов при биопсии почки, выполненной в связи с быстрым нарастанием уровня креатинина и/или протеинурии, были диагностированы АА-амилоидоз (наблюдение описано ранее [10]), иммунокомплексный мезангиопролиферативный гломерулонефрит, вторичный фокально-сегментарный гломерулосклероз и гранулематозный тубулоинтерстициальный нефрит.

Обсуждение

Распространенность ХБП в общей популяции достигает 9,1% (8,5-9,8%) [11]. Частота ее у пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями достоверно неизвестна, однако может быть существенно выше. В обследованной нами когорте пациентов она составила 14,5% и несколько превышала таковую в российской популяции (около 8%) [12]. В опубликованных долгосрочных наблюдательных исследованиях у пациентов с АТ преимущественно представлены данные о частоте стойкого снижения СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², которая составляет от 6,0% до 11,8% [13-14]. Представляется важным тот факт, что у 44,7% пациентов в нашей выборке к концу наблюдения СКФ находилась в диапазоне от 60 до 89,9 мл/мин/1,73 м². Указанные значения не позволяют диагностировать ХБП при отсутствии других проявлений, но требуют тщательного наблюдения ввиду риска прогрессирования почечной дисфункции под действием распространенных в этой популяции факторов риска, несмотря на молодой возраст пациентов. Кроме того, верификация диагноза ХБП исключительно на основании снижения СКФ может приводить к несвоевременной диагностике состояний, требующих дополнительного обследования и лечения под наблюдением нефролога, таких как значимая протеинурия или анатомические аномалии.

В отличие от системных васкулитов с преимущественным поражением мелких сосудов, АТ обычно не сопровождается развитием гломерулонефрита или тубу-

ТАБЛИЦА 3. Факторы, ассоциированные с величиной СКФ к концу наблюдения — однофакторная и многофакторная линейная регрессия

| | Однофакторная регрессия | | | | Многофакторная регрессия (F _{4,105} =5,621, R ² =0,182, p<0,001) | |
|--------------------------------------|-------------------------|--------|----------------|--------|---|-------|
| | β | F | R ² | p | β | p |
| Женский пол | 0,094 | 1,340 | 0,009 | 0,249 | - | - |
| Возраст дебюта | -0,287 | 13,510 | 0,083 | <0,001 | -0,253 | 0,008 |
| Индекс массы тела | -0,176 | 3,242 | 0,031 | 0,075 | - | - |
| Поражение почечных артерий (любое) | -0,068 | 0,525 | 0,005 | 0,470 | - | - |
| Двусторонний стеноз почечных артерий | -0,161 | 2,995 | 0,026 | 0,086 | -0,223 | 0,021 |
| Гиперхолестеринемия | -0,267 | 10,791 | 0,071 | 0,001 | -0,212 | 0,022 |
| Артериальная гипертензия | -0,208 | 6,544 | 0,043 | 0,012 | -0,158 | 0,092 |
| Сахарный диабет | 0,021 | 0,062 | 0 | 0,804 | - | - |

лоинтерстициального нефрита. Одним из основных факторов риска ХБП при АТ является поражение почечных артерий, которое развивается по данным разных авторов у 11,5–62% пациентов [15], что согласуется с полученными нами результатами (29,6%). В нашем предыдущем исследовании частота поражения почечных артерий у 128 пациентов с АТ была ниже и составила 17%, что, по всей видимости, связано с более широким применением методов визуализации [16]. Следует отметить, что существенное влияние на почечный исход оказывает не только сам факт, но и характер поражения почечных артерий. Во многих работах отмечены существенно худшие показатели функции почек, как в дебюте заболевания, так и к концу наблюдения, среди пациентов с более выраженным стенозом почечных артерий (>75%) и их двусторонним поражением [5,13,14]. В нашей работе двусторонний стеноз почечных артерий также ассоциировался с более низкими показателями СКФ к концу наблюдения, однако не был единственным значимым фактором.

Существенное негативное влияние на значение СКФ к концу наблюдения оказывали традиционные факторы риска: возраст пациентов на момент начала заболевания, гиперхолестеринемия и артериальная гипертензия. Хотя в исследованной выборке преобладали женщины молодого возраста, частота нарушений липидного обмена составила 44%. При этом только две трети пациентов с гиперхолестеринемией получали лечение статинами. Дислипидемия является установленным фактором риска прогрессирующего снижения СКФ в общей популяции [17]. Помимо этого, высокие темпы прогрессирования атеросклероза, сопровождающегося высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, характерны не только для АТ, но и других системных васкулитов, в частности АНЦА-ассоциированных [18–21].

Высокая распространенность артериальной гипертензии (61,8%) в обследованной нами выборке не противоречит данным международных исследований, в которых она достигала 35–71% [5,13,14]. Развитие артериальной гипертензии при АТ нельзя объяснить только поражением почечных артерий, частота которого была вдвое ниже. В многофакторной модели артериальная гипертензия утратила статистическую значимость при одновременном включении двустороннего поражения почечных артерий, что ставит под сомнение независимость ее влияния на СКФ у пациентов с АТ. В опубликованных когортных исследованиях артериальная гипертензия также не была ключевым фактором, ассоциированным с почечным исходом.

Результаты нашего исследования показали, что в редких случаях поражение почек при АТ может быть обусловлено не только сосудистой патологией и традиционными факторами риска, но и гломерулярными (АА-амилоидоз, пролиферативный гломерулонефрит) или тубулоинтерстициальными (тубулоинтерстициальный нефрит) заболеваниями, диагностика которых невозможна без морфологического исследования ткани

почки. Подобные единичные наблюдения описаны как отечественными, так и зарубежными авторами [20,22]. Таким образом, быстрое снижение СКФ и/или нарастание протеинурии неясной этиологии у пациентов с АТ требует выполнения биопсии почки, что соответствует отечественным и международным рекомендациям [9,23].

Сильными сторонами нашего исследования являются крупнейший в отечественной практике размер когорты пациентов с АТ, а также применение различных определений для оценки распространенности почечной дисфункции, что позволяет сопоставить наши данные с различными литературными источниками. В то же время, при интерпретации результатов исследования следует принимать во внимание ряд ограничений, в том числе ретроспективный характер, вариабельные сроки наблюдения, а также различия между применявшимися методами визуализации.

Заключение

У пациентов с АТ выявлена высокая распространенность ХБП и ее факторов риска, что требует тщательной оценки вероятности развития и прогрессирования почечной дисфункции у этой категории пациентов.

Конфликт интересов: нет.

- 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.
- Pugh D, Karabayas M, Basu N, et al. Large-vessel vasculitis. *Nat Rev Dis Primers* 2022;7(1):93.
- Sanchez-Alvarez C, Crowson CS, Koster MJ, Warrington KJ. Prevalence of Takayasu arteritis: A population-based study. *J Rheumatol* 2021;48(6):952.
- Mwiripatayi BP, Jeffery PC, Beningfield SJ, et al. Takayasu arteritis: clinical features and management: report of 272 cases. *ANZ J Surg* 2005;75(3):110–7.
- Sun Y, Dai X, Lv P, et al. Characteristics and medium-term outcomes of Takayasu arteritis-related renal artery stenosis: analysis of a large Chinese cohort. *J Rheumatol* 2021;48(1):87–93.
- Arend WP, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 1990;33(8):1129–34.
- Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, et al. 2022 American College of Rheumatology/EULAR classification criteria for Takayasu arteritis. *Ann Rheum Dis* 2022;81(12):1654–60.
- Levey AS, De Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011;80(1):17–28.
- Смирнов А.В., Ватазин А.В. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек. Published online 2020. https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final.pdf.
- Логина В.Е., Буланов Н.М., Кузнецова Е.И. и др. АА-амилоидоз - редкая причина поражения почек у пациентки с артериитом Такаюсу. *Клин фармакол тер* 2023; 32(1):73–78 [Logina V, Bulanov N, Kuznetsova E, et al. AA-amyloidosis as a rare cause of kidney disease in patient with Takayasu's arteritis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(1):73–8 (In Russ.)].
- Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2020;395(10225):709–33.
- Есаян А.М., Арутюнов Г.П., Мелихов О.Г. Распространенность хронической болезни почек среди пациентов, обратившихся в учреждения первичной медико-санитарной помощи. Результаты проспективного наблюдательного исследования в 12 регионах России. *Клиническая нефрология* 2021;13(3):6–16 [Esayan AM, Arutyunov GP, Melikhov OG. Prevalence of chronic kidney disease among primary care patients in 12 regions of Russia. *Clinical Nephrology* 2021;13(3):6–16 (In Russ.)].
- Hong S, Ghang B, Kim YG, et al. Long-term outcomes of renal artery involvement in Takayasu arteritis. *J Rheumatol* 2017;44(4):466–72.
- Baldwin C, Mohammad AJ, Cousins C, et al. Long-term outcomes of patients with Takayasu arteritis and renal artery involvement: a cohort study. *Rheumatol Adv Pract* 2018;2(2):1–7.
- Chen Z, Li J, Yang Y, et al. The renal artery is involved in Chinese Takayasu's arteritis patients. *Kidney Int* 2018;93(1):245–51.
- Мухин Н.А., Смитиенко И.О., Новиков П.И. и др. Артериит Такаюсу: трудности диагностики, лечение и исходы в когортном исследовании у 128 больных. *Клин фармакол тер* 2014;23(3):55–61 [Mukhin NA, Smitienko IO,

- Novikov PI et al. Takayasu's arteritis: diagnostic challenges, treatment and outcomes in 128 patients. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2014;23(3):55-61 (In Russ.).
17. Liang X, Ye M, Tao M, et al. The association between dyslipidemia and the incidence of chronic kidney disease in the general Zhejiang population: a retrospective study. *BMC Nephrol* 2020;21(1):252.
 18. Ucar AK, Ozdede A, Kayadibi Y, et al. Increased arterial stiffness and accelerated atherosclerosis in Takayasu arteritis. *Semin Arthritis Rheum* 2023;60: 152199.
 19. Du J, Ren Y, Liu J, et al. Association of prolonged disease duration and TG/HDL-C ratio in accelerating atherosclerosis in patients with Takayasu's arteritis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2022;28:10760296221121297.
 20. 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.
 21. Кузнецова Е.И., Моисеев С.В., Новиков П.И. и др. Субклинический атеросклероз периферических артерий у больных гранулематозом с полиангиитом (Вегенера). *Клин фармакол тер* 2013;22(4):36-41 [Kuznetsova EI, Moiseev SV, Novikov PI, et al. Subclinical atherosclerosis of peripheral arteries in patients with granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2013;22(4):36-41 (In Russ.)].
 22. Li XM, Ye WL, Wen YB, et al. Glomerular disease associated with Takayasu arteritis: 6 cases analysis and review of the literature. *Chin Med Sci J* 2009;24(2): 69-75.
 23. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3(1):1-150.

Prevalence and risk factors of chronic kidney disease in Takayasu arteritis

**N. Bulanov¹, V. Logina^{1,2}, A. Efimova¹, N. Vlasova¹,
K. Makarova¹, A. Skvortsov^{1,2}, A. Suvorov^{1,3},
P. Novikov¹, S. Moiseev^{1,2}**

¹Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, ²Lomonosov Moscow State University, Moscow, ³Center for Analysis of Complex Systems, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Takayasu arteritis (TA) is a rare systemic vasculitis affecting aorta and its branches. Glomerulonephritis and tubulointerstitial nephritis are not typical for TA. However progressive kidney dysfunction can result from renal artery involvement or refractory hypertension.

Aim. To assess the prevalence of chronic kidney disease (CKD) and associated risk factors among patients with TA.

Material and methods. In a single-center retrospective study, we enrolled adult (≥ 18 years old) patients with TA diagnosed in accordance with the American College of Rheumatology classification criteria (1990 and/or 2022) and/or Chapel Hill Consensus Conference (2012) definition. The cases that did not contain data sufficient to assess kidney involvement were excluded. CKD was diagnosed according to

the KDIGO 2012 and Russian Association of Nephrologists definitions. The data on patients' demographics, disease course, renal artery involvement, kidney function, blood pressure, cholesterol levels were extracted from medical documentation.

Results. We studied 152 patients with TA, 143 females and 9 males, mean age at disease onset $28,8 \pm 10,4$ years. Median duration of follow up was 4 (1-10) years. Ninety-four (61,8%) patients had hypertension, 67 (44,1%) had hypercholesterolemia, and 5 (3,3%) had diabetes mellitus. Renal artery involvement was reported in 45 (29,6%) patients, including bilateral involvement in 15 (9,9%). At the end of follow up, 14 (9,2%) patients had estimated glomerular filtration rate (eGFR) of less than $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, among them one patient required renal replacement therapy. Sixty-eight (44,7%) patients had eGFR between 60 and $89,9 \text{ mL/min/1.73 m}^2$. Persistent proteinuria was present in 11 (7,2%) of patients. CKD was diagnosed in 22 (14,5%) patients. Multivariate linear regression showed that eGFR at the end of follow up was significantly associated with the age at disease onset ($p=0,008$), bilateral kidney artery stenosis ($p=0,021$), and hypercholesterolemia ($p=0,022$), however these factors explained only 18,2% of the eGFR variance. Kidney biopsy was performed in four patients due to a rapid increase in the serum creatinine level and/or proteinuria and revealed AA-amyloidosis, immune-complex mesangioproliferative glomerulonephritis, secondary focal segmental glomerulosclerosis, and granulomatous interstitial nephritis.

Conclusion. High prevalence of CKD and both disease-specific and traditional risk factors in patients with TA emphasizes the importance of monitoring and timely initiation of nephroprotective therapy.

Key words. *Takayasu arteritis, chronic kidney disease, renal artery stenosis, hypercholesterolemia.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: N. Bulanov. Rossolimo, 11/5, Moscow 119435, Russia. nmbulanov@gmail.com.

To cite: Bulanov N, Logina V, Efimova A, et al. Prevalence and risk factors of chronic kidney disease in Takayasu arteritis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(3):19-23 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2023-3-19-23.

Терапия астенического синдрома у пациентов молодого и среднего возраста с субъективными когнитивными нарушениями: результаты наблюдательной неинтервенционной программы

Я.Д. Белоусова, В.В. Рафальский, А.А. Цапкова, А.М. Тынтерова,
О.В. Пилюгин, А.А. Бадарин, Ю.А. Филимонкина

ФГАОУ ВО “Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта”, Калининград

Для корреспонденции:
Я.Д. Белоусова. 236041, Калининград, ул. А. Невского, 14. yapa-belousova@inbox.ru.

Для цитирования:

Белоусова Я.Д., Рафальский В.В., Цапкова А.А. и др. Терапия астенического синдрома у пациентов молодого и среднего возраста с субъективными когнитивными нарушениями: результаты наблюдательной неинтервенционной программы. Клин фармакол тер 2023;32(3):24-29 [Belousova YaD, Rafalsky VV, Tsapkova AA, et al. Treatment of asthenic syndrome in young and middle-aged patients with subjective cognitive impairment: observational non-interventional program. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2023;32(3):24-29 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2023-3-24-29.

Цель. Изучение эффективности и безопасности препарата Проспекта в лечении астении у пациентов молодого и среднего возраста с субъективными когнитивными нарушениями.

Материал и методы. В проспективную программу были включены 55 пациентов (41 женщина, средний возраст 38,5 лет) с астенией и жалобами на снижение когнитивных функций, которые получали препарат Проспекта по одной таблетке 2 раза в течение 4 недель. До и после лечения проводили оценку астении по шкале MFI-20 (The Multidimensional Fatigue Inventory-20), когнитивных функций — тесту Струпа и пробе Бурдона, дистресса, тревоги, депрессии, соматизации — по опроснику 4DSQ (The Four-Dimensional Symptom Questionnaire), скорости переключения реакции — компьютерному тестированию, основанному на парадигме Стенберга, с использованием видеоокулографии.

Результаты. Лечение препаратом Проспекта привело к статически значимому уменьшению выраженности астении и ее составляющих по шкале MFI-20 ($p < 0,001$), повышению скорости переключения внимания по результатам теста Струпа ($p < 0,001$), уменьшению уровня дистресса, депрессии, тревоги и соматизации по опроснику 4DSQ ($p < 0,001$). Серьезных нежелательных явлений не зарегистрировано. Отсутствовало влияние препарата на показатели жизненно-важных функций.

Заключение. Проспекта — эффективный и безопасный препарат для лечения астении у пациентов молодого и среднего возраста с субъективными когнитивными нарушениями.

Ключевые слова. Астения, когнитивные нарушения, наблюдательное неинтервенционное исследование, Проспекта.

Астения (“бессилие”, отсутствие бодрости) — состояние общей усталости, слабости, недомогания, упадка сил, которое может сопровождаться физически-

ми, когнитивными, психическими нарушениями, возникает без явных причин и не проходит после отдыха [1]. Распространенность жалоб астенического характера среди пациентов терапевтического профиля достигает 85% [2].

Астенический синдром (АС) сопровождается повышенной утомляемостью, раздражительностью, чувством рассеянности и неустойчивости настроения, снижением способности к длительному умственному и физическому напряжению, приводит к уменьшению социальных контактов вплоть до полной самоизоляции, что предопределяет высокий риск инвалидизации [3]. Астения может сочетаться или завершать течение любого соматического, неврологического, инфекционного заболевания, дополнительно снижая качество жизни пациентов.

В МКБ-10 расстройства, ведущим проявлением которых является АС, рассматриваются в нескольких рубриках: симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях, не классифицируемые в других рубриках — R53 “Неспецифическая астения”, Z73.0 “Переутомление”, болезни нервной системы — G93.3 “Синдром усталости после вирусной инфекции”, психические расстройства и расстройства поведения — F48.0 “Неврастения”, F48.8 “Психастения” [4], что подчеркивает отсутствие специфичности и полиэтиологичность АС [1,5].

Разнообразие механизмов формирования АС дает возможность специалисту использовать разные подходы к лечению и выбору лекарственных препаратов различных фармакологических групп [6]. Для лечения АС применяют средства с ноотропным действием, анксиолитики, антидепрессанты, психостимуляторы и т.д., которые не всегда эффективно и безопасно воздействуют на

разные модальности АС [7]. Начиная терапию с антидепрессантов или психостимуляторов, приходится учитывать необходимость титрования дозы [8], возможность развития urgentных нарушений сердечного ритма [9] и риск формирования зависимости [9,10]. Назначение ноотропных препаратов в терапии АС считается обоснованным ввиду частого сочетания когнитивных нарушений и проявлений астении. В целом, выбор антиастенического препарата должен определяться аспектами переносимости и соматическим состоянием пациента [11].

Проспекта – это ноотропный препарат, который оказывает нормализующее действие на интегративную деятельность мозга. Изменяя функциональную активность специфического для мозга белка S-100B, он усиливает взаимодействие лигандов с рецепторами серотонина, дофамина и гамма-аминомасляной кислоты [12]. Результаты многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных исследований показали, что Проспекта по сравнению с плацебо уменьшает выраженность АС постинфекционного происхождения [13] и вызывает улучшение когнитивных функций в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта [14]. В реальной клинической практике применение препарата способствовало снижению утомляемости, слабости и рассеянности у пациентов с сопутствующими соматическими заболеваниями [15]. При этом не было зарегистрировано случаев несовместимости с лекарственными препаратами, влияющими на ренин-ангиотензиновую систему, β -адреноблокаторами, блокаторами кальциевых каналов, антикоагулянтами, гиполипидемическими препаратами, нестероидными противовоспалительными препаратами, анальгетиками, назальными средствами для лечения заболеваний дыхательной системы, препаратами для лечения заболеваний горла, иммуномодуляторами, антибактериальными и противовирусными препаратами системного действия, препаратами для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей, противокашлевыми препаратами и препаратами для лечения простудных заболеваний [16]. Одновременный с Проспектой прием данных лекарственных средств не приводил к развитию реакций фармакологической несовместимости, антагонистическому или взаимоусиливающему действию.

Целью проспективной наблюдательной неинтервенционной программы было изучение эффективности и безопасности препарата Проспекта в лечении АС у пациентов молодого и среднего возраста с субъективными когнитивными нарушениями.

Материал и методы

Дизайн и процедуры исследования. Открытая проспективная наблюдательная неинтервенционная программа была спланирована и проведена с июня 2022 г. по декабрь 2022 г. в соответствии с правилами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP) и Хельсинской декларацией, после получения одобрения Независимого этического комитета Центра клинических исследований

ФГАОУ ВО “Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта” МЗ РФ на основании протокола заседания № 30 от 05.04.2022.

В программу отбирали амбулаторных пациентов обоего пола в возрасте от 20 до 50 лет включительно с симптомами астении, подтвержденными диагнозом “Астенический синдром” (по данным медицинской документации) и жалобами на когнитивные нарушения, в том числе снижение памяти, нарушение концентрации внимания и т.д. Препарат применяли по одной таблетке 2 раза в день в течение 4 недель.

На Визите 1 (День 1 ± 3 дня) и Визите 2 (Неделя 4 ± 3 дня) врач проводил сбор жалоб, анамнеза, объективное обследование, оценивал показатели жизненно-важных функций, симптомы астении по шкале MFI-20 (The Multidimensional Fatigue Inventory-20), исследовал когнитивные функции с помощью теста Струпа и пробы Бурдона, оценивал выраженность симптомов по шкалам дистресса, депрессии, тревоги и соматизации четырехмерного опросника 4DSQ (The Four-Dimensional Symptom Questionnaire). Регистрировали сопутствующую терапию, сопутствующие заболевания и состояния. На каждом визите для объективной оценки объема рабочей памяти, скорости переключения реакции, процесса восприятия и обработки сенсорной информации было проведено компьютерное тестирование, основанное на парадигме Стенберга [17] с использованием видеоокулографии, обеспечивающей быстрое, точное и надежное отслеживание направления взгляда. Для калибровки системы трекинга взгляда применен метод 9 точечных маркеров [18]. Для разметки характеристик взгляда при восприятии стимула использовали адаптивный алгоритм для детекции фиксации и саккад (быстрые движения глаз, происходящие одновременно и в одном направлении) [19]. На Визите 2 (Неделя 4 ± 3 дня) врач также оценивал безопасность проведенного лечения.

Критерии эффективности и безопасности. В качестве первичного критерия эффективности определяли изменение среднего балла шкалы MFI-20 через 4 недели терапии препаратом Проспекта.

Дополнительными критериями эффективности через 4 недели после начала лечения были следующие:

- изменение среднего балла доменов шкалы MFI-20 (“общая астения”, “физическая астения”, “психическая астения”, “пониженная активность”, “сниженная мотивация”);
- изменение доли пациентов с умеренной/легкой степенью тяжести АС;
- изменение количества правильных ответов при выполнении теста Струпа;
- изменение времени выполнения пробы Бурдона в секундах;
- изменение среднего балла шкалы дистресса, тревоги, депрессии, соматизации опросника 4DSQ.

Критериями оценки безопасности были динамика показателей жизненно-важных функций в период терапии, наличие и характер нежелательных явлений, их интенсивность (степень тяжести) и связь с приемом препарата.

Статистический анализ. Для оценки различий показателей между визитами использовали t-критерий Стьюдента, если исходные данные имели нормальное распределение. При несоблюдении этого условия для сравнения выборочных средних использовали парный критерий Вилкоксона и метод Краскела-Уоллеса (Kruskal-Wallis). Динамику показателей оценивали с помощью дисперсионного (ковариационного) анализа с учетом данных двух визитов и ковариат. Для статистического анализа, включающего различные параметрические и непараметрические тесты, применяли статистический пакет SAS 9.4.

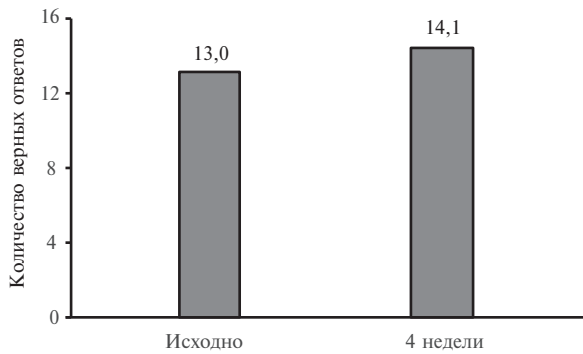


Рис. 3. Среднее количество верных ответов при выполнении теста Струпа исходно и через 4 недели терапии препаратом Проспекта ($p=0,0293$)

ТАБЛИЦА 2. Динамика показателей жизненно-важных функций на фоне терапии препаратом Проспекта

| Показатель | Исходно | 4 недели | p |
|---------------------------------------|------------|------------|-------|
| Систолическое АД, мм рт. ст. | 115,9±13,9 | 114,7±13,6 | 0,516 |
| Диастолическое АД, мм рт. ст. | 79,1±10,1 | 78,6±8,9 | 0,925 |
| Частота сердечных сокращений в минуту | 75,3±8,5 | 74,4±8,0 | 0,411 |

го препарата. Серьезных НЯ или взаимодействия с сопутствующими препаратами не наблюдали.

Обсуждение

Результаты открытой проспективной наблюдательной программы подтвердили эффективность и безопасность ноотропного препарата Проспекта в терапии АС у пациентов молодого и среднего возраста с субъективными когнитивными нарушениями.

Исходя из механизмов развития АС, связанных с перенапряжением тормозных и возбуждающих процессов в ЦНС и последующим формированием запредельного охранительного торможения в коре головного мозга [20], эффективность препарата Проспекта можно объяснить повышением до уровня физиологической нормы сниженных функций и уменьшением гиперактивности [21]. Преимущественное нивелирование психической модальности АС на фоне лечения у пациентов молодого и среднего возраста может свидетельствовать о значимом вкладе психо-эмоционального компонента в формирование астении.

Продолжительное течение артериальной гипертензии, атеросклероза, эндокринных заболеваний и других состояний, ассоциированных с развитием эндотелиальной дисфункции, может привести к срыву механизмов саморегуляции церебрального кровообращения и формированию гипоксии в мозговой ткани. Пусковым механизмом повреждения церебральных структур является снижение уровня высокоэнергетических субстратов, переход на процессы анаэробного гликолиза и накопление молочной кислоты, что ведет к выраженному лактоацидозу. Процессы истощения энергетических субстратов приводят к нарушению функции калий-натриевого насоса, вследствие чего нарушается проницае-

мость мембран нервных клеток. При этом запущенный механизм нейронального повреждения способствует расстройству синаптической передачи [22]. С целью максимально эффективной терапии АС лекарственное воздействие должно быть направлено на каждый уровень организации нейронных систем. Проспекта, модифицируя функциональную активность S-100B как ключевого регулятора фундаментальных процессов в мозге, повышает устойчивость тканей мозга к гипоксии и токсическим воздействиям, обладает мембраностабилизирующим, антиоксидантным действием, мобилизует внутриклеточные функционально сопряженные с белком S-100B компенсаторные резервы нейронов [12].

Следует подчеркнуть, что в качестве характерных признаков начального когнитивного снижения при АС можно рассматривать изменение показателей кратковременной памяти и направленного внимания, замедление скорости принятия решения, ригидность мышления [23]. При этом непродолжительный отдых и перерывы в интеллектуальной деятельности не улучшают состояние. Снижение направленного внимания отмечается вследствие быстрой истощаемости психической деятельности [24].

В рамках наблюдательной программы для объективизации и количественной оценки симптомов начального когнитивного снижения пациентам молодого и среднего возраста предлагалось выполнить несколько тестов, на основании которых оценивалось внимание и другие показатели гибкости когнитивного контроля, максимально страдающие при АС. Ноотропный эффект препарата Проспекта способствовал быстрому переключению внимания при несовпадении конгруэнтности визуальных стимулов в тесте Струпа, что нашло отражение в виде большего количества правильных ответов пациентов за 1 минуту.

Неотъемлемой частью АС являются симптомы дисфункции автономной (вегетативной) нервной системы. “Размытость” границ синдромов вегетативной дисфункции и психосоматических расстройств обуславливает отсутствие лечебно-диагностических алгоритмов для оказания помощи пациентам на уровне амбулаторного звена. В качестве надежного инструмента для выделения клинических проявлений психовегетативного синдрома в рамках астенического расстройства нами использован опросник 4DSQ [25]. При анализе данных опросника 4DSQ оказалось, что в структуре АС у пациентов молодого и среднего возраста с когнитивными нарушениями субъективного характера преобладают компоненты “дистресс” и “соматизация”. Это согласуется с мнением о рассмотрении дистресса в качестве индикатора любого психовегетативного дискомфорта и предиктора развития у пациента тревожно-депрессивного расстройства в будущем. Высокие значения шкалы “соматизация” отражают существенный вклад псевдосоматических симптомов, не имеющих диагностического подтверждения — менее четверти обследованных пациентов имели сопутствующие заболевания, в формировании астенического расстройства. Терапия препа-

ратом Проспекта способствовала значимому уменьшению клинических проявлений психовегетативного синдрома в рамках астенического расстройства у пациентов молодого и среднего возраста.

Проведенное исследование имело некоторые ограничения. Дизайн наблюдательного неинтервенционного исследования не предусматривал группу сравнения. Однако опубликованы данные двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования препарата Проспекта, которые показывают его превосходство по эффективности и безопасности над плацебо [13]. Важно отметить, что наблюдательная программа была ограничена лишь 4-недельным периодом лечения, что не может дать полное представление о долгосрочном влиянии препарата Проспекта на когнитивные функции. Вместе с тем, результаты 6-месячного рандомизированного клинического исследования препарата Проспекта у пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта с 4-недельным периодом последующего наблюдения свидетельствует о значимом, по сравнению с плацебо, улучшении когнитивных функций и сохранении достигнутых результатов лечения в течение 1 месяца, а также благоприятном профиле безопасности [14].

Заключение

Результаты программы показали, что применение препарата Проспекта в течение 4 недель у пациентов молодого и среднего возраста вызывает статистически значимое снижение выраженности астении и ее составляющих по шкале MFI-20, улучшает скорость переключения внимания согласно результатам теста Струпа, уменьшает уровень дистресса, депрессии, тревоги и соматизации по опроснику 4DSQ. Проспекта обладает благоприятным профилем безопасности, случаев лекарственного взаимодействия не выявлено.

Конфликт интересов: ООО “НПФ “МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ” было спонсором исследования, проводило статистический анализ и покрыло расходы, связанные с публикацией статьи. Проспекта – коммерческий препарат, который производится ООО “НПФ “МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ”. Патенты на технологию, которая использована для приготовления препарата Проспекта, принадлежат основателю ООО “НПФ “МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ”.

1. Васенина Е.Е., Ганькина О.А., Левин О.С. Стресс, астения и когнитивные расстройства. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2022;122(5):23-9 [Vasenina EE, Gankina OA, Levin OS. Stress, asthenia and cognitive disorders. Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova 2022;122(5):23-9 (In Russ.)].
2. Путилина М.В. Астенические расстройства как проявление синдрома хронической усталости. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2021;121(8):125-30 [Putilina MV. Asthenic disorders as a manifestation of chronic fatigue syndrome. Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova 2021;121(8):125-30 (In Russ.)].
3. Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю. Астенические расстройства. История и современность. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2020;120(6):131-6 [Chutko LS, Surushkina SYu. Asthenic disorders. History and modernity. Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova 2020;120(6):131-6 (In Russ.)].
4. <https://mkb-10.com/> (дата обращения: 17.05.2023).
5. Slavich GM, Irwin MR. From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. Psychol Bull 2014;140(3):774-815.

6. Медведев В.Э., Фролова В.И., Гушанская Е.В. и др. Астенические расстройства в рамках постковидного синдрома. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2021;121(4):152-8 [Medvedev VE, Frolova VI, Gushanskaya EV, et al. Astenic disorders within the framework of post-covid syndrome. Zhurnal Nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova 2021;121(4):152-8 (In Russ.)].
7. Медведев В.Э. Новые возможности лечения астенических расстройств в психиатрической, неврологической и соматической практике. Психиатрия и психофармакотерапия 2013;15(4):53-9 [Medvedev VE. New approaches to treatment of asthenia in psychiatric, neurological and general practice. Psihiatriya i psihofarmakoterapiya 2013;15(4):53-9 (In Russ.)].
8. Кардашян Р.А., Добрушина О.Р., Медведев В.Э. Купирование симптомов невралгии в общей медицинской практике. Лечащий врач 2015;12:63-7 [Kardashian RA, Dobrushina OR, Medvedev VE. Alleviation of asthenic symptoms in general practice. Lechashchii vrach 2015;12:63-7 (In Russ.)].
9. Медведев В.Э., Чобану И.К., Фролова В.И. и др. Эффективность психофармакотерапии и психотерапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Архив внутренней медицины 2013;5:61-6 [Medvedev VE, Chobanu IK, Frolova VI, et al. Efficacy of psychopharmacotherapy and psychotherapy in patients with cardiovascular diseases. Arhiv vnutrennej mediciny 2013;5:61-6].
10. Поплевченков К.Н., Агибалова Т.В., Бузик О.Ж., Мищенко Д.А. Особенности темперамента и характера пациентов с коморбидной психиатрической патологией и сочетанной зависимостью от психостимуляторов и других психоактивных веществ. Российский медикобиологический вестник имени академика И.П. Павлова 2022;30(4):507-18 [Poplevchenkov KN, Agibalova TV, Buzik OZh, Mishchenko DA. Peculiarities of temperament and character of patients with comorbid psychiatric pathology and combined dependence on psychostimulants and other psychoactive substances. I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald 2022;30(4):507-18 (In Russ.)].
11. Аведисова А.С. Антиастенические препараты как терапия первого выбора при астенических расстройствах. РМЖ 2004;12(22):1290-2 [Avedisova AS. Antiasthenic medications as a first line treatment of asthenic disorders. Russian medical journal 2004;12(22):1290-2 (In Russ.)].
12. Инструкция по медицинскому применению препарата Проспекта. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0c47ac45-d055-4879-b8f3-bf6d2400318f (дата обращения: 17.05.2023).
13. Остроумова О.Д., Ебзеева Е.Ю., Полякова О.А. и др. Терапия астении у пациентов после острой новой коронавирусной инфекции (COVID-19): результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования. Терапия 2022;8(60):146-57 [Ostroumova OD, Ebzeeva EYu, Polyakova OA, et al. Treatment of asthenia after COVID-19: the results of multicenter randomized double blind placebo controlled clinical trial. Terapiya 2022;8(60):146-57 (In Russ.)].
14. Белова А.Н., Богданов Э.И., Вознюк И.А. и др. Терапия умеренных когнитивных расстройств в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2021;121(5):33-9 [Belova AN, Bogdanov EI, Voznyuk IA, et al. Therapy of moderate cognitive impairment in the early recovery period of ischemic stroke. Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova 2021;121(5):33-9 (In Russ.)].
15. Верткин А.Л. Когнитивные нарушения у пациентов с астенией после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19): особенности возникновения и подходы к лечению. Результаты наблюдательной программы. Амбулаторный врач 2022;63:1-7 [Vertkin AL. Cognitive impairment in patient with asthenia after COVID-19. Ambulatornyj vrach 2022;63:1-7 (In Russ.)].
16. Соловьева Э.Ю., Воробьева О.В., Фатеева В.В., Скипетрова Л.А. Визуализация мозговой активности с помощью фМРТ у пациентки с субъективным когнитивным снижением. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2023;123(4):125-9 [Solovyeva EYu, Vorobyeva OV, Fateeva VV, Skiptrova LA. Visualisation of brain activity using fMRI in a patient with subjective cognitive impairment. Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova 2023;123(4):125-9 (In Russ.)].
17. Klages J, Babilon S, Zandi B, et al. The Sternberg paradigm: correcting encoding latencies in visual and auditory test designs. Vision 2021;5(2):21.
18. Nyström M, Andersson R, Holmqvist K, van de Weijer J. The influence of calibration method and eye physiology on eyetracking data quality. Behav Res Met 2013;45(1):272-88.
19. Nyström M, Holmqvist K. An adaptive algorithm for fixation, saccade, and glissade detection in eyetracking data. Behav Res Met 2010;42(1):188-204.
20. Боголепова А.Н., Осиновская Н.А., Коваленко Е.А., Махнович Е.В. Возможные подходы к терапии астенических и когнитивных нарушений при постковидном синдроме. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2021;13(4):88-93 [Bogolepova A.N., Osinovskaya N.A., Kovalenko E.A., Makhnovich E.V. Fatigue and cognitive impairment in post-COVID syndrome: possible treatment approaches. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(4):88-93. (In Russ.)].
21. Вознюк И.А., Заваденко Н.Н., Камчатнов П.Р. и др. Итоги круглого стола: современные подходы к медикаментозной терапии когнитивных нарушений при цереброваскулярной патологии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2021;121(8):147-52 [Voznyuk IA, Zavadenko NN, Kamchatnov PR, et al. Results of the round table: modern approaches to drug therapy of cognitive impairment in cerebrovascular pathology. Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova 2021;121(8):147-52 (In Russ.)].
22. Соколова Л.П., Старых Е.В. Астенический синдром в общетерапевтической практике. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2022;122(4):44-51 [Sokolova LP, Starykh EV. Asthenic syndrome in general therapeutic practice. Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova 2022;122(4):44-51 (In Russ.)].
23. Venus M, Holtforth MG. Short and long haul pilots rosters, stress, sleep problems, fatigue, mental health, and well-being. Aerosp Med Hum Perform 2021;92(10):786-97.

24. Menzies V, Kelly DL, Yang GS. A systematic review of the association between fatigue and cognition in chronic noncommunicable diseases. *Chronic Illn* 2021;17(2):129-50.
25. Смулевич А.Б., Яхно Н.Н., Терлуин Б. и др. Четырехмерный опросник для оценки дистресса, депрессии, тревоги и соматизации (4ДДТС) при вегетативных психосоматических расстройствах пограничного уровня. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2014;114(11):67-73 [Smulevich AB, Yakhno NN, Terluin B, et al. Four-dimensional questionnaire for evaluation of distress, depression, anxiety and somatisation in borderline psychosomatic disorders. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova* 2014;114(11):67-73 (In Russ.)].

Treatment of asthenic syndrome in young and middle-aged patients with subjective cognitive impairment: observational non-interventional program

Ya.D. Belousova, V.V. Rafalsky, A.A. Tsapkova,
A.M. Tinterova, O.V. Pilyugin, A.A. Badarin, Yu.A. Filimonkina

Immanuel Kant Baltic State University, Kaliningrad

Aim. To evaluate the efficacy and safety of Prospekta in the treatment of asthenic syndrome in young and middle-aged patients with subjective cognitive impairment.

Material and methods. We selected 60 patients aged 20-50 years with asthenia and complaints of cognitive decline. Patients were treated with Prospekta 1 tablet twice a day for 4 weeks. At baseline and after treatment, we evaluated asthenia by the MFI-20 scale (The Multidimensional Fatigue Inventory-20), cognitive functions by the Stroop and Bourdon tests, distress, anxiety, depression, somatization by the 4DSQ questionnaire (The Four-Dimensional Symptom

Questionnaire), reaction switching speed by computer testing based on the Stenberg paradigm using videooculography. Concomitant diseases and therapy were recorded. The safety of treatment with Prospekta was evaluated.

Results. Fifty five patients (41 females, mean age 38,5 years) were included in the analyses. Prospekta significantly reduced the severity of asthenia and its components on the MFI-20 scale ($p < 0,001$), increased the speed of attention switching according to the Stroop test ($p < 0,001$), reduced the level of distress, depression, anxiety and somatization according to the 4DSQ questionnaire ($p < 0,001$). There were no serious adverse events and changes in the vital signs.

Conclusion. Prospekta is an effective and safe drug for the treatment of asthenia in young and middle-aged patients with subjective cognitive impairment.

Keywords. *Asthenia, young, middle age, cognitive impairment, observational non-intervention study, Prospekta.*

Conflict of interest: MATERIA MEDICA HOLDING LLC was the sponsor of the study, conducted statistical analysis and covered the expenses of publication.

Correspondence to: Ya.D. Belousova. A. Nevskogo str., 14, Kaliningrad 236041, Russia. yana-belousova@inbox.ru.

To cite: Belousova YaD, Rafalsky VV, Tsapkova AA, et al. Treatment of asthenic syndrome in young and middle-aged patients with subjective cognitive impairment: observational non-interventional program. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(3):24-29 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2023-3-24-29.

Характеристика пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической сердечной недостаточностью, получающих прямые оральные антикоагулянты: данные одноцентрового регистра

Ю.В. Ставцева, М.А. Давлетова, С.А. Галочкин, Ж.Д. Кобалава

Российский университет Дружбы народов, Москва

Для корреспонденции:
Ю.В. Ставцева, Москва,
117198, Миклухо-Маклая,
б. у.stavtseva@gmail.com.

Для цитирования:
Ставцева Ю.В., Давлетова М.А., Галочкин С.А., Кобалава Ж.Д. Характеристика пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической сердечной недостаточностью, получающих прямые оральные антикоагулянты: данные одноцентрового регистра. *Клин фармаколог тер* 2023;32(3):30-35 [Stavtseva Y, Davletova M, Galochkin S, Kobalava Z. Characteristics of patients with atrial fibrillation and chronic heart failure treated with direct oral anticoagulants: single-center registry. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(3):30-35 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2023-3-30-35.

Цель. В популяции пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) изучить клинико-эпидемиологические характеристики, сопутствующие заболевания, риск тромбоэмболических осложнений (ТЭО) и кровотечений, предпочтения врачей при назначении прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК), частоту ошибок при дозировании ПОАК.

Материал и методы. В ретроспективное исследование были включены 388 пациентов с сочетанием ФП и ХСН, получавших ПОАК и последовательно госпитализированных в центр ХСН (ГКБ им. В.В. Виноградова города Москвы) в 2021-2022 гг. в экстренном или плановом порядке. Проводился анализ клинического профиля пациентов, предпочтений врачей при назначении ПОАК, частоты ошибок при дозировании ПОАК.

Результаты. Среди обследованных пациентов преобладали лица пожилого возраста, мужчины с высоким уровнем коморбидности и риском ТЭО ($4,7 \pm 1,5$ баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc). Основными факторами риска ТЭО были ХСН (100%), артериальная гипертония (94,8%) и возраст старше 75 лет (77,1%). Высокий риск геморрагических осложнений по шкале HAS-BLED (≥ 3 баллов) отмечался у 26,3% пациентов. Модифицируемые факторы риска кровотечения были выявлены у 88,7% больных. Чаще всего пациентам назначали ривароксабан (54,1%), реже — апиксабан (24,2%) и дабигатран (21,7%). Ошибки при выборе дозы ПОАК встречались у 101 (29,6%) из 341 пациента. В корректной дозировке чаще всего назначали дабигатран (в 95,2% случаев), в некорректной — апиксабан (в 43,4% случаев).

Заключение. Для изучаемой популяции характерны высокие коморбидность и риск ТЭО. Риск кровотечений в большинстве случа-

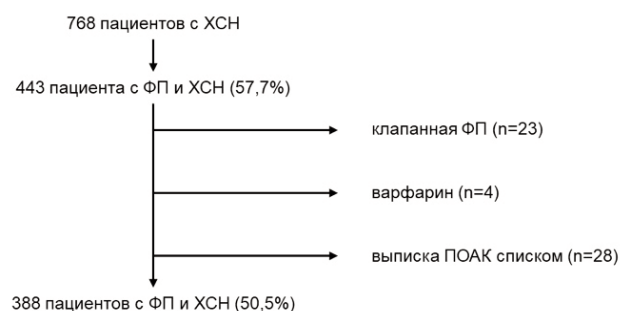
ев может быть минимизирован за счет коррекции модифицируемых факторов риска. Ошибки при дозировании ПОАК (преимущественно необоснованно сниженные дозы) встречаются почти у каждого третьего пациента с ФП и ХСН (чаще при назначении апиксабана).

Ключевые слова. *Фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, прямые оральные антикоагулянты, шкала CHA₂DS₂-VASc, шкала HAS-BLED, ошибки дозирования.*

Фибрилляция предсердий (ФП) — самая распространенная аритмия, которой в мире страдают более 30 млн человек [1]. ФП сопровождается значительным увеличением смертности и частоты тромбоэмболических осложнений [2]. ФП часто сочетается с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) за счет общих факторов риска (ФР) и патофизиологических механизмов и существенно ухудшает прогноз [3]. Профилактика инсульта является одной из основных задач лечения таких больных. ХСН — это один из компонентов шкалы CHA₂DS₂-VASc, поэтому всем пациентам с ФП и ХСН независимо от фракции выброса левого желудочка показано назначение антикоагулянтов. ХСН ассоциирована также с состояниями, которые увеличивают риск кровотечений [4], поэтому на практике важное значение имеет управление рисками тромбоэмболических и геморрагических событий. В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC) 2020 года в первую очередь необходимо не формально оценивать риск кровотечений по шкале HAS-BLED, а выявлять и модифицировать отдельные ФР [5]. При назначении прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) для получения оптимальных результатов

ТАБЛИЦА 1. Критерии снижения дозы ПОАК в соответствии с инструкциями по медицинскому применению

| ПОАК | Критерии снижения дозы |
|------------------|--|
| Ривароксабан [9] | <i>Клиренс креатинина <50 мл/мин</i> |
| Апиксабан [10] | <i>Дозу апиксабана снижают до 2,5 мг 2 раза/сут у пациентов с клиренсом креатинина <30 мл/мин или при сочетании двух или более характеристик:</i> 1. Возраст 80 лет и старше 2. Масса тела 60 кг и менее 3. Концентрация креатинина в крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л) |
| Дабигатран [11] | <i>Рекомендовано снижение дозы до 110 мг 2 раза/сут пациентам старше 80 лет</i> <i>Снижение дозы по усмотрению врача:</i> 1. Возраст 75-80 лет 2. Умеренное нарушение функции почек (клиренс креатинина 30-50 мл/мин) 3. Эзофагит, гастрит или гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь 4. Другие пациенты с повышенным риском кровотечений |

**Рис. 1. Схема отбора пациентов в исследование**

лечения важен индивидуальный выбор препарата, а также соблюдение режима его дозирования согласно инструкции по медицинскому применению [6].

Целью исследования было изучение особенностей популяции больных с сочетанием ФП и ХСН, структуры ФР тромбоэмболий и кровотечений, в том числе потенциально модифицируемых, предпочтений врачей при назначении ПОАК и частоты ошибок при их дозировании.

Материал и методы

Ретроспективно были проанализированы истории болезни пациентов с ФП и ХСН, последовательно госпитализированных в центр ХСН (ГКБ им. В.В. Виноградова города Москвы) в 2021-2022 гг. в экстренном или плановом порядке. Из анализа исключали пациентов с клапанной ФП, больных, получавших варфарин, и пациентов, которым при выписке был рекомендован на выбор один из ПОАК, находящийся в обороте на территории Российской Федерации.

Регистрировали клинические и демографические показатели, в том числе пол, возраст, длительность симптомов ХСН, частоту госпитализаций по поводу ХСН, наличие сопутствующих заболеваний, результаты лабораторных и инструментальных исследований. Риск инсульта и системных эмболий оценивали по шкале CHA₂DS₂-VASc [7], риск кровотечений – по шкале HAS-BLED [8]. Дополнительно

определяли частоту назначения определенных ПОАК и особенности соответствующей популяции пациентов, а также корректность выбора дозы ПОАК в соответствии с действующими инструкциями по медицинскому применению (табл. 1) [9-11].

Для первичной обработки данных использовали методы описательной статистики. Для количественных переменных данные представлены в виде среднего значения \pm стандартного отклонения, для качественных – в виде количества наблюдений (%). При оценке межгрупповых различий для количественных переменных использовали t-критерий Стьюдента или однофакторный дисперсионный анализ. С целью определения межгрупповых различий для качественных переменных выполняли построение таблиц сопряженности с последующим расчетом критерия хи-квадрат Пирсона. Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Для проведения анализа использовали пакет прикладного программного обеспечения Statistica (версия 10.0).

Результаты

ФП была зарегистрирована у 443 (57,7%) из 768 пациентов с ХСН, госпитализированных в 2021-2022 гг. Из анализа были исключены 23 (5,2%) из 443 пациентов с клапанной ФП, 4 (0,9%) пациента, получавших варфарин, и 28 (6,3%) пациентов, которым при выписке был рекомендован на выбор один из ПОАК, зарегистрированных в Российской Федерации. Таким образом, были отобраны истории болезни 388 пациентов с сочетанием ФП и ХСН, получавших ПОАК (рис. 1). Среди них преобладали люди пожилого возраста, мужчины и пациенты с высокими риском тромбоэмболических осложнений и уровнем коморбидности (табл. 2).

265 (68,3%) пациентов были госпитализированы экстренно с декомпенсацией ХСН, основными причинами которой были нарушения ритма сердца ($n=123$; 31,7%),

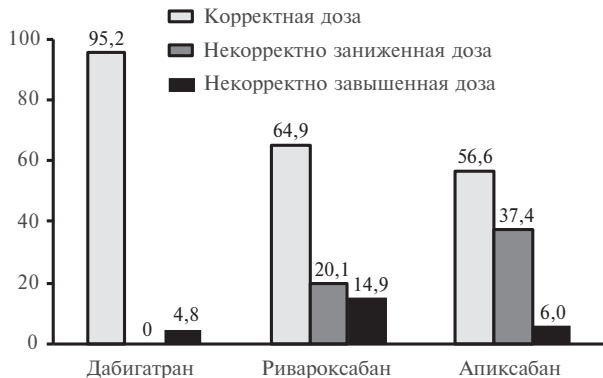
ТАБЛИЦА 2. Характеристика пациентов, включенных в исследование

| Параметр | Значение |
|---|-----------------|
| Возраст, лет | 72,4 \pm 10,9 |
| Мужской пол, n (%) | 230 (59,3) |
| Индекс массы тела, кг/м ² | 36,2 \pm 20,5 |
| СКФ, мл/мин/1,73 м ² | 46,7 \pm 16,3 |
| Артериальная гипертония, n (%) | 368 (94,8) |
| Непароксизмальные формы ФП, n (%) | 226 (58,8) |
| CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы | 4,2 \pm 1,2 |
| HAS-BLED, баллы | 1,9 \pm 0,9 |
| Функциональный класс по NYHA, n (%) | |
| I | 30 (8,7) |
| II | 88 (25,4) |
| III | 166 (50,0) |
| IV | 62 (17,9) |
| Фракция выброса левого желудочка | |
| Средняя, % | 42,9 \pm 11,5 |
| $\leq 40\%$, n (%) | 162 (41,8) |
| $> 40\%$, n (%) | 226 (58,2) |
| Постинфарктный кардиосклероз, n (%) | 146 (37,6) |
| Инсульт в анамнезе, n (%) | 52 (13,4) |
| Сахарный диабет, n (%) | 126 (32,4) |
| Хроническая болезнь почек, n (%) | 292 (75,3) |
| Анемия, n (%) | 196 (50,5) |
| Онкологические заболевания, n (%) | 32 (8,2) |
| ХОБЛ/бронхиальная астма, n (%) | 82 (21,1) |

ТАБЛИЦА 3. Структура факторов риска кровотечений у пациентов с ХСН и ФП по данным шкалы HAS-BLED

| Фактор риска | Частота, % |
|--------------------------------------|------------|
| Артериальная гипертония | 9,8 |
| Нарушение функции печени | 16,5 |
| Нарушение функции почек | 3,1 |
| Ранее перенесенный инсульт | 13,4 |
| Предрасположенность к кровотечениям* | 50,5 |
| Лабильное МНО | 0 |
| Пожилой возраст | 78,9 |
| Лекарственные препараты или алкоголь | 21,6 |

Примечание: при оценке данного параметра использовался только критерий “Анемия”

**Рис. 2. Корректность доз ПАОК у пациентов с ФП и ХСН**

отсутствие приверженности к терапии (n=64; 16,5%), дестабилизация течения артериальной гипертонии (n=49; 12,6%). У 29 (7,4%) пациентов причина неотложной госпитализации не была указана. Остальные больные поступили в стационар в плановом порядке.

Риск венозных тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc у пациентов с неклапанной ФП составил 4,7±1,5 баллов. Помимо ХСН среди факторов риска венозных тромбоэмболий преобладали артериальная гипертония (94,8%) и пожилой возраст (77,1% пациентов были старше 75 лет).

Средний балл по шкале HAS-BLED составил 1,9±0,9, однако высокий риск геморрагических осложнений по шкале HAS-BLED (≥3 баллов) отмечался у каждого четвертого пациента (26,3%). Наиболее распространенными факторами риска кровотечений были возраст старше 65 лет (78,9%) и анемия (50,5%). Распределение факторов риска кровотечений представлено в табл. 3. Важно отметить, что в изучаемой популяции модифицируемые ФР были выявлены у 344 (88,7%) больных.

Чаще всего пациентам назначали ривароксабан (n=210; 54,1%), реже аликсабан (n=94; 24,2%) и дабигатран (n=84; 21,7%) (табл. 4). Значения расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов, которым были назначены ривароксабан и аликсабан, были ниже (46,3±16,7 и 43,1±14,1 мл/мин/1,73 м², соответственно), чем у пациентов, которым был назначен дабигатран (51,6±16,7 мл/мин/1,73 м², p<0,05), что, вероятно, связано с ограничениями инструкции по

медицинскому применению последнего (клиренс креатинина <30 мл/мин в разделе “Противопоказания”) [11]. Дабигатран чаще принимали курящие пациенты и больные с диагнозом хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Эти особенности назначения, вероятно, носили случайный характер.

Корректность дозирования оценивали у 341 пациента, у которых в электронную базу данных были внесены все необходимые параметры для анализа. Ошибки при выборе дозы ПАОК встречались у 101 (29,6%) из 341 пациента (рис. 2). Дабигатран, в отличие от ингибиторов фактора Ха, чаще назначали в корректной дозе (95,2% случаев), что, вероятно, связано с менее жесткими критериями выбора дозы. Напротив, некорректное дозирование аликсабана отмечалось в 43,4% случаях от всех его назначений, что может быть обусловлено более сложным алгоритмом, требующим одновременной оценки нескольких параметров (креатинин, клиренс креатинина, возраст, масса тела).

Обсуждение

В настоящее время не вызывает сомнений необходимость организации локальных регистров пациентов с ХСН, сочетающейся с другими заболеваниями, в том числе ФП [12]. В данном одноцентровом исследовании изучались характеристики пациентов с ФП и ХСН, последовательно поступивших в стационар как в экстренном, так и плановом порядке. Сравнение популяции, включенной в анализ, с данными других работ представляет затруднения, поскольку в аналогичных публикациях преимущественно описаны как госпитализированные пациенты, так и больные, находящиеся на амбулаторном наблюдении, с преобладанием последних. В целом клиническая и демографическая характеристика пациентов, участвовавших в нашем исследовании, была сопоставимой с таковой в крупном российском регистре РИФ-ХСН [13]. Так, для больных в обоих исследованиях были характерны пожилой возраст, преобладание непароксизмальных форм ФП, тяжелая ХСН, высокие коморбидность и риск тромбоэмболических осложнений. В нашем исследовании пациенты были старше (средний возраст 72 и 68 лет, соответственно). Кроме того, у них значительно чаще встречалось нарушение функции почек (75,3% и 14,5%, соответственно). Характеристика пациентов, включенных в анализ, была также сопоставимой с таковой в наиболее крупном исследовании с участием госпитализированных больных с ФП и декомпенсацией ХСН – GWTG-HF, что свидетельствует о репрезентативности выборки нашего регистра [14].

По данным регистра GARFIELD-AF (52072 пациента с ХСН, ФП в 22,6% случаев), сочетание ФП и ХСН сопровождается увеличением относительного риска инсульта и системных эмболий на 24% (скорректированное отношение рисков 1,24, 95% доверительный интервал 1,07-1,43, p<0,0001) [15]. При этом наличие ХСН дает один балл по шкале CHA₂DS₂-VASc и в соответствии с действующими российскими и европейски-

ТАБЛИЦА 4. Характеристика пациентов с ФП, получавших различные антикоагулянты

| Параметр | Дабигатран (n=84) | Ривароксабан (n=210) | Апиксабан (n=94) | p |
|---|-------------------|----------------------|------------------|---------|
| Возраст, лет | 70,8±10,1 | 72,3±11,5 | 74,0±10,0 | нд |
| Мужчины, n (%) | 53 (63,1) | 126 (60,0) | 51 (54,3) | нд |
| Индекс массы тела, кг/м ² | 33,7±7,1 | 33,7±7,7 | 32,0±6,1 | нд |
| СКФ, мл/мин/1,73 м ² | 51,6±16,6 | 46,3±16,7 | 43,1±14,1 | <0,05* |
| Артериальная гипертензия, n (%) | 81 (96,4) | 197 (93,8) | 90 (95,7) | нд |
| CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы | 4,2±1,3 | 4,2±1,2 | 4,3±1,0 | нд |
| HAS-BLED, баллы | 2,0±1,0 | 1,9±0,9 | 1,9±0,9 | нд |
| Фракция выброса левого желудочка, % | 41,7±10,6 | 42,9±11,8 | 44,0±11,6 | нд |
| Постинфарктный кардиосклероз, n (%) | 32 (38,1) | 75 (35,7) | 39 (41,5) | нд |
| Инсульт в анамнезе, n (%) | 14 (16,7) | 24 (11,4) | 14 (14,9) | нд |
| Сахарный диабет, n (%) | 26 (31,0) | 66 (31,4) | 34 (36,2) | нд |
| Хроническая болезнь почек, n (%) | 69 (82,0) | 158 (75,2) | 76 (80,9) | нд |
| Анемия, n (%) | 41 (48,8) | 113 (53,8) | 40 (42,6) | нд |
| ХОБЛ/бронхиальная астма, n (%) | 33 (39,3) | 26 (12,4) | 23 (24,5) | <0,001* |
| Курение, n (%) | 28 (33,3) | 32 (15,2) | 16 (17,0) | 0,002* |

Примечание: *Для групп пациентов, получающих ривароксабан и апиксабан, в сравнении с группой дабигатрана.

ми рекомендациями является показанием к антикоагулянтной терапии [5,16]. В нашем исследовании среднее количество баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc составило 4,2±1,2. Однако у пациентов с ХСН часто встречаются состояния, которые сопряжены с увеличением риска кровотечений, что может приводить к необоснованному отказу от назначения антикоагулянтной терапии [4]. В данном контексте важно отметить, что риск кровотечений обычно ниже риска тромбэмболических осложнений, особенно при высоком количестве баллов по шкале HAS-BLED [17]. В популяции нашего исследования отмечался формально низкий геморрагический риск (среднее количество баллов по шкале HAS-BLED 1,9), однако в 26,3% случаях количество баллов по шкале HAS-BLED было не менее трех. При этом риск кровотечений является динамической величиной. Так, по данным недавно опубликованного ретроспективного исследования у 24490 пациентов с ФП (Тайваньский регистр), через один год наблюдения три и более балла по шкале HAS-BLED регистрировались у 20,9% пациентов с исходно низким геморрагическим риском и почти у 100% пациентов через 15 лет [18]. В структуре впервые выявленных факторов риска кровотечений преобладали артериальная гипертензия, инсульт, перенесенное кровотечение и лекарственная терапия. Часть из этих факторов риска являются потенциально модифицируемыми.

В соответствии с российскими и европейскими рекомендациями выявление и коррекция факторов риска кровотечений, наряду с интенсивным динамическим наблюдением, являются неотъемлемым компонентом ведения пациентов с ФП и высоким индексом по шкале HAS-BLED (≥3) [5,16]. Модифицируемые факторы риска часто встречаются в популяции больных с ФП. Так, по данным проспективного исследования XANTUS POOLED, коррекция факторов риска была возможна у 39% пациентов, перенесших большое кровотечение, что свидетельствует о важности профилактических мероприятий [19]. В нашем исследовании коррекция факторов риска была возможной еще чаще – в 88,7% случаев. При оценке структуры факторов риска

кровотечений полученные нами данные отчасти согласуются с ранее опубликованными работами (субанализ исследования ARISTOTLE, Тайваньский регистр), в которых наблюдались сопоставимая частота критериев “возраст ≥65 лет” и “ранее перенесенный инсульт”. В то же время распространенность неконтролируемой артериальной гипертензии значительно отличалась между нашим исследованием (9,8%), Тайваньским регистром (56,9%) и субанализом исследования ARISTOTLE (3,5%), что, вероятно, связано с особенностями популяции больных, ведение которых осуществлялось в специализированном центре ХСН, в различных лечебных учреждениях и рандомизированном исследовании [18,20]. Обращает на себя внимание, что, в отличие от других работ, в нашей популяции больных гораздо чаще встречались нарушения функции печени и почек, а также анемия, которые могут быть потенциально обратимыми последствиями ХСН и могут уменьшиться при ведении больных в соответствии с клиническими рекомендациями [21,22].

При назначении антикоагулянтной терапии пациентам с ФП врачи могут использовать необоснованно сниженные дозы ПОАК для предотвращения кровотечений, особенно у больных с высоким риском геморрагических осложнений. В действительности такая практика может привести к увеличению количества тромбэмболических осложнений и госпитализаций [23]. В нашем исследовании частота ошибок при выборе дозы ПОАК составила 29,6%. Чаще всего они отмечались при назначении апиксабана. Полученные данные согласуются с результатами крупного когортного исследования у госпитализированных пациентов с ФП, в котором апиксабан не только чаще других ПОАК использовали в некорректной дозировке на амбулаторном этапе, но также его назначение было сопряжено с наибольшей частотой ошибок дозирования при выписке из стационара, в том числе при попытке коррекции дозы [24]. В трех недавно опубликованных регистрах у амбулаторных пациентов с ФП частота применения корректных дозировок была сопоставимой для отдельных ПОАК, однако при назначении апиксабана чаще

наблюдалось использование необоснованно низких доз препарата (14,4-38,5% случаев и 37,3% случаев в нашем исследовании) [25-27]. Нельзя исключить, что полученные результаты, связаны с более сложным алгоритмом подбора дозы аписабана в соответствии с инструкцией по медицинскому применению [9-11]. Так, при назначении аписабана следует учитывать четыре критерия (клиренс креатинина, креатинин, возраст, масса тела), а при применении других ПОАК – только по одному (возраст и клиренс креатинина).

Настоящее исследование обладает рядом ограничений, среди которых следует отметить ретроспективный дизайн и сравнительно небольшую популяцию больных. Однако сопоставимость с результатами других работ свидетельствует о валидности полученных данных. Другим ограничением работы является отсутствие информации о ранее перенесенных кровотечениях, включение которой могло бы изменить частоту компонента В (bleeding – кровотечения) шкалы HAS-BLED. Однако учитывая высокую распространенность анемии в нашем исследовании (50,5%) и тот факт, что в исследовании ARISTOTLE частота кровотечений в анамнезе составила 16,7% [20], значительные изменения кумулятивного геморрагического риска в изучаемой популяции представляются маловероятными.

Заключение

Для пациентов с ФП и ХСН характерны высокие коморбидность и риск тромбоэмболических осложнений. Высокий риск кровотечений наблюдается у каждого четвертого пациента. Количество геморрагических осложнений может быть минимизировано за счет коррекции модифицируемых факторов риска (преимущественно анемии – у 50,5% пациентов), которые были широко распространены в изучаемой популяции. Ошибки дозирования ПОАК встречаются почти у каждого третьего пациента с ФП и ХСН (чаще при назначении аписабана). Чаще всего отмечалось назначение препаратов в необоснованно сниженных дозах.

Конфликт интересов: нет.

- Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *Int J Stroke* 2021; 16(2):217-21.
- Marini C, De Santis F, Sacco S, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke* 2005;36(6):1115-9.
- Marzlin KM. Atrial fibrillation and heart failure. *AACN Adv Crit Care* 2020;31(4): 431-4.
- Budnik M, Gawałko M, Łodziński P, et al. Heart failure in patients with atrial fibrillation: Insights from Polish part of the EORP-AF general long-term registry. *ESC Heart Fail* 2023;10(1):637-49.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2021;42(5):373-498.
- Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2021;23(10):1612-76.
- Lip GY, Nieuwlaar R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137(2): 263-72.
- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138(5):1093-100.
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата

- Ксарелто® 15/20 мг (ЛП-001457)
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эликвис® (ЛП-002007)
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Прадакса® (ЛП-000872)
- Filippatos G, Khan SS, Ambrosy AP, et al. International Registry to Assess Medical Practice with Longitudinal Observation for Treatment of Heart Failure (REPORT-HF): rationale for and design of a global registry. *Eur J Heart Fail* 2015;17(5):527-33.
- Жиров И.В., Сафронова Н.В., Осмоловская Ю.Ф., Терещенко С.Н. Прогностическое значение фибрилляции предсердий у пациентов с сердечной недостаточностью с разной фракцией выброса левого желудочка: результаты многоцентрового регистра РИФ-ХСН. *Российский кардиологический журнал* 2021;26(1):4200 [Zhiron IV, Safronova NV, Osmolovskaya YuF, Tereshchenko SN. Prognostic value of atrial fibrillation in patients with heart failure and different left ventricular ejection fraction: results of the multicenter RIF-CHF register. *Russian Journal of Cardiology* 2021;26(1):4200 (In Russ.)].
- Mountantonakis SE, Grau-Sepulveda MV, Bhatt DL, et al. Presence of atrial fibrillation is independently associated with adverse outcomes in patients hospitalized with heart failure: an analysis of get with the guidelines-heart failure. *Circ Heart Fail* 2012;5(2):191-201.
- Ambrosio G, Camm AJ, Bassand JP, et al; GARFIELD-AF Investigators. Characteristics, treatment, and outcomes of newly diagnosed atrial fibrillation patients with heart failure: GARFIELD-AF. *ESC Heart Fail* 2021;8(2):1139-49.
- Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал* 2021;26(7):4594 [Arakeyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology* 2021;26(7):4594 (In Russ.)].
- Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: a report from the Swedish atrial fibrillation cohort study. *Circulation* 2012;125(19):2298-307.
- Chao TF, Chan YH, Chiang CE, et al. Continuation or discontinuation of oral anticoagulants after HAS-BLED scores increase in patients with atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol* 2022 Jan;111(1):23-33.
- Kirchhof P, Haas S, Amarencio P, et al. Impact of modifiable bleeding risk factors on major bleeding in patients with atrial fibrillation anticoagulated with rivaroxaban. *J Am Heart Assoc* 2020;9(5):e009530.
- Lopes RD, Al-Khatib SM, Wallentin L, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380(9855):1749-58.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42(36):3599-726.
- Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал* 2020;25(11):4083.
- Wu X, Hu L, Liu J, Gu Q. Off-label underdosing or overdosing of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:724301.
- Angel Y, Zeltser D, Berliner S, et al. Hospitalization as an opportunity to correct errors in anticoagulant treatment in patients with atrial fibrillation. *Br J Clin Pharmacol* 2019;85(12):2838-47.
- Giner-Soriano M, Prat-Vallverdó O, et al. Sex and gender differences in the use of oral anticoagulants for non-valvular atrial fibrillation: A population-based cohort study in primary health care in catalonia. *Front Pharmacol* 2023;14: 1110036.
- Khachatryan A, Doobaree IU, Spentzouris G, et al. Direct oral anticoagulant (DOAC) dosing in patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAf) in the United Kingdom: A retrospective cohort study using CPRD Gold Database. *Adv Ther* 2023;40(2):504-20.
- Diez-Villanueva P, Cosin-Sales J, Roldán-Schilling V, et al. Use of direct acting oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation: A multicenter, cross-sectional study in Spain. *J Clin Med* 2023;12(3):1224.

Characteristics of patients with atrial fibrillation and chronic heart failure treated with direct oral anticoagulants: single-center registry

Y. Stavtseva, M. Davletova, S. Galochkin, Z. Kobalava

Russian University of Peoples Friendship, Moscow, Russia

Aim. To evaluate the clinical and demographic characteristics, comorbidities, risks of thromboembolic events and bleeding, physicians preferences and dosing errors for direct oral anticoagulants (DOAC) in patients with atrial fibrillation (AF) and chronic heart failure (CHF).

Material and methods. In a retrospective study, we enrolled consecutive patients with AF and CHF on DOAC who

were hospitalized to our center. Clinical profile, physician preferences and dosing errors for DOAC were evaluated.

Results. A total of 388 patients (age 72.4 ± 10.9 years, 59.3% males, non-paroxysmal AF in 58.8%, CHA_2DS_2-VASc score 4.7 ± 1.5) were included. Most patients had NYHA class III-IV symptoms (67.9%). Prior myocardial infarction was identified in 37.6% of patients. Mean ejection fraction (EF) was $42.9 \pm 11.5\%$. The mean HAS-BLED score was 1.9 ± 0.9 . 26.3% of patients had HAS-BLED score ≥ 3 . 10% of patients had nonmodifiable bleeding risk factors only, and 88.7% had modifiable bleeding risk factors (with or without nonmodifiable risk factors). Rivaroxaban was the most frequently prescribed DOAC (54.1%), whereas apixaban and dabigatran were used more rarely (24.2% and 21.7%, respectively). DOAC dosing errors were registered in 101 (29,6%) of 341 patients. Appropriate dosing was more frequent for dabigatran (in 95.2% of cases) and inappropriate dosing for apixaban (in 43.4% of cases).

Conclusion. The study population was characterized by high comorbidity rate and risk of thromboembolic complications. Bleeding risk can be minimized in most patients by modifying risk factors. Dosing errors (mainly inappropriately low doses) of DOAC were reported in almost every third patient with AF and HF.

Key words. *Atrial fibrillation, heart failure, direct oral anticoagulants, CHA_2DS_2-VASc score, HAS-BLED score, dosing errors.*

Conflict of interest: none declared

Correspondence to: Y. Stavtseva. Miklukho-Maklaya, 6, Moscow 117198, Russia. y.stavtseva@gmail.com.

To cite: Stavtseva Y, Davletova M, Galochkin S, Kobalava Z. Characteristics of patients with atrial fibrillation and chronic heart failure treated with direct oral anticoagulants: single-center registry. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(3):30-35 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2023-3-30-35.

Экулизумаб в лечении атипичного гемолитико-уремического синдрома, связанного с беременностью: ретроспективное исследование у 85 пациенток

Ю.В. Коротчаева¹, Н.Л. Козловская^{2,3}, Е.М. Шифман⁴, С.В. Моисеев¹

¹Клиника им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет),

²Кафедра внутренних болезней с курсом функциональной диагностики и кардиологии им.

В.С. Моисеева РУДН,

³Центр помощи беременным женщинам с патологией почек и мочевыводящих путей ГКБ им.

А.К. Ерамишанцева, Москва, ⁴Кафедра анестезиологии и реаниматологии МОНКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Для корреспонденции: Ю.В. Коротчаева. Москва, 119435, Россолимо, 11/5. lumis-j@bk.ru

Для цитирования:

Коротчаева Ю.В., Козловская Н.Л., Шифман Е.М., Моисеев С.В. Экулизумаб в лечении атипичного гемолитико-уремического синдрома, связанного с беременностью: ретроспективное исследование у 85 пациенток. *Клин фармакол тер* 2023;32(3):36-43. [Korotchaeva Yu, Kozlovskaya N, Shifman E, Moiseev S. Eculizumab for pregnancy associated atypical hemolytic uremic syndrome: a retrospective study in 85 patients. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(3):36-43 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2023-3-36-43.

Цель. Изучение эффективности терапии экулизумабом и ее зависимости от сроков начала лечения у пациенток с атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС), связанным с беременностью.

Материал и методы. В ретроспективное исследование были включены 85 пациенток в возрасте в среднем $29,3 \pm 6,6$ лет с аГУС, развившимся в течение первых 8 дней после родов или, реже, во втором или третьем триместрах беременности. В зависимости от сроков назначения экулизумаба выделяли раннюю (в течение первых 7 дней после начала болезни), отсроченную (8-20 дней) и позднюю (21 день и более) терапию. Первичной комбинированной конечной точкой служили смерть от любых причин или развитие хронической почечной недостаточности, требующей лечения программным гемодиализом, вторичными — смерть от любых причин, частота нормализации количества тромбоцитов и активности ЛДГ (гематологический ответ) и динамика функции почек у выживших пациенток.

Результаты. У всех пациенток наблюдались тромбоцитопения, микроангиопатическая гемолитическая анемия и острое почечное повреждение (ОПП), у 81 (95,3%) — внепочечные проявления. У 74 (87,1%) пациенток было начато лечение гемодиализом в течение от 1 до 5 дней после появления симптомов. Индукционная терапия экулизумабом, которую проводили в дополнение к плазмообмену и/или трансфузиям свежезамороженной плазмы у 56 пациенток, привела к быстрому восстановлению гематологических показателей и по сравнению с плазмотерапией вызывала значительное снижение риска первичной конечной точки (19,6% и 48,2%, соответственно; отношение шансов [ОШ] 0,26; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,10-0,70) и смерти от любых причин (5,7% и 34,5%; ОШ 0,11, 95% ДИ 0,03-0,43). Наиболее эффективной была ранняя комPLEMENTоблокирующая терапия. Среди 28 пациенток, которым экулизумаб был назначен в течение первой недели после начала болез-

ни, не было зарегистрировано ни одного случая смерти или развития хронической почечной недостаточности в исходе неразрешившегося ОПП. Нежелательных реакций, потребовавших отмены экулизумаба, не наблюдали.

Заключение. Исследование подтвердило высокую эффективность терапии экулизумабом, особенно ранней, у пациенток с аГУС, связанным с беременностью.

Ключевые слова. Атипичный гемолитико-уремический синдром, беременность, блокада комплемента, экулизумаб.

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) — это редкое заболевание, проявляющееся тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической анемией (МАГА) и ишемическим повреждением почек, манифестирующим, как правило, ОПП, которые развиваются в результате неконтролируемой активации альтернативного пути системы комплемента, обусловленной в большинстве случаев мутациями генов, регулирующих ее активность [1-3]. Морфологическим субстратом аГУС является тромботическая микроангиопатия (ТМА), характеризующаяся повреждением сосудистого эндотелия с последующим образованием тромбов в сосудах микроциркуляторного русла и развитием ишемии органов [4]. У части пациентов развитие аГУС провоцируют различные факторы, инициирующие активацию системы комплемента (комплементактивирующие состояния), в частности беременность и ее осложнения. По данным международного регистра, беременность была триггером аГУС у 6% из 464 взрослых пациентов, а у женщин доля аГУС, связанного с беременностью (или акушерского аГУС), в структуре заболевания составила 9% [5].

Беременность сопровождается умеренной активацией системы комплемента, которая является одним из компонентов врожденно-

го иммунитета, а также необходима для нормального развития процесса гестации [6]. Чрезмерному увеличению активности системы комплемента препятствуют регуляторные белки, в том числе DAF (CD55), CD59 и MCP (CD46), которые экспрессируются на поверхности трофобласта и блокируют образование конвертаз C3, C5 и мембраноатакующего комплекса на поверхности мембран клеток. Неконтролируемая активация системы комплемента может быть следствием различных осложнений беременности, таких как преэклампсия, хирургические вмешательства или кровотечение [7], особенно у пациенток, имеющих мутации генов системы комплемента, которые определяются в 40–60% случаев аГУС, связанного с беременностью [8]. Преимущественному развитию аГУС в послеродовом периоде способствует также удаление плаценты с экспрессированными на ней белками системы комплемента, что нарушает естественную антикомплемментарную защиту. В отличие от других вариантов ТМА, наблюдающихся при беременности, в частности преэклампсии или HELLP-синдрома (гемолиз, повышение активности аминотрансфераз и тромбоцитопения), при аГУС ее проявления не разрешаются после родов, а, напротив, прогрессируют, нередко приводя к полиорганному поражению. Поэтому неудивительно, что аГУС, связанный с беременностью, сопровождается высокими перинатальной и материнской заболеваемостью и смертностью и частым развитием диализзависимой хронической почечной недостаточности в исходе неразрешившегося ОПП [9].

На протяжении последних 10 лет для лечения аГУС, помимо плазмообмена, применяют экулизумаб – моноклональное антитело, которое предотвращает дальнейшее повреждение эндотелия сосудов и микротромбообразование в результате блокады C5 компонента комплемента. Включение этого препарата в схему терапии аГУС приводит к значительному увеличению выживаемости и снижению потребности в гемодиализе или трансплантации почки, в том числе у пациентов, уже начавших заместительную почечную терапию [4]. Опыт применения экулизумаба при аГУС, в том числе связанном с беременностью, остается ограниченным, хотя высокая эффективность препарата подтверждается описаниями отдельных случаев или серий наблюдений.

Целью ретроспективного исследования было изучение эффективности комплементблокирующей терапии экулизумабом и ее зависимости от сроков начала лечения у пациенток с аГУС, связанным с беременностью.

Материал и методы

В ретроспективное исследование включали пациенток с аГУС, развившимся во время беременности или после родов за период с 2013 по 2023 г. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (№ 09-23 от 18.05.23).

Диагноз аГУС устанавливали на основании наличия ОПП, сочетавшегося с тромбоцитопенией (<150000 в мм³) и МАГА (снижение содержания гемоглобина <120 г/л и повышение активности ЛДГ, а также снижение уровня гаптоглобина, наличие шизоцитов в мазке периферической

крови, отрицательная проба Кумбса), при отсутствии других возможных причин ТМА. Критериями исключения преэклампсии и HELLP-синдрома служило отсутствие спонтанной положительной динамики ТМА в течение 72 ч после родоразрешения. Критерием отсутствия тромбоцитической тромбоцитопенической пурпуры считали активность ADAMTS 13 (a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13) $>10\%$. Активность ADAMTS13 определяли методом FRET (fluorescence resonance energy transfer) с использованием флуорогенного субстрата FRETs-VWF73 (PeptaNova GmbH, Германия). Для исключения катастрофического антифосфолипидного синдрома и системной красной волчанки определяли наличие волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину и β_2 -гликопротеину, антигенов фактора и антител к двуспиральной ДНК.

Генетический анализ проводился в лаборатории ООО “Генотек” методом секвенирования следующего поколения с использованием наборов для обогащения экзона Genotek Clinical Exome (Illumina Inc., США) и секвенирования ДНК (Illumina Inc., США). Данные анализировали в соответствии с рекомендациями Американской коллегии медицинских генетиков. Проводился поиск мутаций в панели генов “Атипичный гемолитико-уремический синдром” (CD46, CFB, CFH, CFHR1, CFHR2, CFHR3, CFHR4, CFHR5, CFI, DGKE, PIGA, THBD, C3, ADAMTS13, CAPG, C2, MMACHC).

Для индукционной терапии экулизумаб вводили в дозе 900 мг один раз в неделю в течение 4 недель, для поддерживающей терапии – в дозе 1200 мг каждые две недели, начиная с 5-й недели. В зависимости от сроков назначения экулизумаба выделяли раннюю (в течение первых 7 дней после начала болезни), отсроченную (в течение 8–20 дней) и позднюю (21 день и более) терапию. С 2013 по 2019 г. применяли оригинальный препарат экулизумаба – Солирис (Alexion), с апреля 2019 г. – биоаналог экулизумаба – Элизария (АО Генериум). Для профилактики менингококковой инфекции проводили антибактериальную терапию препаратами, проникающими через гематоэнцефалический барьер (карбапенемы, цефалоспорины 3–4 поколения, фторхинолоны). После стабилизации состояния пациенток выполняли вакцинацию от менингококковой инфекции вакциной Менактра. Антибиотики отменяли не ранее, чем через 2 недели после введения вакцины.

Первичной комбинированной конечной точкой исследования служили смерть от любых причин или развитие терминальной хронической почечной недостаточности, требующей лечения программным гемодиализом (соответственно, проведение гемодиализа только в острую фазу заболевания не рассматривали как первичную конечную точку). Кроме того, анализировали смертность от любых причин, частоту восстановления количества тромбоцитов и нормализации активности ЛДГ (гематологический ответ), а также динамику функции почек у выживших пациентов. Безопасность комплементблокирующей терапии оценивали на основании нежелательных реакций, потребовавших отмены экулизумаба.

Статистический анализ проводили с помощью программных пакетов STATISTICA 6.0 и Microsoft Excel. Нормальность распределения показателей проверяли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Данные приведены в виде среднего значения и стандартного отклонения или медианы и межквартильного размаха. Распределение большинства показателей значительно отличалось от нормального, поэтому статистическую значимость различий показателей между группами определяли с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. При сравнении более двух выборок использовали непараметрический аналог однофакторного дисперсионного ана-

лиза по Краскаллу-Уоллису с дальнейшей обработкой методом множественных сравнений по Данну.

Выживаемость больных анализировали с помощью кривых Каплана-Мейера. Значимость различий между кривыми определяли с помощью критерии Гехана-Вилкоксона. Отношения шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы (ДИ) для первичной и вторичных конечных точек рассчитывали с помощью логистического регрессионного анализа. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Демографическая и клиническая характеристика пациентов. В исследование были включены 85 пациенток в возрасте в среднем $29,3 \pm 6,6$ лет (от 16 до 44 лет) с аГУС, связанным с беременностью, у которых не было эпизодов ТМА в анамнезе (табл. 1). У повторнородящих женщин предыдущие беременности протекали без осложнений. Во время настоящей беременности у всех без исключения пациенток развитию ТМА предшествовали различные осложнения беременности и/или инфекции, которые сопровождаются активацией комплемента. Самыми частыми комплементактивирующими состояниями были преэклампсия (74,1%), кесарево сечение (81,2%) и кровотечение (71,7%). В большинстве случаев (81,2%) ТМА развилась в течение первых 8 дней после родов (преимущественно в первые сутки).

У всех пациенток наблюдался полный симптомокомплекс ТМА, в том числе ОПП, тромбоцитопения и МАГА (табл. 2). У 74 (87,1%) пациенток отмечались олигурия или анурия и быстрое нарастание сывороточного уровня креатинина, что потребовало начала лечения гемодиализом в течение от 1 до 5 дней после начала болезни. Практически у всех пациенток (95,3%) наблюдались различные внепочечные проявления, в том

ТАБЛИЦА 1. Клиническая и демографическая характеристика 85 пациенток

| Показатель | Значение |
|---|---------------|
| Возраст, лет | 29,3±6,6 |
| Повторная беременность, n (%) | 53 (62,4) |
| Сроки развития аГУС, n (%) | |
| Первый триместр | 0 |
| Второй триместр | 6 (7,0) |
| Третий триместр | 10 (11,8) |
| После родов | 69 (81,2) |
| Комплементактивирующие состояния, n (%) | |
| Преэклампсия | 63 (74,1) |
| Кесарево сечение | 67 (78,8) |
| Кровотечение | 61 (71,7) |
| Отслойка плаценты | 29 (34,1) |
| Аntenатальная гибель плода | 21 (31,7) |
| Внутриутробные манипуляции | 10 (11,7) |
| Релапаротомия | 19 (22,3) |
| Гистерэктомия | 19 (22,3) |
| Инфекции* | 36 (42,3) |
| Число комплементактивирующих состояний, n (%) | |
| 1 | 5 (5,9) |
| 2 | 18 (21,2) |
| 3 и более | 62 (72,9) |
| Медиана | 3,0 (2,0;4,0) |

Примечание: *Инфекции мочевых путей (n=12), кишечная инфекция (n=11), острая респираторно-вирусная инфекция, включая COVID-19 (n=5), внутриутробная инфекция (n=8)

ТАБЛИЦА 2. Клинические и лабораторные признаки аГУС

| Показатель | Значение |
|-------------------------------------|------------------------|
| ОПП, n (%) | 85 (100) |
| Сывороточный креатинин, мкмоль/л | 444,0 (325,0;610,0) |
| Протеинурия, г/л | 1,6 (1,0;3,6) |
| Артериальная гипертензия, n (%) | 76 (89,4) |
| Гемодиализ, n (%) | 74 (87,1) |
| МАГА, n (%) | 85 (100) |
| Гемоглобин, г/л | 62,5 (53,0;76,0) |
| Гаптоглобин, г/л | 0,10 (0,04;0,28) |
| Шизоциты, % | 1,0 (1,0;2,0) |
| ЛДГ, ед/л | 2487,5 (1319,0;3900,0) |
| Тромбоцитопения, n (%) | 85 (100) |
| Количество тромбоцитов, 10^9 /л | 49,0 (28,0;76,0) |
| Внепочечные проявления, n (%) | 81 (95,3) |
| Повреждение печени* | 69 (81,2) |
| Поражение легких | 62 (72,9) |
| ОРДС | 46 (54,1) |
| Гидроторакс | 15 (17,6) |
| ТЭЛА | 1 (1,2) |
| Искусственная вентиляция легких | 44 (51,8) |
| Поражение ЦНС | 47 (55,3) |
| Кома | 17 (20,0) |
| Инсульт | 5 (5,9) |
| Заторможенность | 21 (24,7) |
| Судороги | 14 (16,5) |
| Поражение сердца | 21 (24,7) |
| Острый инфаркт миокарда | 1 (1,2) |
| Острая сердечная недостаточность | 10 (11,8) |
| Нарушение ритма | 3 (3,5) |
| Гидроперикард | 7 (8,2) |
| Полиорганная недостаточность, n (%) | 76 (89,4) |
| Количество пораженных органов | 4,0 (3,0;4,0) |

Примечание: *повышение активности аминотрансфераз: медиана активности АСТ – 205,0 ед/л (68,0;372,0), АЛТ – 144,0 ед/л (48,0;251,0). ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

числе острый респираторный дистресс-синдром, потребовавший искусственной вентиляции легких, кома, заторможенность, судороги, острая сердечная недостаточность, повреждение печени, проявлявшееся увеличением активности аминотрансфераз, и др. (табл. 2).

При молекулярно-генетическом исследовании у 16 пациенток с аГУС патогенные мутации генов системы комплемента были выявлены в 8 случаях: варианты гена фактора I (*c.1217G>A* и *c.719C>G*) у 2, варианты гена фактора H (*c.1548T>A*, *c.7C>G*, *c.766G>A*, *c.1067G>A*) у 4, вариант гена тромбомодулина (*c.683C>T*) у 1, вариант гена C3 (*g.6718128G>A*) у 1. В остальных случаях определялись различные варианты с неясным клиническим значением, в том числе мутации гена фактора H (*c.2016A>G*, *c.2808G>T*, *c.1067G>A*, *c.1419G>A*, *c.184G>A*, *c.1204C>T*), тромбомодулина (*c.1418C>T*), ADAMTS 13 (*c.2699C>T*, *c.1342C>G*, *c.19C>T*, *c.1852C>G*), C3 (*c.2203C>T*, *c.941C>T*, *c.304C>G*) в различных комбинациях.

Диагноз ТМА был подтвержден гистологически в 9 случаях: в 5 – при биопсии почек, в 4 – при аутопсии. У 1 из 5 пациенток в нефробиоптате выявлена картина острой ТМА, у 3 (через месяц после начала болезни) – сочетание признаков острой и хронической ТМА, у 1 – хронической ТМА. У 4 пациенток диагноз генерализованной ТМА был подтвержден на вскрытии (множе-

ТАБЛИЦА 3. Демографическая и клиническая характеристика пациенток, получавших и не получавших экулизумаб

| Показатель | Получавшие экулизумаб (n=56) | Не получавшие экулизумаб (n=29) | p |
|-------------------------------------|------------------------------|---------------------------------|-------|
| Возраст, лет | 28,5 (24,5;33,0) | 29,0 (25,0;36,0) | 0,549 |
| ОПП, n (%) | 56 (100) | 29 (100) | 0,996 |
| Анурия, n (%) | 52 (92,9) | 22 (75,9) | 0,028 |
| Гемодиализ, n (%) | 53 (94,6) | 22 (75,9) | 0,028 |
| Креатинин, мкмоль/л | 499,0 (366,5;640,5) | 393,0 (260,0;490,0) | 0,011 |
| Гемоглобин, г/л | 62,0 (53,0;72,0) | 67,0 (55,0;78,0) | 0,501 |
| ЛДГ, ед/л | 2750,0 (1355,0;4299,0) | 2038,0 (843,0;3062,0) | 0,105 |
| Тромбоциты, ·10 ⁹ /л | 47,0 (27,0;65,0) | 56,0 (36,0;89,0) | 0,177 |
| Полиорганная недостаточность, n (%) | 50 (89,3) | 26 (89,7) | 0,965 |
| Внепочечные проявления, n (%) | 52 (92,9) | 29 (100) | 0,146 |
| ОРДС | 27 (48,2) | 17 (58,6) | 0,368 |
| Искусственная вентиляция легких | 27 (48,2) | 17 (58,6) | 0,368 |
| Кома/инсульт | 14 (25) | 11 (37,9) | 0,096 |
| Судороги | 8 (14,3) | 6 (20,7) | 0,457 |
| Острая сердечная недостаточность | 8 (14,3) | 4 (13,8) | 0,935 |
| Повреждение печени | 44 (78,6) | 25 (86,2) | 0,399 |

ственные тромбы в мелких сосудах почек, сердца, головного мозга, легких и печени).

Индукционная терапия экулизумабом. Восемьдесят три (97,6%) пациентки получали терапию свежезамороженной плазмой в режиме трансфузий (у 34), плазмообмена (у 17) или их сочетания (у 32), 68 (80,0%) – низкомолекулярные гепарины (в случае отсутствия выраженной тромбоцитопении или после повышения числа тромбоцитов более $80 \times 10^9/\text{л}$), 69 (81,2%) – антибиотики. Индукционная терапия экулизумабом проводилась у 56 (65,8%) из 85 пациенток с аГУС. Характеристика пациенток, получавших и не получавших экулизумаб, приведена в табл. 3. У 28 пациенток лечение было начато в течение первых 7 дней после начала заболевания (ранняя терапия), у 15 – через 8-20 дней (отсроченная терапия), у 13 – через 21 день и более (от 23 до 120 дней; поздняя терапия). Полный индукционный курс (4-5 инфузий экулизумаба) получила 51 пациентка, только одну инфузию – 5.

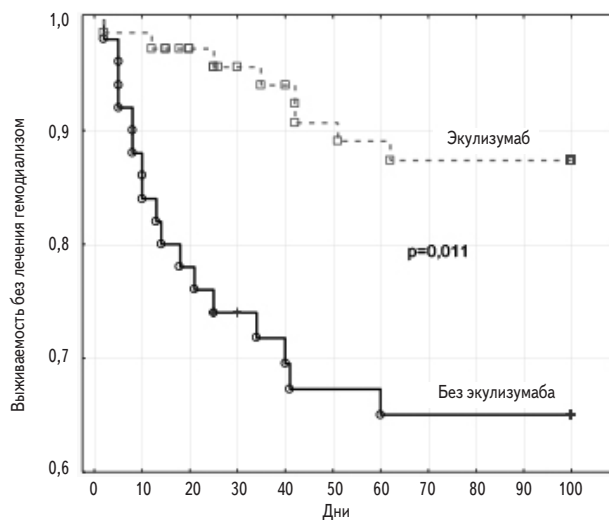
Через 28 дней после начала лечения экулизумабом гематологический ответ (купирование гемолиза и нормализация числа тромбоцитов) был достигнут у всех выживших пациенток. Восстановление количества тромбоцитов происходило быстрее снижения активности ЛДГ. Так, через 3 дня после введения экулизумаба нормализация количества тромбоцитов и активности ЛДГ была отмечена у 87,3% (48/55) и 14,5% (8/55) пациенток, соответственно, через 7 дней – у 90,9% (50/55) и 56,4% (31/55), через 28 дней – у 100% (53/53) и 100% (53/53).

Первичная конечная точка (смерть или хроническая почечная недостаточность, требующая лечения программным гемодиализом) была отмечена у 11 (19,6%) из 56 пациенток, получавших экулизумаб, и 14 (48,2%) из 29 пациенток, которым не проводилась комPLEMENTБЛОКИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ (ОШ 0,26; 95% ДИ 0,10-0,70; $p=0,011$) (рис. 1). При ранней комPLEMENTБЛОКИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ частота первичной конечной точки составила 0% (0/28), отсроченной – 26,7% (4/15), поздней – 53,8% (7/13). ОШ первичной конечной точки при отсроченной комPLEMENTБЛОКИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ по

сравнению с отсутствием лечения составило 0,39 (95% ДИ 0,10-1,51, $p=0,208$), при поздней – 1,25 (95% ДИ 0,34-4,64, $p=0,669$).

Тринадцать (12,9%) из 85 пациенток с аГУС умерли от прогрессирующей полиорганной недостаточности в течение от 2 до 40 дней после появления симптомов, в том числе 3 (5,7%) из 53 пациенток, получавших экулизумаб, и 10 (34,5%) из 29 пациенток, которым не проводилась комPLEMENTБЛОКИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ (ОШ 0,11, 95% ДИ 0,03-0,43, $p=0,0008$). Среди пациенток, получавших раннюю терапию экулизумабом, смертность составила 0% (0/28), отсроченную – 6,7% (1/15) и позднюю – 15,4% (2/13). ОШ смерти при отсроченной комPLEMENTБЛОКИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ по сравнению с отсутствием лечения составило 0,14 (95% ДИ 0,02-1,19, $p=0,670$), при поздней – 0,35 (95% ДИ 0,06-1,87, $p=0,281$).

Среди 72 выживших пациенток с аГУС полное восстановление функции почек наблюдалось в 48 (66,6%) случаях, формирование хронической болезни почек

**Рис. 1. Кумулятивная выживаемость без перехода на лечение программным гемодиализом**

поздних стадий в исходе ОПП (СКФ от 15 до 60 мл/мин/1,73 м²) – в 12 (12,7%) и диализзависимая хроническая почечная недостаточность – в 12 (12,7%). Частота полного восстановления функции почек в группах выживших женщин, получавших и не получавших экулизумаб, составила 71,7% (38/53) и 52,6% (10/19) ($p=0,392$), а частота диализзависимой хронической почечной недостаточности – 15,1% (8/53) и 21,1% (4/19) ($p=0,035$), соответственно. Среди пациенток, получавших раннюю, отсроченную и позднюю терапию экулизумабом, частота полного восстановления функции почек составила 100% (28/28), 78,6% (11/14) и 54,5% (6/11), соответственно, а частота диализзависимой хронической почечной недостаточности – 0% (0/28), 21,4% (3/14) и 45,5% (5/11).

Поддерживающая терапия экулизумабом. У 12 из 53 выживших пациенток после купирования ТМА экулизумаб был отменен, в то время как у 41 пациентки проводилась поддерживающая терапия экулизумабом в течение от 1,5 мес до 8 лет (медиана 12,0 мес [6,0; 18,0]). Восемнадцать пациенток, которым исходно проводилась терапия оригинальным экулизумабом, в 2019 г. были переведены на лечение биоаналогом. У 22 из 41 пациентки поддерживающая терапия была прекращена в сроки от 1 до 48 мес (медиана 6,0 [1,5; 12,0]) Медиана длительности наблюдения после завершения комPLEMENT-блокирующей терапии составила 6,0 (4,0; 7,0) лет. Девятнадцать пациенток (у 4 выявлены патогенные мутации генов комплемента) продолжают поддерживающую терапию по настоящее время в течение от 2 до 9 лет (медиана 4,0 лет [3,0; 5,0]). Ни у одной пациентки не было зарегистрировано рецидивов аГУС после отмены препарата. У одной пациентки через 6 мес после отмены экулизумаба наступила повторная беременность, на 34-й неделе которой комPLEMENT-блокирующая терапия была возобновлена с целью профилактики рецидива аГУС. Через 3 месяца после родов препарат снова отменили. В течение 2 лет после отмены препарата сохраняется ремиссия аГУС.

Безопасность. Нежелательных реакций (в том числе инфекционных осложнений), потребовавших отмены экулизумаба, мы не наблюдали.

Обсуждение

Результаты нашего исследования подтверждают тяжесть течения аГУС, связанного с беременностью. У всех обследованных нами пациенток наблюдались выраженные тромбоцитопения и МАГА, сочетавшиеся с тяжелым ОПП, которое в 87% случаев потребовало лечения гемодиализом уже в первые дни после начала болезни. Более того, у 95% пациенток отмечались различные внепочечные проявления, в том числе поражение печени, легких, центральной нервной системы и режее сердца. Наиболее тяжелые системные проявления аГУС включали в себя острый респираторный дистресс-синдром (54%), кому (20%), острую сердечную недостаточность (12%), инсульт (6%) и инфаркт миокарда (1%). У большинства пациенток аГУС развивался после родов и

значительно реже в третьем или втором триместрах беременности, что согласуется с опубликованными ранее данными [10,11]. Развитию аГУС предшествовали различные комплементактивирующие состояния, прежде всего преэклампсия, кесарево сечение, кровотечение, а также другие акушерские осложнения и инфекции, причем у трех четвертей пациенток количество потенциальных триггеров активации комплементов составляло 3 и более.

Эффективность плазмотерапии у пациенток с аГУС, связанным с беременностью, была низкой. Несмотря на плазмообмен и/или трансфузии свежемороженой плазмы, около половины женщин, не получавших экулизумаб, умерли или остались на лечении программным гемодиализом в связи с развитием хронической почечной недостаточности в исходе неразрешившегося ОПП. По мнению экспертов Американского общества афереза, плазмотерапию у пациентов с аГУС следует рассматривать как метод лечения второй линии в связи с отсутствием убедительных доказательств его пользы при отсутствии антител к фактору комплемента Н [12]. Тем не менее, плазмообмен остается основой лечения в дебюте любой ТМА, а при тромботической тромбоцитопенической пурпуре (ТТП), которая является одной из возможных причин ТМА у беременных женщин, служит методом патогенетической терапии [13]. Для исключения ТТП необходимо измерять активность ADAMTS 13, которая при этом заболевании снижается менее 10%. Учитывая сложность быстрой дифференциальной диагностики аГУС и других форм ТМА и потенциальную эффективность плазмотерапии у части пациенток с аГУС, всем женщинам, у которых признаки ТМА сохраняются после родоразрешения, необходимо немедленно начинать лечение плазмообменом или трансфузиями свежемороженой плазмы (последний метод менее эффективен).

Индукционная терапия экулизумабом у 56 пациенток с аГУС, связанным с беременностью, привела к снижению риска первичной конечной точки, включавшей в себя смерть и терминальную хроническую почечную недостаточность, требующую лечения программным гемодиализом, на 74% (ОШ 0,26; 95% ДИ 0,10-0,70) и риска смерти от любых причин на 89% (ОШ 0,11; 95% ДИ 0,03-0,43). Среди выживших пациенток при лечении экулизумабом были отмечены достоверно увеличение частоты полного восстановления функции почек и статистически значимое снижение частоты диализзависимой хронической почечной недостаточности, развившейся в исходе неразрешившегося ОПП. Гематологические показатели после введения экулизумаба нормализовались в течение 28 дней у всех пациенток. Первым признаком ответа на комPLEMENT-блокирующую терапию служило увеличение количества тромбоцитов, которое в большинстве случаев нормализовалось в течение первых 3 дней после начала лечения, в то время как снижение активности ЛДГ, отражавшее подавление гемолиза, отмечалось в более поздние сроки.

Наиболее эффективной комплементблокирующая терапия была у 28 пациенток, которым первую инфузию экулизумаба проводили в течение первой недели после появления признаков ТМА. При ранней терапии препаратом мы не зарегистрировали ни одного случая смерти, а функция почек во всех случаях полностью восстановилась, что позволило прекратить начатое ранее лечение гемодиализом. Тем не менее, при острой и поздней терапии экулизумабом смертность от любых причин (6,7% и 14,5%, соответственно) была ниже, чем в контрольной группе (34,5%), хотя разница между группами не достигла статистической значимости из-за малого числа наблюдений. Важное значение для своевременного назначения комплементблокирующей терапии имеют не только осторожность врачей и быстрое выполнение всех диагностических тестов, необходимых для исключения других причин ТМА, но и доступность экулизумаба. Чтобы ускорить инициацию комплементблокирующей терапии у пациенток с аГУС, связанным с беременностью, в крупных перинатальных центрах желательно иметь запас экулизумаба, достаточный для по крайней мере одного курса индукционной терапии.

Необходимо подчеркнуть, что биопсия почки не требуется для подтверждения диагноза аГУС, хотя она может быть выполнена, если причина ОПП вызывает сомнение или комплементблокирующая терапия оказывается неэффективной. В нашем исследовании биопсия почки была проведена 5 пациенткам с аГУС в сроки от одной недели до 4 мес от дебюта заболевания. Хотя гистологическая картина ТМА была обнаружена у всех пациенток, острая ТМА наблюдалась лишь у одной из них. В трех случаях определялись признаки как острой, так и хронической ТМА, а в одном – только хронической ТМА, что свидетельствует о быстром темпе прогрессирования ишемического повреждения почек.

Эффективность экулизумаба у пациенток с аГУС, связанным с беременностью, была ранее показана и в других исследованиях. F. Fakhouri и соавт. проанализировали результаты лечения 51 пациентки, включенной в Международный регистр аГУС [11]. Терапия экулизумабом, которая проводилась у 27 из них, привела к увеличению вероятности почечной выживаемости на 92% по сравнению с таковой у женщин, не получавших комплементблокирующую терапию (скорректированное отношение шансов 0,08; $p=0,019$). Расчетная скорость клубочковой фильтрации при лечении экулизумабом увеличилась в среднем на $56,2 \pm 39,8$ мл/мин/1,73 м². M. Gupta и соавт. на основании систематизированного обзора проанализировали 54 случая аГУС, развившегося во время беременности или через несколько дней после родов [10]. Среди 17 пациенток, получавших экулизумаб в связи с неэффективностью плазмообмена и внутривенных глюкокортикостероидов, не было зарегистрировано ни одного случая сохранения почечной недостаточности, диализа или смерти, в то время как эти неблагоприятные исходы наблюдались у 24% из 37 пациенток, которым не проводилась комплементблоки-

рующая терапия.

После достижения ремиссии заболевания пациенты с аГУС нуждаются в длительной (часто пожизненной) поддерживающей терапии экулизумабом, особенно при наличии определенных мутаций генов факторов комплемента, которые ассоциируются с высоким риском рецидива. Анализ данных Международного регистра аГУС показал, что после прекращения комплементблокирующей терапии (медиана длительности около 1 года) рецидив ТМА наблюдался у 22% из 151 пациента с аГУС, причем в части случаев у пациентов с оставшейся нарушенной, несмотря на достигнутую ремиссию заболевания, функцией почек, при обострении было отмечено развитие диализпотребной хронической почечной недостаточности [14]. По данным многофакторного анализа, факторами риска рецидива ТМА были патогенные мутации генов системы комплемента и семейный анамнез аГУС. В проспективном многоцентровом французском исследовании частота рецидивов аГУС после отмены комплементблокирующей терапии у 51 пациента была сходной и составила 23% [15]. Тем не менее, исследователи сделали вывод о возможности отмены экулизумаба у части больных аГУС, однако это решение следует принимать индивидуально с учетом результатов молекулярно-генетического исследования.

Мы не наблюдали рецидивов аГУС у пациенток, получавших экулизумаб, в том числе после перехода с оригинального препарата на его биоаналог. У пациенток с аГУС, связанным с беременностью, необходимая длительность поддерживающей терапии экулизумабом специально не изучалась. В нашем исследовании экулизумаб был отменен у 34 (64,2%) из 53 выживших пациенток, в том числе у 12 – сразу после купирования ТМА, а у 22 – в различные сроки после перехода на поддерживающую терапию (медиана 12,0 мес). Прекращение комплементблокирующей терапии было часто обусловлено немедицинскими причинами, включая отказ пациенток от продолжения лечения или недоступность экулизумаба. Случаев рецидива аГУС у пациенток, прекративших терапию экулизумабом, независимо от причины отмены препарата (медиана длительности наблюдения 6,0 лет), мы не наблюдали. Приведенные данные свидетельствуют о том, что в акушерской практике действие дополнительных триггеров, хотя и достаточно мощное, чтобы вызвать неконтролируемую активацию системы комплемента, является слишком коротким для ее длительного поддержания даже у женщин с патогенными мутациями генов комплемента, а редуцированный до периода индукции курс лечения экулизумабом позволяет быстро и эффективно блокировать разрушительное действие комплемента [4]. аГУС, связанный с беременностью, не следует считать вариантом вторичной ТМА, развивающейся под действием различных факторов, таких как лекарственные средства, злокачественные опухоли, трансплантация органов, инфекции и др. [3]. По данным международного регистра, частота патогенных мутаций генов системы комплемента и антител к фактору Н была

сходной у женщин с аГУС, связанным и не связанным с беременностью (43% и 45%, соответственно) [11]. Мы также выявили патогенные варианты генов факторов комплемента у половины обследованных нами пациенток, однако даже у них отмена терапии не привела к рецидиву аГУС при дальнейшем наблюдении.

Наше исследование подтверждает благоприятный профиль безопасности экулизумаба у пациенток с аГУС. Мы не наблюдали серьезных нежелательных реакций, которые потребовали бы прекращения комплементблокирующей терапии, в первую очередь, менингококковой инфекции. Для профилактики последней все женщины получали антибиотики, а после стабилизации их состояния проходили вакцинацию против менингококковой инфекции.

Наше исследование имеет ограничения, прежде всего отсутствие рандомизации и ретроспективный дизайн, который не позволял учесть влияние всех возможных различий между группами на результаты лечения. Тем не менее, группы женщин, получавших и не получавших экулизумаб, были сопоставимы по возрасту и основным клиническим показателям, а частота анурии, потребовавшей проведения гемодиализа уже в первые дни после появления симптомов аГУС, была выше среди пациенток, которым назначали экулизумаб, что указывало на более тяжелое течение заболевания в этой группе. Количество обследованных пациенток было относительно небольшим, однако оно превышало таковое в опубликованных ранее исследованиях, как и длительность периода наблюдения. У части женщин для индукционной и/или поддерживающей комплементблокирующей терапии применяли не оригинальный экулизумаб, а его биоаналог, зарегистрированный в Российской Федерации. Их сопоставимость по фармакокинетике, фармакодинамике, эффективности и безопасности установлены в рандомизированных и наблюдательных клинических исследованиях [16–19]. Также опубликованы данные об эффективности применения первого биоаналога экулизумаба в реальной клинической практике [20–22].

Заключение

Применение экулизумаба у пациенток с аГУС, связанным с беременностью, привело к быстрому восстановлению гематологических признаков ТМА и значительному снижению (на 74%) риска смерти или развития хронической почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии, в исходе неразрешившегося ОПП. Наиболее эффективным оказалось раннее введение экулизумаба (в течение первой недели после появления симптомов), позволившее избежать летальных исходов и вызывавшее полное восстановление функции почек даже у пациенток с тяжелым ОПП, нуждавшихся в лечении гемодиализом.

Конфликт интересов: нет.

1. Козловская Н.Л., Прокопенко Е.И., Эмирова Х.М., Серикова С.Ю. Клинические рекомендации по диагностике и лечению атипичного гемолитико-уремического синдрома. *Нефрология и диализ* 2015;17(3):242-64

[Kozlovskaya NL, Prokopenko EI, Emirova KhM, Serikova SYu. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of atypical hemolytic uremic syndrome. *Nephrology and Dialysis* 2015;17(3):242-64 (In Russ.)].

2. Коротчаева Ю.В., Козловская Н.Л., Демьянова К.А. и др. Атипичный гемолитико-уремический синдром: клиническая картина, диагностика и лечение. *Клин фармакол тер* 2022;31(2):43-50 [Korotchaeva Yu, Kozlovskaya N, Demyanova K, et al. Atypical hemolytic-uremic syndrome: clinical presentation, diagnosis and treatment. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2022; 31(2):43-50 (In Russ.)].
3. Michael M, Bagga A, Sartain SE, Smith RJH. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 2022;400(10364):1722-40.
4. Коротчаева Ю.В., Козловская Н.Л., Моисеев С.В. Комплементблокирующая терапия у пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом и вторичной тромботической микроангиопатией. *Клин фармакол тер* 2023;22(2):7-14 [Korotchaeva Yu, Kozlovskaya N, Moiseev S. Complement inhibition therapy in patients with atypical hemolytic uremic syndrome and secondary microangiopathies. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(2):7-14 (In Russ.)].
5. Schaefer F, Ardissino G, Ariceta G, et al; Global aHUS Registry. Clinical and genetic predictors of atypical hemolytic uremic syndrome phenotype and outcome. *Kidney Int* 2018;94(2):408-18.
6. Smith-Jackson K, Harrison RA. Alternative pathway activation in pregnancy, a measured amount "complements" a successful pregnancy, too much results in adverse events. *Immunol Rev* 2023;313(1):298-319.
7. Korotchaeva Y, Kozlovskaya N, Shifman E, et al. Complement-activating conditions as potential triggers of pregnancy-related atypical haemolytic uraemic syndrome. *Clin Kidney J* 2021;14(12):2620-2.
8. Fakhouri F, FrOmeaux-Bacchi V. Thrombotic microangiopathy in aHUS and beyond: clinical clues from complement genetics. *Nat Rev Nephrol* 2021;17(8):543-53.
9. Kozlovskaya NL, Korotchaeva YV, Bobrova LA. Adverse outcomes in obstetric-atypical haemolytic uraemic syndrome: a case series analysis. *J Matern Fetal Neonat Med* 2019;32(17):2853-9.
10. Gupta M, Govindappagari S, Burwick RM. Pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome: A systematic review. *Obstet Gynecol* 2020;135:46-58.
11. Fakhouri F, Scully M, Ardissino G, et al. Pregnancy-triggered atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): a Global aHUS Registry analysis. *J Nephrol* 2021;34:1581-90.
12. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aquilino N, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice – evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the eighth special issue. *J Clin Apher* 2019;34(3):171-354.
13. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, et al. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2020;18(10):2496-502
14. Ariceta G, Fakhouri F, Sartz L, et al. Eculizumab discontinuation in atypical haemolytic uraemic syndrome: TMA recurrence risk and renal outcomes. *Clin Kidney J* 2021;14(9):2075-84.
15. Fakhouri F, Fila M, Hummel A, et al. Eculizumab discontinuation in children and adults with atypical hemolytic-uremic syndrome: a prospective multicenter study. *Blood* 2021;137(18):2438-49.
16. Птушкин В.В., Кулагин А.Д., Лукина Е.А. и др. Результаты открытого многоцентрового клинического исследования Ib фазы по оценке безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики первого биоаналога экулизумаба у нелеченных пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией в фазе индукции терапии. *Терапевтический архив* 2020;92(7):77-84 [Ptushkin VV, Kulagin AD, Lukina EA, et al. Results of phase Ib open multicenter clinical trial of the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of first biosimilar of eculizumab in untreated patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria during induction of therapy. *Therapeutic Archive* 2020;92(7):77-84 (In Russ.)].
17. Kulagin A, Ptushkin V, Lukina E, et al. Randomized multicenter noninferiority phase III clinical trial of the first biosimilar of eculizumab. *Ann Hematol* 2021;100(11):2689-98.
18. Kulagin A, Ptushkin V, Lukina E, et al. Phase III clinical trial of Elizaria® and Soliris® in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of comparative analysis of efficacy, safety, and pharmacological data. *Blood* 2019;134 (Suppl 1):3748.
19. Коротчаева Ю.В., Козловская Н.Л., Шифман Е.М. Сравнительный анализ эффективности препаратов экулизумаба в лечении акушерского атипичного гемолитико-уремического синдрома. *Клин фармакол тер* 2021;30(3):25-30 [Korotchaeva YV, Kozlovskaya NL, Shifman EM. Comparative efficacy of the original and biosimilar eculizumab in the treatment of obstetric atypical hemolytic-uremic syndrome. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2021;30(3):25-30 (In Russ.)].
20. Эмирова Х.М., Орлова О.М., Музуров А.Л. и др. Опыт применения Elizaria® при атипичном гемолитико-уремическом синдроме. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2019;98(5):225-9 [Emirova KhM, Orlova OM, Muzurov AL. The experience of using Elizaria® for atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatratria n.a. G.N. Speransky* 2019;98(5):225-9 [In Russ.]].
21. Lavrishcheva IV, Jakovenko AA, Kudlay DA. A case report of atypical hemolytic-uremic syndrome treatment with the first Russian eculizumab in adult patient. *Urol Nephrol* 2020;8(2):37-40.
22. Лавришчева Ю.В., Яковенко А.А., Кудлай Д.А. Опыт применения российского биоаналога оригинального препарата экулизумаба для лечения больных атипичным гемолитико-уремическим синдромом. *Терапевтический архив* 2020;92(6):5-9 [Lavrishcheva IuV, Jakovenko AA, Kudlay DA. The experience of using the Russian biosimilar of the original drug eculizumab for the treatment of patients with atypical hemolytic-uremic syndrome. *Therapeutic Archive* 2020;92(6):76-80 (In Russ.)].

Eculizumab for pregnancy associated atypical hemolytic uremic syndrome: a retrospective study in 85 patients

Yu. Korotchaeva¹, N. Kozlovskaya^{2,3}, E. Shifman⁴, S. Moiseev¹

¹Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, ²Department of Internal Disease, Russian University of Peoples Friendship, Center for Care of Pregnant Patients with Renal and Urinary Tract Disorders, Eramishantsev City Clinical Hospital, Moscow, ³Department of Anesthesiology and Reanimatology, Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

Aim. To evaluate the efficacy of prompt and delayed complement inhibition therapy with eculizumab in patients with pregnancy associated atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS).

Material and methods. In a retrospective study, we enrolled 85 female patients (average age 29.3±6.6 years) with aHUS that developed within the first 8 days after delivery or more rarely during the second or third trimester of pregnancy. We studied the efficacy of the early (within 7 days from disease onset), delayed (8-20 days) and late (21 days and more) treatment with eculizumab. The primary endpoint was the combination of death from all causes and end-stage renal disease, whereas the secondary endpoints included death from all causes, normalization of blood platelet count and serum LDH activity (hematologic response) and changes in renal function in surviving patients.

Results. All patients presented with thrombocytopenia, microangiopathic hemolytic anemia and acute kidney injury (AKI), 81 (95.3%) patients had extrarenal manifestations, 74 (87.1%) patients were treated with hemodialysis within 1 to 5 days from symptoms onset. Induction therapy with eculizumab in addition to plasma exchange or transfusions in 56 patients resulted in rapid hematologic response and compared to plasma therapy alone significantly reduced the risk of the combined primary endpoint (19.6% and 48.2%, respectively; odds ratio [OR] 0.26; 95% confidence interval [CI] 0.10-0.70) and death from all causes (5.7% and 34.5%; OR 0.11, 95% CI 0.03-0.43). There were no cases of death or end-stage renal disease among 28 patients who were treated with eculizumab within one week after disease onset. Discontinuation of eculizumab due to adverse reactions was not reported.

Conclusion. Our findings confirmed high efficacy of complement inhibition with eculizumab (particularly prompt) in patients with pregnancy associated aHUS.

Key words. *Atypical hemolytic uremic syndrome, pregnancy, complement inhibition, eculizumab.*

Correspondence to: Yu. Korotchaeva. Rossolimo 11/5, Moscow 119435, Russia. lumis-j@bk.ru.

To cite: Korotchaeva Yu, Kozlovskaya N, Shifman E, Moiseev S. Eculizumab for pregnancy associated atypical hemolytic uremic syndrome: a retrospective study in 85 patients. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(3):36-43 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2023-3-36-43.

Сравнение классификационных критериев гигантоклеточного артериита

Е.Е. Филатова¹, Н.М. Буланов¹, О.О. Бородин¹, А.Д. Мешков²,
И.О. Смитиенко³, Е.В. Чачило¹, А.А. Нартов¹, А.Ю. Суворов^{1,4}, А.Л. Филатова^{1,5},
А.В. Наумов², Л.В. Иваницкий⁶, П.И. Новиков¹, С.В. Моисеев^{1,5}

¹Клиника им. Е.М. Тареева, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, ²РНМУ им. Н.И. Пирогова, Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва, ³Международный институт постдипломного медицинского образования, Москва, ⁴Центр анализа сложных систем, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, ⁵МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, ⁶МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Для корреспонденции:
Е.Е. Филатова, Москва, 119435, Россолимо, 11/5. filatevichk@gmail.com.

Для цитирования:
Филатова Е.Е., Буланов Н.М., Бородин О.О. и др. Сравнение классификационных критериев гигантоклеточного артериита. Клиническая фармакология и терапия 2023;32(3):44-49 [Filatova E, Bulanov N, Borodin O, et al. Comparison of classification criteria for giant cell arteritis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2023;32(3):44-49 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2023-3-44-49.

Цель. Сравнение диагностической ценности различных классификационных критериев гигантоклеточного артериита (ГКА).

Материал и методы. В ретроспективном исследовании у пациентов с впервые диагностированным ГКА и ревматической полимиалгией (РПМ) оценивали три набора классификационных критериев, в том числе Американской коллегии ревматологов (ACR) 1990 г., пересмотренных критериев ACR 2016 г. и новых критериев ACR и Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR) 2022 г. Выделяли 4 клинических варианта ГКА. Диагностическую ценность критериев определяли с помощью методов оценки качества бинарной классификации.

Результаты. Основную группу составили 84 пациента с ГКА, сочетавшимся или не сочетавшимся с РПМ (63 женщины, медиана возраста 67 лет), контрольную — 46 пациентов с РПМ (39 женщин, медиана возраста 66 лет). Более высокой чувствительностью характеризовались критерии ACR 2016 г. и ACR/EULAR 2022 г. (71,4% и 71,4%, соответственно). По остальным показателям преимущественно имели критерии ACR/EULAR 2022 г: специфичность — 97,8%, предсказанная ценность положительного результата — 98,4%, отрицательного результата — 65,2%, отношение правдоподобия положительного результата теста — 32,9, отрицательного результата — 0,3, индекс Юдена — 0,695, AUC — 0,846, точность — 80,8%. Критерии ACR/EULAR 2022 г. были информативны как при черепном, так и при конституциональном фенотипах (два других фенотипа не анализировали в связи с малым количеством пациентов).

Заключение. Новые классификационные критерии ACR/EULAR 2022 г. имеют более высокую ценность при установленном васкулите крупных сосудов по сравнению с критериями ACR 1990 г. и 2016 г.

Ключевые слова. Гигантоклеточный

артериит, ревматическая полимиалгия, фенотипы, классификационные критерии.

Гигантоклеточный артериит (ГКА; височный артериит, болезнь Хортона) — системный васкулит, развивающийся у людей пожилого и старческого возраста [1]. ГКА представляет собой артериит, часто гранулематозный, с поражением аорты и/или ее главных ветвей (преимущественно сонных артерий, с частым поражением височной артерии) [2]. ГКА часто сочетается с ревматической полимиалгией (РПМ) [3]. Выделяют несколько клинических фенотипов ГКА: черепной, внечерепной (такая-подобный), конституциональный и фенотип, при котором наблюдаются только симптомы РПМ (боли в шее, проксимальных мышцах рук и ног), но инструментально (ультразвуковая доплерография, компьютерная и магнитно-резонансная ангиография, позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография — ПЭТ/КТ) определяется поражение крупных сосудов [4-7].

В 1990 г. Американской коллегией ревматологов (ACR) были представлены первые классификационные критерии ГКА (возраст ≥ 50 лет, локализованная впервые возникшая головная боль, болезненность при пальпации височной артерии и снижение ее пульсации, СОЭ > 50 мм/ч и/или признаки некротизирующего воспаления височной артерии с преобладанием мононуклеарных клеток при гистологическом исследовании) [8], которые предназначались для формирования однородных выборок пациентов в клинических исследованиях, однако врачи нередко использовали их с диагностической целью в повседневной практике. Эти критерии применялись на протяжении четверти века [9] и были пересмотрены только в 2016

ТАБЛИЦА 1. Классификационные критерии ACR 2016 г.

| Критерии | Баллы |
|---|-------|
| <i>Обязательные</i> | |
| Возраст начала заболевания ≥ 50 лет | - |
| Отсутствие критериев исключения* | - |
| <i>Критерии I</i> | |
| “Новая” локализованная головная боль | 1 |
| Внезапное нарушение зрения | 1 |
| Ревматическая полимиалгия | 2 |
| Перебегающая “хромота” нижней челюсти | 1 |
| Поражение височной артерии** | до 2 |
| <i>Критерии II</i> | |
| Лихорадка неясного генеза и/или необъяснимая анемия | 1 |
| СОЭ ≥ 50 мм/ч | 1 |
| Соответствующие гистологические изменения*** | до 2 |

Примечание: *воспаление ЛОР-органов и органа зрения, поражение почек, кожи и периферической нервной системы, инфильтративные изменения легких, лимфаденопатия, ригидность затылочных мышц, гангрена или изъязвление пальцев; **увеличенная височной артерии или отсутствие пульсации (1 балл), болезненность при пальпации височной артерии (1 балл); ***сосудистый и/или периваскулярный фибриноидный некроз с лейкоцитарной инфильтрацией (1 балл) и гранулемы (1 балл)

ТАБЛИЦА 2. Классификационные критерии ACR/EULAR 2022 г.

| Критерии | Баллы |
|--|-------|
| <i>Обязательные</i> | |
| Возраст начала заболевания ≥ 50 лет | - |
| <i>Клинические</i> | |
| Утренняя скованность плечевого пояса или шеи | +2 |
| Внезапная потеря зрения | +3 |
| “Хромота” нижней челюсти или языка | +2 |
| “Новая” головная боль в височной области | +2 |
| Болезненность при пальпации волосистой части головы | +2 |
| Изменения височной артерии* | +2 |
| <i>Лабораторные, инструментальные и гистологические</i> | |
| СОЭ ≥ 50 мм/ч и/или СРБ ≥ 10 мг/л до лечения | +3 |
| Характерные изменения при биопсии височной артерии или симптом “ореола” при УЗИ височной артерии** | +5 |
| Двустороннее поражение подмышечных артерий*** | +2 |
| Накопление ^{18}F -фтордезоксиглюкозы в аорте при ПЭТ | +2 |

Примечание: сумма баллов должна составлять ≥ 6 . *уменьшение или отсутствие пульсации, болезненность или уплотнение; **наличие гигантских клеток, моноцитарная инфильтрация или фрагментация внутренней эластической оболочки, “ореол” — однородное гипоехогенное утолщение стенки; ***стеноз, окклюзия или аневризма при КТ-, МР- или контрастной ангиографии, симптом “ореола” при ультразвуковом исследовании или накопление фтордезоксиглюкозы при ПЭТ

г. (табл. 1), хотя новые критерии не были валидированы [10].

С 2011 по 2017 г. проводилось международное наблюдательное исследование DCVAS, целью которого была разработка диагностических и классификационных критериев системных васкулитов [11]. На основании результатов этого исследования были подготовлены новые классификационные критерии ГКА, опубликованные экспертами ACR/EULAR в 2022 г. (табл. 2) [12]. Данные критерии используются для верификации ГКА при установлении диагноза васкулита средних или крупных артерий. Следует еще раз подчеркнуть, что любые классификационные критерии предназначены для стандартизации отбора пациентов в научных исследова-

ниях и могут не в полной мере удовлетворять потребности практикующих врачей.

Долгое время ключевое значение в диагностике ГКА отводилось биопсии височной артерии, хотя результаты этого исследования оказываются отрицательными у 15-40% таких пациентов [13-15], а при внечерепных фенотипах заболевания проведение биопсии височной артерии вообще не имеет смысла [16,17]. Главная особенность классификационных критериев ACR/EULAR 2022 г. — возможность использования неинвазивных методов визуализации крупных артерий для диагностики ГКА наравне с биопсией височной артерии.

Целью исследования было сравнение диагностической ценности различных наборов классификационных критериев у пациентов с ГКА.

Материал и методы

В ретроспективное исследование включали пациентов в возрасте старше 50 лет с диагнозом ГКА в сочетании с РПМ или без нее, а также с изолированной РПМ, обследованных в клинике им. Е.М. Тареева с 1998 по 2022 г. Основную группу составили пациенты с ГКА, контрольную — с изолированной РПМ. Из исследования исключали пациентов, у которых после установления диагноза ГКА или РПМ были обнаружены злокачественные опухоли или инфекции, вызванные вирусами гепатита В или С и вирусом иммунодефицита человека. Исследование было одобрено этическим комитетом Сеченовского Университета.

Выделяли следующие 4 клинических фенотипа ГКА:

- Черепной ГКА: головная боль и/или нарушение зрения.
- Внечерепной ГКА: разница в АД на руках/ногах, отсутствие пульса на артериях нижних и/или верхних конечностей.
- ГКА с преобладанием общих симптомов (конституциональный), таких как лихорадка, слабость, снижение массы тела по крайней мере на 2 кг, утомляемость.
- ГКА с клиническими проявлениями РПМ (боли в крупных суставах, шее, проксимальных мышцах верхних и нижних конечностей) и инструментальными признаками васкулита (утолщение комплекса интима-медиа ветвей дуги аорты по данным ультразвуковой доплерографии, компьютерной [КТ] или магнитнорезонансной [МР] ангиографии и/или накопление ^{18}F -фтордезоксиглюкозы по данным ПЭТ).

Все включенные пациенты были оценены в соответствии с классификационными критериями ACR 1990 г., пересмотренными критериями ACR 2016 г. и критериями ACR/EULAR 2022 г. [8,10,12] на основании данных, полученных в течение по крайней мере одного месяца после установления диагноза.

Статистический анализ. Категориальные переменные представлены в виде абсолютных значений и частот (%), а количественные — в виде медианы и межквартильного интервала для величин с ненормальным распределением. Различия первых сравнивали с помощью точного теста Фишера, вторых — с помощью критерия Манна-Уитни. Классификационные критерии оценивали на основании чувствительности (Se), специфичности (Sp), предсказанной ценности положительного результата (PPV) и отрицательного результата (NPV), отношения правдоподобия положительного результата теста (LR+), отношения правдоподобия отрицательного результата теста (LR-), точности (Accuracy — Acc), а их общую диагностическую точность определяли с помощью индекса Юдена (чувствительность + специфичность — 1) с расчетом площади под ROC-кривой (AUC).

ТАБЛИЦА 3. Характеристика двух групп сравнения, а также различных фенотипов ГКА

| | Группы сравнения | | | Фенотипы ГКА | | | |
|---------------------------------|------------------|-----------------|-------|-----------------|---------------------------|-------------------|--------------------|
| | Основная (n=84) | Контроль (n=46) | p | Черепной (n=57) | Конституциональный (n=16) | Внечерепной (n=5) | РПМ-подобный (n=6) |
| Женщины (%) | 63 (75,0) | 39 (85,0) | 0,141 | 44 (77,2) | 10 (62,5) | 4 (80,0) | 5 (83,0) |
| Возраст, лет | 67 (61;72) | 66 (62;75) | 0,704 | 68 (63;73) | 65 (57;69) | 58 (57;60) | 68 (65;76) |
| Симптомы, n (%) | | | | | | | |
| “Новая” головная боль | 56 (66,7) | 3 (6,5) | 0,001 | 55 (96,5) | 0 | 0 | 0 |
| Боли в проксимальных мышцах рук | 39 (46,4) | 39 (84,8) | 0,001 | 31 (54,4) | 6 (37,5) | 1 (20,0) | 0 |
| Боли в проксимальных мышцах ног | 18 (21,4) | 34 (73,9) | 0,001 | 13 (22,8) | 3 (18,8) | 1 (20,0) | 0 |
| Боли в крупных суставах | 24 (28,6) | 27 (58,7) | 0,001 | 15 (26,3) | 7 (43,8) | 1 (20,0) | 6 (100,0) |
| Скованность | 10 (11,9) | 20 (43,5) | 0,001 | 8 (14,0) | 1 (6,3) | 1 (20,0) | 1 (17,0) |
| Слабость | 52 (61,9) | 9 (19,6) | 0,001 | 36 (63,2) | 11 (68,8) | 2 (40,0) | 0 |
| Лихорадка | 51 (60,7) | 3 (6,5) | 0,001 | 32 (56,1) | 15 (93,8) | 2 (40,0) | 0 |
| Снижение массы тела | 20 (23,8) | 3 (6,5) | 0,010 | 15 (26,3) | 4 (25,0) | 1 (20,0) | 0 |
| Нарушение зрения* | 15 (18,0) | 0 (0) | 0,010 | 14 (24,6) | 1 (6,3) | 0 | 0 |
| СОЭ, мм/ч | 60 (48;80) | 40 (30;55) | 0,001 | 57 (48;80) | 71 (62;88) | 7 (6;44) | 75 (60;90) |
| СРБ, мг/л | 36 (10;96) | 24 (13;54) | 0,373 | 35 (12;89) | 60 (20;102) | 38 (0;76) | 93 (78;108) |

Примечание: *снижение остроты зрения, “мушки” перед глазами, выпадение полей зрения, боль в глазе, слепота на один глаз. Приведены медианы и интерквартильный размах, если не указано иное.

Все показатели были представлены с 95% доверительным интервалом (ДИ). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Статистический анализ проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics 26 (IBM Corporation, США) и программы MedCalc Software 20.121 (MedCalc Software Ltd, Бельгия).

Результаты

Основную группу составили 84 пациента с ГКА (63 женщины; медиана возраста 67 [61;72] лет), который в 41 случае сочетался с РПМ, контрольную – 46 пациентов с РПМ (39 женщин; медиана возраста 66 [62;75] лет). Восемнадцать (21%) пациентов принимали глюкокортикостероиды на момент установления диагноза. Клинико-лабораторная характеристика пациентов на момент установления диагноза приведена в табл. 3.

Биопсия височной артерии была выполнена у 7 пациентов, из них только у 3 пациентов был подтвержден диагноз ГКА. Изменения височной артерии при ультразвуковом исследовании были выявлены у 24 (64,9%) из 37 пациентов с ГКА, накопление ^{18}F -фтордезоксиглюкозы в стенке аорты и/или ее крупных ветвей – у 43 (91,5%) из 47, изменения ветвей дуги аорты при МР- или контрастной ангиографии – у 13 (81,3%) из 16. У 9 пациентов контрольной группы, которым проводилась ПЭТ, накопление ^{18}F -фтордезоксиглюкозы в крупных сосудах отсутствовало.

У 39 (48%) пациентов диагноз ГКА подтверждался с помощью всех трех наборов критериев (рис. 1). В контрольной группе диагнозу ГКА соответствовали 3 (7%) пациента по критериям ACR 1990 г., 8 (17%) пациентов по пересмотренным критериям ACR 2016 г. и 1 (2%) пациент по критериям ACR/EULAR 2022 г.

Чувствительность классификационных критериев ACR 1990 г. составила 51,2%, пересмотренных критериев ACR 2016 г. и критериев ACR/EULAR 2022 г. – 71,4%, специфичность – 93,5%, 82,6% и 97,8%, соответственно (табл. 4). Предсказанная ценность положительного и отрицательного результатов была самой высокой у критериев ACR/EULAR 2022 г. – 98,4% и 65,2%, соот-

ветственно. Эти критерии характеризовались также самым высоким отношением правдоподобия положительного результата – 32,5. Площадь под ROC-кривой для критериев ACR/EULAR 2022 г. составила 0,846 (рис. 2). Таким образом, по всем параметрам критерии ACR/EULAR 2022 г. имели преимущество перед двумя другими наборами критериев.

У 57 (68%) из 84 пациентов был выделен черепной ГКА, у 5 (6%) – внечерепной, у 16 (19%) – конституциональный, у 6 (7%) пациентов с клиническими проявлениями РПМ признаки ГКА определялись по данным ультразвукового исследования и/или ПЭТ/КТ. Диагностическую ценность различных классификационных критериев оценивали только при черепном и конституциональном фенотипах ГКА в связи с малым количеством пациентов с другими фенотипами (табл. 5). Чувствительность пересмотренных критериев ACR

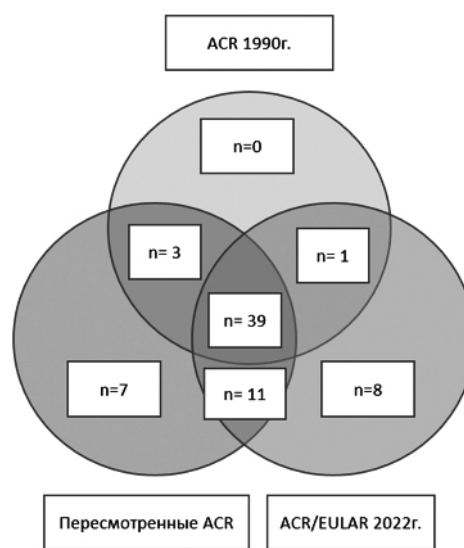


Рис. 1. Количество пациентов, у которых диагноз ГКА соответствовал различным классификационным критериям

ТАБЛИЦА 4. Статистические показатели классификационных критериев

| Показатели | ACR 1990 г. | ACR 2016 г. | ACR/EULAR 2022 г. |
|----------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| Se, % | 51,2 (40,0-62,3) | 71,4 (60,5-80,8) | 71,4 (60,5-80,8) |
| Sp, % | 93,5 (82,1-98,6) | 82,6 (68,6-92,2) | 97,8 (88,5-99,9) |
| PPV, % | 93,5 (82,5-97,8) | 88,2 (79,8-93,5) | 98,4 (89,6-99,8) |
| NPV, % | 51,2 (45,4-56,9) | 61,3 (52,4-69,5) | 65,2 (57,1-72,5) |
| LR+ | 7,9 (2,6-23,9) | 4,1 (2,2-7,8) | 32,9 (4,7-229,4) |
| LR- | 0,5 (0,4-0,7) | 0,4 (0,2-0,5) | 0,3 (0,2-0,4) |
| Асс, % | 66,2 (57,3-74,2) | 75,4 (67,1-82,5) | 80,8 (72,9-87,2) |
| Индекс J Юдена | 0,447 (0,298-0,557) | 0,540 (0,368-0,676) | 0,695 (0,574-0,786) |
| AUC | 0,723 (0,638-0,798) | 0,770 (0,688-0,839) | 0,846 (0,773-0,904) |
| p | <0,0001 | <0,0001 | <0,0001 |

2016 г. и критериев ACR/EULAR 2022 г. при черепном фенотипе была выше, чем при конституциональном. При обоих фенотипах ГКА наблюдалась разница в чувствительности и специфичности между критериями ACR 1990 г. и двумя другими наборами критериев. Как при черепном, так и конституциональном фенотипах ГКА самой высокой диагностической точностью обладали критерии ACR/EULAR 2022 г. Площадь под ROC-кривой при черепном фенотипе превышала 0,8 для всех критериев, однако статистически значимое ее значение при конституциональном фенотипе было получено только при использовании критериев ACR/EULAR 2022 г. Таким образом, диагностическая точность всех трех групп критериев была выше для черепного фенотипа ГКА, однако критерии ACR/EULAR 2022 г. продемонстрировали высокую точность и при конституциональном фенотипе.

Обсуждение

Мы впервые провели исследование классификационных критериев ГКА в российской популяции пациентов. Ранее в похожем исследовании F. Wiberg и соавт. оценивали критерии ACR 1990 г. и пересмотренные критерии ACR 2016 г. [18]. Чувствительность и специфичность первых составили 93,1% и 28,4%, соответственно, вторых – 72,4% и 94,0%. По общей диагностической точности пересмотренные критерии ACR превосходили критерии ACR 1990 г. (индекс Юдена 0,66 и 0,22, соответственно). В нашем исследовании чувствительность классификационных критериев ACR 1990 г., напротив, была ниже таковой пересмотренных критериев (51,2% и 71,4%, соответственно), а специфичность выше (93,5% и 82,6%). Более низкая чувствительность критериев ACR 1990 г. у обследованных нами пациентов объяснялась тем, что биопсия височной артерии, которая характеризуется высокой специфичностью, но низкой чувствительностью [19], была выполнена только в 4% случаев.

T. Mansoor и соавт. анализировали чувствительность и специфичность классификационных критериев ACR 1990 г. и пересмотренных критериев ACR 2016 г. у 59 пациентов с ГКА, которым проводилась биопсия

височной артерии. До биопсии AUC составила 0,602 для критериев ACR 1990 г. и 0,693 для пересмотренных критериев, после биопсии – 0,878 и 0,906, соответственно. В нашем исследовании показатель AUC был ниже – 0,723 для критериев 1990 года и 0,770 для пересмотренных критериев. Разница в данных, вероятно, обусловлена меньшим количеством биопсий височной артерии в нашей выборке [20].

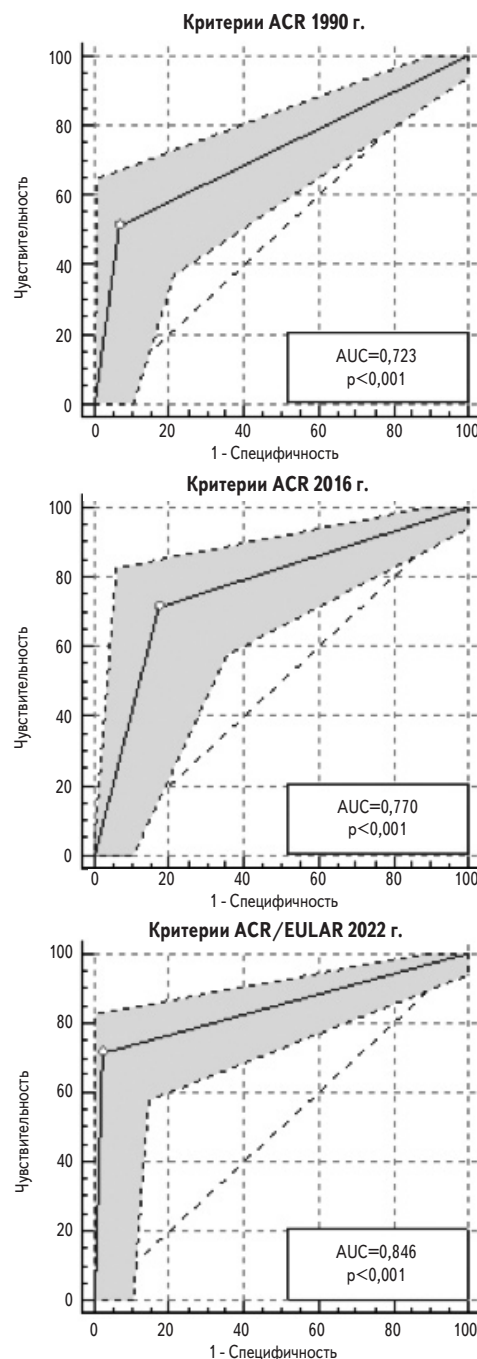
**Рис. 2. ROC-кривые для классификационных критериев ГКА**

ТАБЛИЦА 5. Статистические показатели критериев ГКА при черепном и конституциональном фенотипах

| | Черепной фенотип ГКА | | | Конституциональный фенотип ГКА | | |
|----------------|----------------------|---------------------|---------------------|--------------------------------|---------------------|---------------------|
| | ACR 1990 г. | ACR 2016 г. | ACR/EULAR 2022 | ACR 1990 г. | ACR 2016 г. | ACR/EULAR 2022 |
| Se, % | 71,9 (58,5-83,0) | 89,5 (78,5-96,0) | 82,5 (70,1-91,3) | 93,5 (82,1-98,6) | 37,5 (15,2-64,6) | 62,5 (35,4-84,8) |
| Sp, % | 93,5 (82,1-98,6) | 82,6 (68,6-92,2) | 97,8 (88,5-100,0) | 6,3 (0,2-30,2) | 82,6 (68,6-92,2) | 97,8 (88,5-100,0) |
| PPV, % | 93,2 (81,9-97,6) | 86,4 (77,1-92,3) | 97,9 (87,1-99,7) | 74,1 (71,2-76,9) | 42,9 (23,5-64,7) | 90,9 (58,1-98,6) |
| NPV, % | 72,9 (63,8-80,4) | 86,4 (74,6-93,2) | 81,8 (71,9-88,8) | 25,0 (3,6-74,9) | 79,2 (71,8-85,0) | 88,2 (79,9-93,4) |
| LR+ | 11,0 (3,7-33,3) | 5,2 (2,7-9,7) | 37,9 (5,4-264,6) | 1,0 (0,9-1,2) | 2,16 (0,9-5,3) | 28,8 (4,0-207,3) |
| LR- | 0,3 (0,2-0,5) | 0,1 (0,1-0,3) | 0,2 (0,1-0,3) | 1,0 (0,1-8,6) | 0,8 (0,5-1,1) | 0,38 (0,2-0,7) |
| Acc, % | 81,6 (72,7-88,5) | 86,4 (78,3-92,4) | 89,3 (81,7-94,6) | 71,0 (58,1-81,8) | 79,97 (58,1-81,8) | 88,7 (78,1-95,3) |
| Индекс J Юдена | 0,654 (0,501-0,773) | 0,721 (0,580-0,843) | 0,803 (0,667-0,895) | 0,003 (0,0-0,005) | 0,201 (0,014-0,494) | 0,603 (0,332-0,813) |
| AUC | 0,827 (0,74-0,894) | 0,860 (0,778-0,921) | 0,901 (0,827-0,951) | 0,499 (0,369-0,628) | 0,601 (0,468-0,723) | 0,802 (0,681-0,892) |
| p | <0,0001 | <0,0001 | <0,0001 | 0,970 | 0,143 | <0,0001 |

Классификационные критерии ACR/EULAR 2022 г. были валидированы в клиническом исследовании у 238 пациентов с ГКС и 213 контрольных пациентов [12]. Чувствительность их составила 87,0%, специфичность – 94,8%. В нашем исследовании чувствительность новых критериев была несколько ниже (71,4%), в то время как специфичность оказалась сопоставимой (97,5%).

Значения отношения правдоподобия положительно-го результата свидетельствуют о том, что вероятность наличия заболевания у пациента с ГКА, диагностированного по критериям ACR 1990 г. и 2016 г. и критериям ACR/EULAR 2022 г., в 5, 11 и 37 раз, соответственно, выше, чем у пациента без ГКА. Однако отношения правдоподобия отрицательного результата не достигли целевых значений (<0,1). Соответственно, все критерии не являются оптимальными для исключения диагноза у пациентов с предполагаемым ГКА. Самой высокой диагностической точностью характеризовались классификационные критерии ACR/EULAR 2022 г., которые предполагают применение для диагностики ГКА не только биопсии височной артерии, но и различных неинвазивных методов, в частности ультразвукового исследования. Таким образом, использование последних не только позволяет избежать инвазивного вмешательства, но и способствует повышению точности диагностики ГКА.

В последнее время выделяют несколько клинических фенотипов ГКА, в том числе с преобладанием клинических проявлений поражения черепных или внечерепных артерий или конституциональных симптомов [5,6,21]. При четвертом фенотипе наблюдаются только симптомы РПМ, однако при инструментальном исследовании определяется поражение крупных сосудов [21].

В нашем исследовании черепной ГКА был доминирующим фенотипом заболевания. Сходные результаты были получены в ретроспективном исследовании, которое проводилось в двух французских центрах [21]. Количество пациентов с внечерепным фенотипом и фенотипом РПМ в нашей выборке было недостаточным для статистического анализа, поэтому мы оценивали диагностическую точность классификационных критериев только при черепном и конституциональном фенотипах ГКА. Критерии EULAR/ACR 2022 г. обладали самыми высокими диагностической точностью и эффективностью как при черепном, так и конституцио-

нальном фенотипах (индекс J Юдена 0,803 и 0,603, AUC 0,901 и 0,802, Acc 89,3% и 88,7%, соответственно). Критерии ACR 1990 г. и пересмотренные критерии ACR 2016 г. характеризовались диагностической точностью и эффективностью только при черепном фенотипе ГКА.

Наше исследование имеет ряд ограничений. Оно было ретроспективным и проводилось на базе одного центра, хотя клиника им. Е.М. Тареева на протяжении многих лет занимает ведущие позиции в изучении системных васкулитов. Размер выборки пациентов был относительно небольшим, так как ГКА относится к редким заболеваниям. Пациентов обследовали в рамках обычной клинической практики, поэтому выбор методов исследования диктовался не только клиническими показаниями, но и их доступностью. Соответственно, у части пациентов не были выполнены инструментальные исследования, что могло оказать влияние на адекватность формирования контрольной группы, поскольку в настоящее время выделяют фенотип ГКА, клинически проявляющийся исключительно симптомами РПМ.

Заключение

В условиях реальной клинической практики у пациентов с ГКА наибольшую диагностическую оценку имели новые классификационные критерии EULAR/ACR 2022 г. Все три набора критериев характеризовались более высокой точностью при черепном фенотипе ГКА, однако критерии ACR/EULAR 2022 г. оказались достаточно информативными и при конституциональном фенотипе заболевания. Разработка новых классификационных критериев имеет важное значение для дальнейшего изучения ГКА. Хотя классификационные критерии должны использоваться у пациентов с установленным диагнозом первичного системного васкулита [22], они неизбежно будут применяться и с диагностической целью. Высокая точность критериев ACR/EULAR 2022 г. косвенно подтверждает диагностическое значение неинвазивных методов исследования крупных сосудов.

Конфликт интересов: нет.

1. Мухин Н.А., Мешков А.Д., Новиков П.И. и др. Гигантоклеточный артери-

- ит: клинические проявления и методы ранней диагностики. *Клин фармакол тер* 2015;24(3):79-85 [Mukhin NA, Meshkov AD, Novikov PI, et al. Giant cell arteritis: clinical manifestations and early diagnosis. *clinical manifestations, diagnosis and treatment. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2015;24(3):79-85 (In Russ.)].
2. Jennette JC. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Clin Exp Nephrol* 2013;17(5):603-6.
 3. Бекетова Т.В., Сатыбалдыев А.М., Денисов Л.Н. Международные рекомендации по ведению больных гигантоклеточным артериитом и ревматической полимиалгией: итоги 2015 года. *Научно-практическая ревматология* 2016; 54(4):390-4 [Beketova TV, Satybaldyev AM, Denisov LN. International guidelines for the management of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: The 2015 results. *Rheumatology Science and Practice* 2016;54(4):390-4 (In Russ.)].
 4. Филатова Е.Е., Чачило Е.В., Буланов Н.М. и др. Гигантоклеточный артериит в сочетании с ревматической полимиалгией: клинические проявления, диагностика и лечение. *Клин фармакол тер* 2022;31(1):75-82 [Filatova E, Chachilo E, Bulanov N, et al. Giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatica: clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2022;31(1):75-82 (In Russ.)].
 5. de Boysson H, Lambert M, Liozon E, et al. Giant-cell arteritis without cranial manifestations: Working diagnosis of a distinct disease pattern. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(26):e3818.
 6. Hamidou MA, Batard E, Treweek D, et al. Silent versus cranial giant cell arteritis. Initial presentation and outcome of 50 biopsy-proven cases. *Eur J Intern Med* 2005;16(3):183-6.
 7. Филатова Е.Е., Буланов Н.М., Мешков А.Д. и др. Поражение экстракраниальных артерий при гигантоклеточном артериите по данным позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии. *Научно-практическая ревматология* 2023;61(1):106-11 [Filatova EE, Bulanov NM, Meshkov AD, et al. Damage to extracranial arteries in giant cell arteritis according to PET/CT. *Rheumatology Science and Practice* 2023;61(1):106-11 (In Russ.)].
 8. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1990;33(8):1122-8.
 9. Lie JT. Illustrated histopathologic classification criteria for selected vasculitis syndromes. *Arthritis Rheum* 1990;33(8):1074-87.
 10. Salehi-Abari I. 2016 ACR revised criteria for early diagnosis of giant cell (temporal) arteritis. *Autoimmune Dis Ther Approaches* 2016;3:1-4.
 11. Watts RA. Evolving concepts in classification of systemic vasculitis: where are we and what is the way forward? *Int J Rheum Dis* 2019;22:21-7.
 12. Ponte C, Grayson PC, Robson JC, et al. 2022 American College of Rheumatology/EULAR classification criteria for giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis* 2022; 81(12):1647-53.
 13. Üsküdar Cansu D, Üsküdar Teke H, Korkmaz C. Temporal artery biopsy for suspected giant cell arteritis: a retrospective analysis. *Rheumatol Int* 2021;41(10): 1803-10.
 14. Roth AM, Milsow L, Keltner JL. The ultimate diagnoses of patients undergoing temporal artery biopsies. *Arch Ophthalmol* 1984;102(6):901-3.
 15. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Llorca J, et al. Biopsy-negative giant cell arteritis: clinical spectrum and predictive factors for positive temporal artery biopsy. *Semin Arthr Rheum* 2001;30:249-56.
 16. Hay B, Mariano-Goulart D, Bourdon A, et al. Diagnostic performance of ¹⁸F-FDG PET-CT for large vessel involvement assessment in patients with suspected giant cell arteritis and negative temporal artery biopsy. *Ann Nucl Med* 2019;33(7): 512-20.
 17. Moiseev S, Smitienko I, Bulanov N, Novikov P. The role of temporal artery biopsy in patients with giant-cell arteritis is debated. *Ann Rheum Dis* 2019;78(4):e31.
 18. Wiberg F, Naderi N, Mohammad AJ, Turesson C. Evaluation of revised classification criteria for giant cell arteritis and its clinical phenotypes. *Rheumatology* 2022;61(1):383-7.
 19. Rubenstein E, Maldini C, Gonzalez-Chiappe S, et al. Sensitivity of temporal artery biopsy in the diagnosis of giant cell arteritis: a systematic literature review and meta-analysis. *Rheumatology* 2020;59(5):1011-20.
 20. Mansoor T, Lynch NP, Rifai H, et al. Utilization of the revised American College of Rheumatology (rACR) scoring to avoid unnecessary temporal artery biopsies - a case series. *Med Sci* 2022;10(1):11.
 21. de Boysson H, Liozon E, Ly KH, et al. The different clinical patterns of giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 2019;37(Suppl 117):57-60.
 22. Aggarwal R, Ringold S, Khanna D, et al. Distinctions between diagnostic and classification criteria? *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015;67(7):891.

Comparison of classification criteria for giant cell arteritis

E. Filatova¹, N. Bulanov¹, O. Borodin¹, A. Meshkov², I. Smitienko³, E. Chachilo¹, A. Nartov¹, A. Suvorov^{1,4}, A. Filatova^{1,5}, A. Naumov², L. Ivanitskiy⁶, P. Novikov¹, S. Moiseev^{1,5}

¹Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov University, ²Russian Gerontological Research and Clinical Center, ³International Institute of Postgraduate Medical Education, ⁴Centre for Analysis of Complex Systems, Sechenov University, ⁵Lomonosov Moscow State University, ⁶Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow

Aim. To compare the diagnostic value of classification criteria for giant cell arteritis (GCA).

Material and methods. In a retrospective study, we evaluated the 1990 American College of Rheumatology (ACR) criteria, 2016 revised ACR criteria and 2022 ACR and European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) criteria for GCA. Their diagnostic value was determined using the binary classification quality assessment methods.

Results. Eighty four GCA patients (63 females, median age 67 years) with or without polymyalgia rheumatica (PMR) comprised the study group, whereas 46 patients with PMR (39 females, median age 66 years) were enrolled in the control group. The 2016 revised ACR and 2022 ACR/EULAR criteria had higher sensitivity (71.4% and 71.4%, respectively) than the 1990 ACR criteria. Compared with other criteria, the 2022 ACR/EULAR criteria had better specificity (97.8%), predicted values of positive result (98.4%) and negative result (65.2%), likelihood ratio of positive test result (32.9) and negative result (0.3), Youden's J index (0.695), AUC (0.846) and Acc (80.8%). The 2022 ACR/EULAR criteria were informative for both cranial and constitutional phenotypes of GCA.

Conclusion. The 2022 ACR/EULAR classification criteria for GCA have a higher value in established large vessel vasculitis compared to the 1990 ACR and 2016 ACR criteria.

Keywords. *Giant cell arteritis, polymyalgia rheumatica, phenotypes, classification criteria.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: E. Filatova. Rossolimo, 11/5, Moscow 119435, Russia. filatevichk@gmail.com.

To cite: Filatova E, Bulanov N, Borodin O, et al. Comparison of classification criteria for giant cell arteritis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(3):44-49 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2023-3-44-49.

Изучение фармакокинетических параметров лекарственного препарата Дуоника® в исследовании биоэквивалентности

А.С. Гончаров¹, В.В. Дробот², А.А. Глобенко³, И.С. Гончаров¹,
К.А. Муратов¹, А.В. Сазонов², Д.Ф. Гуранда^{2,4}, А.В. Капашин³,
О.В. Ковчан³, А.И. Башкатова³, М.А. Пасько³

¹ООО “Серта клиник”,
²ООО “Фарм ИннТех”,
³АО “Валента Фарм”,
“Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского, Москва

Для корреспонденции:
М.А. Пасько. 119530, Россия, г. Москва, ул. Рябиновая, д. 26, с. 10. Maksim.Pasko@valentapharm.com.

Для цитирования:
Гончаров А.С., Дробот В.В., Глобенко А.А. и др. Изучение фармакокинетических параметров лекарственного препарата Дуоника® в исследовании биоэквивалентности. Клини фармакол тер 2023;32(3):50-55 [Goncharov A, Drobot V, Globenko A, et al. Pharmacokinetics and bioequivalence study of Duonica®. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2023;32(3):50-55 (In Russ.]. DOI 10.32756/0869-5490-2023-3-50-55.

Цель. Изучение фармакокинетики, оценка безопасности и подтверждение биоэквивалентности лекарственных препаратов Дуоника® (МНН: доксиламин + пиридоксин), таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг + 10 мг (АО “Валента Фарм”, Россия), и Диклектин®, таблетки с отсроченным высвобождением, 10 мг + 10 мг (Duchesnay Inc, Канада).

Материал и методы. Проведено открытое рандомизированное двухпериодное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики препарата Дуоника® и референтного препарата Диклектин® после однократного приема натощак у 28 здоровых добровольцев женского пола, которые были рандомизированы на группы по 14 человек в зависимости от последовательности приема изучаемых препаратов в период исследования 1 и 2. В течение 72 ч после приема двух таблеток исследуемого или референтного препарата определяли концентрации доксиламина и пиридоксаль-5-фосфата (активного метаболита пиридоксина) в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием. Проводили фармакокинетический и статистический анализы с расчетом доверительных интервалов (ДИ) для фармакокинетических параметров C_{max} и $AUC_{(0-t)}$. Безопасность исследуемых препаратов оценивали на основании частоты и тяжести нежелательных явлений (НЯ).

Результаты. Значения 90% ДИ доксиламина для отношений показателей $AUC_{(0-t)}$ и C_{max} составили 95,06–106,03% и 92,90–106,11%, соответственно. Для пиридоксаль-5-фосфата

90% значения ДИ для отношений показателей $AUC_{(0-72ч)}$ и C_{max} составили 94,74–111,81% и 98,53–109,80%, соответственно. Рассчитанные 90% ДИ находились в пределах критериев, установленных протоколом исследования (80,00–125,00%), что подтверждает биоэквивалентность исследуемых препаратов. Во время исследования ни у одного из добровольцев не было зафиксировано НЯ, что свидетельствует о благоприятном профиле безопасности.

Заключение. Исследование подтвердило биоэквивалентность препарата Дуоника® и референтного препарата Диклектин®.

Ключевые слова. Доксиламин, пиридоксин, фармакокинетика, биоэквивалентность, тошнота и рвота беременных.

Во время беременности женщин нередко беспокоят тошнота и рвота, частота развития которых достигает 80% и 50%, соответственно. При этом вероятность возникновения повторных эпизодов тошноты и рвоты при последующих беременностях варьирует от 15 до 81%. Этиология тошноты и рвоты беременных (ТРБ) до конца не изучена. Предложены различные теории их развития, в частности предлагается рассматривать данное состояние как результат воздействия гормонов или в качестве эволюционного приспособления для защиты матери и плода от отравления пищей (предложенная теория схожим образом объясняет изменение вкуса и обоняния во время беременности), а также как следствие психологической предрасположенности, характерной для части женщин [1].

Чрезмерная рвота беременных представляет собой редкую форму ТРБ, которая развивается в 0,3–3,6% случаев беременности (в среднем 1,1%). Она приводит к выраженному снижению массы тела пациентки (по крайней мере на 5% от исходной массы тела до беременности) и может сопровождаться дегидратацией и электролитными нарушениями [2]. Для оценки тяжести тошноты и рвоты в I триместре беременности используют индекс PUQE (Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea), величина которого ассоциируется с качеством жизни пациентки. В проведенных исследованиях было показано, что раннее лечение ТРБ может предотвратить появление чрезмерной рвоты беременных [1].

Согласно рекомендациям Американской коллегии акушеров и гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) в качестве терапии первой линии ТРБ применяют комбинированные препараты, содержащие пиридоксин (витамин В6) и доксиламин [1]. Общество по акушерской медицине Австралии и Новой Зеландии отмечает, что при величине индекса PUQE <13 баллов лечение ТРБ возможно в амбулаторных условиях, в то время как при более высоком его значении следует рассмотреть лечение пациентки в стационаре или палате интенсивной терапии [2].

Безопасность и эффективность применения комбинации доксиламина и пиридоксина у беременных женщин подтверждены в многочисленных клинических исследованиях [3–10]. Общество акушеров и гинекологов Канады (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, SOGC) в руководстве по лечению ТРБ предлагает рассматривать эту комбинацию в качестве стандарта терапии [11].

Лекарственные препараты, содержащие комбинацию доксиламина и пиридоксина, на момент написания статьи в Российской Федерации (РФ) не зарегистрированы. Для регистрации воспроизведенного комбинированного препарата Дуоника®, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг + 10 мг (АО «Валента Фарм», Россия), было проведено исследование с целью изучения его безопасности, фармакокинетики и подтверждения биоэквивалентности референтному препарату Диклектин®, таблетки с отсроченным высвобождением, 10 мг + 10 мг (Duchesnay Inc, Канада), у здоровых добровольцев при приеме натощак.

Материал и методы

Исследование было проведено в соответствии с протоколом клинического исследования, принципами Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации, стандартами по Надлежащей Клинической Практике (ICH E6 GCP), а также в соответствии с действующим законодательством РФ и Евразийского экономического союза (ЕАЭС). До начала исследования было получено разрешение Министерства здравоохранения РФ на проведение клинического исследования №437 от 11 июля 2022 г., одобрение Совета по этике при Минздраве РФ (выписка из протокола заседания №308 от 19 апреля 2022 г.), а также одобрение локального этического комитета исследователь-

ского центра (выписка из протокола №63 от 16 августа 2022 г.). Участие в исследовании было добровольным. Доброволец подписывал информированное согласие и имел право отказаться от участия в исследовании в любой момент. Согласие добровольца было получено до проведения каких-либо процедур исследования.

В исследование включали здоровых добровольцев женского пола в возрасте от 18 до 49 лет, которые соответствовали следующим критериям: наличие подписанного информированного согласия, систолическое артериальное давление (САД) в диапазоне от 100 до 139 мм рт. ст., диастолическое артериальное давление (ДАД) от 60 до 89 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) от 60 до 90 в минуту, частота дыхательных движений (ЧДД) от 12 до 18 в минуту, температура тела от 36,0° до 36,9°С, индекс массы тела (ИМТ) от 18,5 до 30 кг/м² при массе тела не менее 45 кг, согласие женщины использовать адекватные методы контрацепции на протяжении всего исследования и в течение 30 дней после его завершения, отрицательный тест на беременность.

Основными критериями не включения были отягощенный аллергологический анамнез, непереносимость действующих и/или вспомогательных веществ, наличие хронических заболеваний, отклонения от нормальных значений инструментальных и лабораторных показателей на скрининге, хирургические вмешательства на органах брюшной полости (за исключением аппендэктомии) в течение 1 года до скрининга, наличие заболеваний или состояний, которые могли оказать влияние на фармакокинетику препаратов, острые инфекционные заболевания в течение 4 недель до скрининга, прием лекарственных препаратов, оказывающих влияние на системную гемодинамику или функцию печени, за 1 месяц до скрининга, регулярный прием лекарственных препаратов в течение 2 недель или разовый прием лекарственных препаратов в течение 7 дней до скрининга, применение депо-инъекций или донорство крови в течение 3 мес до скрининга, беременность или период лактации, курение, регулярный прием алкоголя.

Проведено открытое рандомизированное двухпериодное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики (биоэквивалентности) препаратов Дуоника®, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг + 10 мг (АО «Валента Фарм», Россия), и Диклектин®, таблетки с отсроченным высвобождением, 10 мг + 10 мг (Duchesnay Inc, Канада). Исследование включало следующие периоды и визиты: период скрининга, периоды 1 и 2, отмывочный период и визит завершения исследования. Длительность периода скрининга составляла 1–14 суток. Длительность каждого периода исследования фармакокинетики составляла 3,5 суток, отмывочный период между ними продолжался 21 сутки.

В зависимости от последовательности приема исследуемого и референтного препаратов (RT или TR, где R – референтный препарат Диклектин®, а T – исследуемый препарат Дуоника®) добровольцев рандомизировали на две равные группы. В первом периоде исследования добровольцы из 1-й группы (последовательность RT) принимали референтный препарат, а во втором – исследуемый. Добровольцы, рандомизированные во 2-ю группу (последовательность TR), принимали в первом периоде исследуемый препарат, а во втором – референтный. В каждом из двух периодов добровольцы принимали по 2 таблетки исследуемого или референтного препарата однократно внутрь, запивая их негазированной водой после 12-часового голодания.

В ходе исследования у каждого добровольца были отобраны 72 образца крови (по 36 проб в каждом периоде, в том числе 16 образцов для определения концентрации доксиламина и 20 образцов для определения концентрации

пиридоксаль-5-фосфата).

Для определения концентрации доксиламина в каждом периоде исследования образцы крови отбирались непосредственно до приема и через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 16, 24, 48 и 72 ч после приема изучаемых препаратов. Для определения концентрации пиридоксаль-5-фосфата производили отбор крови за 60 мин, 30 мин и непосредственно до приема, а также через 1, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 24, 48 и 72 ч после приема изучаемых препаратов.

Количественное определение доксиламина и пиридоксаль-5-фосфата в плазме крови проводилось специально разработанными аналитическими методиками на основе высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием. Линейный диапазон определяемых концентраций для доксиламина составил 0,25–120 нг/мл, для пиридоксаль-5-фосфата — 0,2–100 нг/мл. Аналитические методики были валидированы по следующим параметрам: селективность, прецизионность, правильность, калибровочный диапазон, нижний и верхний пределы количественного определения, калибровочное уравнение и коэффициент корреляции, стабильность, степень экстракции, матричный эффект и эффект переноса. Так как пиридоксаль-5-фосфат относится к группе витаминов и принимает участие во многих биохимических процессах, протекающих внутри клеток, необходимо было учитывать фоновый уровень данного вещества в плазме крови. В связи с этим полученные значения пиридоксаль-5-фосфата были скорректированы с учетом среднего уровня вещества в 3 образцах, взятых в каждом из периодов за 60, 30 мин и непосредственно перед приемом препаратов. Для коррекции фонового уровня использовали метод стандартного вычитания.

Рассчитывали следующие показатели: $AUC_{(0-t)}$ — площадь под кривой плазменная концентрация — время с момента приема лекарственного препарата до последней определяемой концентрации во временной точке t ; $AUC_{(0-\infty)}$ — площадь под кривой плазменная концентрация — время с момента приема лекарственного препарата до бесконечности; C_{max} — максимальная плазменная концентрация; CL/F

— общий плазменный клиренс после перорального приема препарата; λ_z — константа скорости терминальной элиминации; t_{max} — время достижения максимальной плазменной концентрации; $t_{1/2(z)}$ — терминальный период полувыведения из плазмы крови; V_d/F — кажущийся объем распределения после перорального приема препарата; $MRT_{(0-\infty)}$ — среднее время удержания действующего вещества в плазме крови с момента приема препарата до бесконечности

Статистический анализ проводился при помощи специального программного обеспечения — языка статистического программирования R (версия 4.1.1) с использованием функции `CVfromCI` из пакета `PowerTOST` (версия 1.5–3). Для оценки биоэквивалентности были использованы основные фармакокинетические параметры: $AUC_{(0-t)}$ и C_{max} . Препараты признавались биоэквивалентными, если границы 90% доверительных интервалов (ДИ) для отношений средних геометрических значений фармакокинетических параметров $AUC_{(0-t)}$ и C_{max} в исходных единицах находились в установленных пределах 80,00–125,00%.

Оценка безопасности исследуемых препаратов проводилась на основании частоты и тяжести нежелательных явлений (НЯ), мониторинга основных параметров жизнедеятельности (АД, ЧСС, ЧДД), изменения лабораторных показателей (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи) и показателей ЭКГ.

Результаты

Всего было скринировано 36 добровольцев, из которых 28 женщин были рандомизированы на 2 группы по 14 человек. Две группы не отличались по антропометрическим параметрам. В популяцию для анализа безопасности и фармакокинетики вошли данные 28 добровольцев, в популяцию для оценки биоэквивалентности — 27 добровольцев (одна женщина отозвала информированное согласие после периода I).

Усредненные фармакокинетические профили докси-

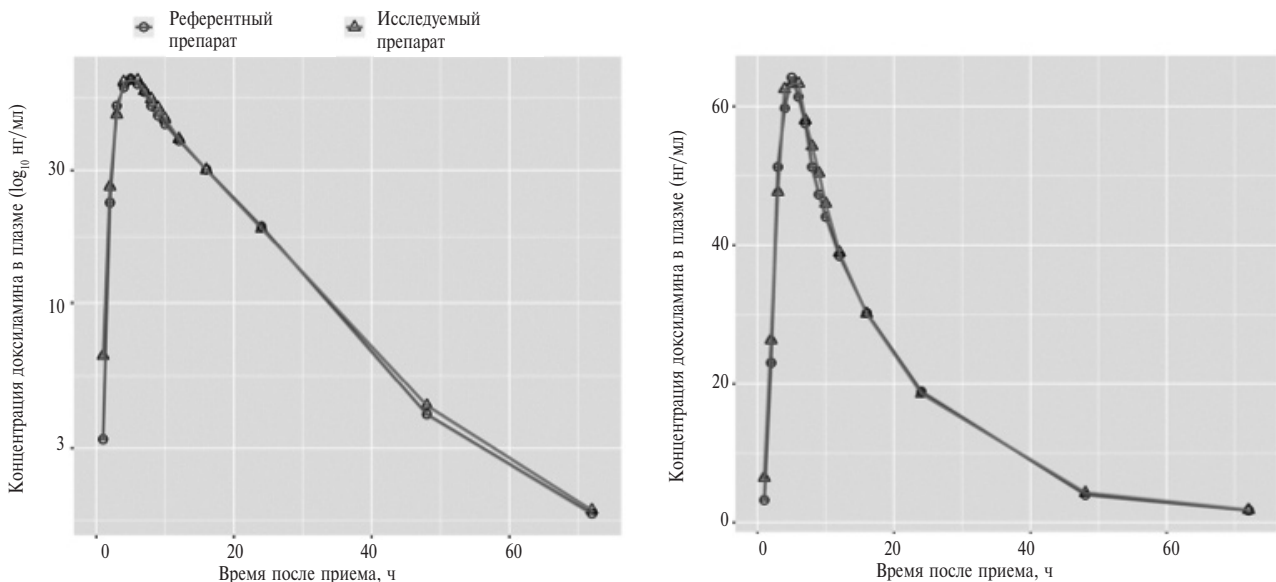


Рис. 1. Усредненные фармакокинетические профили доксиламина в полулогарифмической шкале (слева) и необработанной (линейной) шкале (справа) в плазме крови добровольцев после приема исследуемого препарата Дуоника®, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг + 10 мг (АО «Валента Фарм», Россия), и референтного препарата Диклектин®, таблетки с отсроченным высвобождением, 10 мг + 10 мг (Duchesnay Inc, Канада)

ТАБЛИЦА 1. Усредненные значения фармакокинетических показателей доксиламина (среднее арифметическое значение ± стандартное отклонение)

| Параметр | Исследуемый препарат Дуоника® (n=27) | Референтный препарат Диклектин® (n=27) |
|----------------------------------|--------------------------------------|--|
| AUC _(0-t) , нг×ч/мл | 1165,440±366,426 | 1141,637±275,860 |
| AUC _(0-∞) , нг×ч/мл | 1201,238±380,824 | 1175,610±288,113 |
| C _{max} , нг/мл | 71,908±21,709 | 71,439±18,348 |
| CL/F, л/ч | 18,245±5,559 | 17,991±4,383 |
| λ _z , ч ⁻¹ | 0,056±0,009 | 0,055±0,008 |
| t _{max} , ч | 4,556±1,625 | 4,519±1,282 |
| t _{1/2(α)} , ч | 12,791±2,145 | 12,840±1,935 |
| V _d /F, л | 332,844±105,867 | 332,451±95,624 |
| MRT _(0-∞) , ч | 19,848±3,430 | 19,895±2,807 |

ламина в линейной и полулогарифмической шкалах после приема исследуемого и референтного препаратов представлены на рис. 1. Кривые зависимости плазменной концентрации от времени для исследуемых препаратов практически не отличались.

Фармакокинетические показатели доксиламина в составе исследуемого и референтного препаратов приведены в табл. 1.

В ходе статистического анализа оценивали относительную биодоступность (f) и относительную скорость всасывания (f[∞]) доксиламина. Среднее арифметическое значение (± стандартное отклонение) отношения параметров f доксиламина (AUC_(0-t) (T)/ AUC_(0-t) (R)), характеризующего относительную биодоступность исследуемого препарата по сравнению с референтным препаратом, составило 101,7±18,2%. Среднее арифметическое значение (± стандартное отклонение) отношения параметров f[∞] доксиламина (C_{max} (T)/C_{max} (R)), характеризующего относительную скорость всасывания действующего вещества из исследуемого препарата по

ТАБЛИЦА 2. Усредненные значения фармакокинетических показателей пиридоксаль-5-фосфата (среднее арифметическое значение ± стандартное отклонение)

| Параметр | Исследуемый препарат Дуоника® (n=27) | Референтный препарат Диклектин® (n=27) |
|----------------------------------|--------------------------------------|--|
| AUC ₍₀₋₇₂₎ , нг×ч/мл | 549,958±237,628 | 537,032±253,058 |
| AUC _(0-∞) , нг×ч/мл | 736,964±391,772 | 683,935±307,122 |
| C _{max} , нг/мл | 22,648±8,686 | 22,070±9,144 |
| CL/F, л/ч | 33,477±16,476 | 34,555±13,442 |
| λ _z , ч ⁻¹ | 0,025±0,011 | 0,026±0,012 |
| t _{max} , ч | 10,296±2,614 | 11,259±3,033 |
| t _{1/2(β)} , ч | 32,277±13,164 | 33,101±15,191 |
| V _d /F, л | 1411,439±566,668 | 1558,084±725,566 |
| MRT _(0-∞) , ч | 49,867±19,278 | 48,339±18,746 |

сравнению с референтным препаратом, составило 101,4±21,6%.

Усредненные фармакокинетические профили пиридоксаль-5-фосфата в линейной и полулогарифмической шкалах после приема исследуемого и референтного препаратов представлены на рис. 2. Характер зависимости плазменной концентрации от времени для сравниваемых препаратов практически не отличался.

Согласно п. 47 Решения Совета Евразийской экономической комиссии №85 от 03 ноября 2016 г., если отбор образцов продолжается в течение 72 ч и в точке 72 ч концентрация все еще поддается определению, то описывать AUC_(0-t) и остаточную площадь нет необходимости. Достаточно документировать сведения о площади под кривой “плазменная концентрация – время” (AUC), усеченной в точке 72 ч (AUC_(0-72 ч)). Поскольку длительность отбора образцов крови в исследовании составляла 72 ч, а у некоторых участников исследования в точке 72 ч концентрация пиридоксаль-5-фосфата все еще поддавалась определению, в соответствии с тре-

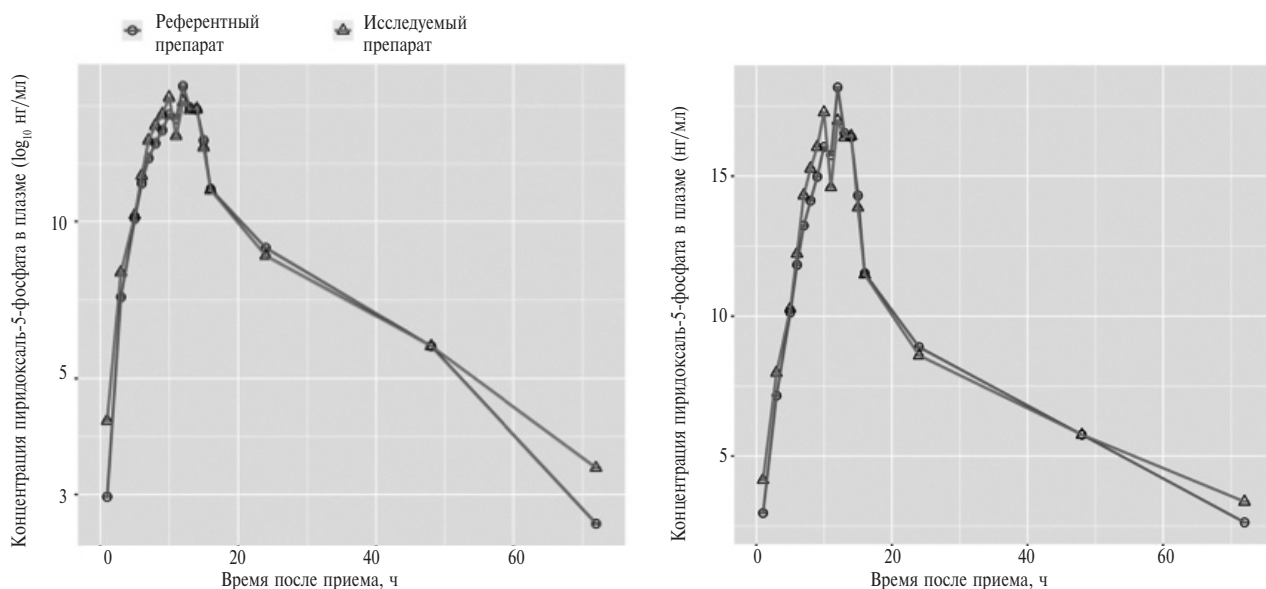


Рис. 1. Усредненные фармакокинетические профили пиридоксаль-5-фосфата в полулогарифмической шкале (слева) и непрелогарифмической (линейной) шкале (справа) в плазме крови добровольцев после приема исследуемого препарата Дуоника®, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг + 10 мг (АО “Валента Фарм”, Россия), и референтного препарата Диклектин®, таблетки с отсроченным высвобождением, 10 мг + 10 мг (Duchesnay Inc, Канада)

ТАБЛИЦА 3. 90% доверительные интервалы (ДИ) для отношений средних геометрических значений C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ и $AUC_{(0-\infty)}$ доксиламина и C_{max} , $AUC_{(0-72 ч)}$ и $AUC_{(0-\infty)}$ пиридоксаль-5-фосфата

| Параметры | Точечная оценка | 90% ДИ |
|-------------------------|-----------------|--------------|
| Доксиламин | | |
| $\ln(AUC_{(0-\infty)})$ | 100,46 | 95,12-106,11 |
| $\ln(AUC_{(0-t)})$ | 100,39 | 95,06-106,03 |
| $\ln(C_{max})$ | 99,32 | 92,90-106,11 |
| Пиридоксаль-5-фосфат | | |
| $\ln(AUC_{(0-\infty)})$ | 106,23 | 94,14-119,87 |
| $\ln(AUC_{(0-72 ч)})$ | 102,93 | 94,74-111,81 |
| $\ln(C_{max})$ | 104,01 | 98,53-109,80 |

бованиями п. 47 вместо $AUC_{(0-t)}$ для пиридоксаль-5-фосфата определяли значения $AUC_{(0-72 ч)}$. Сведения о фармакокинетических показателях пиридоксаль-5-фосфата в составе исследуемого и референтного препаратов обобщены в табл. 2.

Среднее арифметическое значение (\pm стандартное отклонение) отношения параметров f' пиридоксаль-5-фосфата ($AUC_{(0-72 ч)}(T)/AUC_{(0-72 ч)}(R)$), характеризующего относительную биодоступность исследуемого препарата по сравнению с референтным препаратом, составило $106,0 \pm 27,6\%$. Среднее арифметическое значение (\pm стандартное отклонение) отношения параметров f' пиридоксаль-5-фосфата ($C_{max}(T)/C_{max}(R)$), характеризующего относительную скорость всасывания действующего вещества из исследуемого препарата по сравнению с референтным препаратом, составило $105,2 \pm 16,9\%$.

Для доксиламина точечные оценки и 90% ДИ для отношений значений $AUC_{(0-t)}$ и C_{max} составили 100,39% (95,06–106,03%) и 99,32% (90% ДИ 92,90–106,11%), соответственно (табл. 3). Для пиридоксаль-5-фосфата точечные оценки и 90% ДИ для отношений значений $AUC_{(0-72 ч)}$ и C_{max} составили 102,93% (90% ДИ 94,74–111,81%) и 104,01% (90% ДИ 98,53–109,80%) соответственно (табл. 3). Полученные 90% ДИ для доксиламина и пиридоксаль-5-фосфата находились в пределах критериев, установленных протоколом исследования (80,00–125,00%), что свидетельствовало о биоэквивалентности исследуемого и референтного препаратов.

Во время исследования не было зарегистрировано ни одного НЯ. Таким образом, профиль безопасности у исследуемого и референтного препаратов был благоприятным и сопоставимым.

Обсуждение

Комбинация действующих веществ доксиламина сукцината 10 мг, пиридоксина 10 мг и дицикломина гидрохлорида 10 мг впервые была зарегистрирована в 1956 г. под торговым названием Бендектин®. За период с 1956 по 1983 г. препарат по приблизительным оценкам принял около 33 млн женщин.

Проведенные в последующем исследования показали отсутствие антиеметического эффекта дицикломина, вследствие чего в 1976 г. данный компонент был

исключен из состава лекарственного препарата. В Канаде двухкомпонентный препарат доксиламина и пиридоксина был зарегистрирован под торговым названием Диклектин® в 1978 г. Несмотря на то, что с 1983 г. производство препарата Бендектин® в США было остановлено по решению производителя Merrell Dow Pharmaceuticals из финансовых соображений, применение препарата Диклектин® в Канаде продолжалось [12, 13]. В 2013 г. канадский производитель (Duchesnay Inc) зарегистрировал в США описываемую комбинацию веществ под брендом Diclegis® [13].

Несмотря на длительный опыт применения, подтвержденную в многочисленных исследованиях эффективность и безопасность комбинации доксиламина и пиридоксина, первое исследование по изучению фармакокинетики комбинированного препарата Диклектин® в виде лекарственной формы таблетки с отсроченным высвобождением было проведено в 2009 г. В данном исследовании при приеме препарата Диклектин® T_{max} доксиламина, пиридоксина и пиридоксала оказались в 3, 6 и 4 раза, соответственно, выше значений T_{max} после перорального приема раствора, содержащего комбинацию действующих веществ в аналогичных дозировках. Таким образом, исследуемая лекарственная форма препарата значительно замедляла абсорбцию препарата, тем самым продлевая время его действия [14].

В проведенном АО “Валента Фарм” исследовании воспроизведенный препарат Дуоника®, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг + 10 мг, по основным фармакокинетическим параметрам был эквивалентен референтному препарату Диклектин®, таблетки с отсроченным высвобождением, 10 мг + 10 мг. Согласно решению Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. №85, установление фармакокинетической эквивалентности позволяет экстраполировать данные доклинических и клинических исследований референтного препарата на воспроизведенный препарат и подтвердить его безопасность и эффективность по зарегистрированным показателям.

Заключение

Воспроизведенный комбинированный препарат Дуоника®, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг + 10 мг (АО “Валента Фарм”, Россия), и референтный препарат Диклектин®, таблетки с отсроченным высвобождением, 10 мг + 10 мг (Duchesnay Inc, Канада), являются биоэквивалентными, поскольку границы 90% ДИ для отношений средних геометрических значений $AUC_{(0-t)}$ и C_{max} доксиламина и $AUC_{(0-72 ч)}$ и C_{max} пиридоксаль-5-фосфата в исходных единицах не выходили за границы, установленные протоколом исследования (80,00–125,00%). Во время исследования не было зарегистрировано ни одного НЯ, что подтверждает сопоставимый и благоприятный профиль безопасности воспроизведенного препарата.

Конфликт интересов: авторы статьи являются сотрудниками фармацевтической компании АО “Валента Фарм”, исследовательского центра и биоаналитической лаборатории, на базе которых проводилось данное исследование. Статья опубликована при финансовой поддержке АО “Валента Фарм”.

1. ACOG Practice Bulletin No. 189: Nausea And Vomiting Of Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2018;131(1):e15.
2. Lowe SA, Armstrong G, Beech A, et al. SOMANZ position paper on the management of nausea and vomiting in pregnancy and hyperemesis gravidarum. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2020;60(1):34-43.
3. Persaud N, Meaney C, El-Emam K, et al. Doxylamine-pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy randomized placebo controlled trial: Prespecified analyses and reanalysis. *PLoS One* 2018;13(1):e0189978.
4. Zhang R, Persaud N. 8-way randomized controlled trial of doxylamine, pyridoxine and dicyclomine for nausea and vomiting during pregnancy: restoration of unpublished information. *PLoS One* 2017;12(1):e0167609.
5. Koren G, Clark S, Hankins GDV, et al. Effectiveness of delayed-release doxylamine and pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized placebo controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203(6):571.e1-7.
6. Koren G, Clark S, Hankins GDV, et al. Demonstration of early efficacy results of the delayed-release combination of doxylamine-pyridoxine for the treatment of nausea and vomiting of pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016;16(1):371.
7. Koren G, Clark S, Hankins GDV, et al. Maternal safety of the delayed-release doxylamine and pyridoxine combination for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized placebo controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015;15:59. d
8. Koren G, Maltepe C, Madjunkova S. Ondansetron compared with doxylamine and pyridoxine for treatment of nausea in pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2015;125(2):490.
9. Pope E, Maltepe C, Koren G. Comparing pyridoxine and doxylamine succinate-pyridoxine HCl for nausea and vomiting of pregnancy: A matched, controlled cohort study. *J Clin Pharmacol* 2015;55(7):809-14.
10. Oliveira LG, Capp SM, You WB, et al. Ondansetron compared with doxylamine and pyridoxine for treatment of nausea in pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2014;124(4):735-42.
11. Arsenaault M, Lane C, MacKinnon C, et al. The management of nausea and vomiting of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Canada* 2002;24(10):817-31.
12. Jane E. Brody Shadow of doubt wipes out Bendectin. *The New York Times*. June 19, 1983, Section 4, Page 7. <https://www.nytimes.com/1983/06/19/weekinreview/shadow-of-doubt-wipes-out-bendectin.html?sec=health>
13. Madjunkova S, Maltepe C, Koren G. The delayed-release combination of doxylamine and pyridoxine (Diclegis®/Diclektin®) for the treatment of nausea and vomiting of pregnancy. *Pediatr Drugs* 2014;16(3):199-211.
14. Nulman I, Koren G. Pharmacokinetic comparison of a delayed-release combination of doxylamine succinate and pyridoxine hydrochloride (Diclektin) and oral solutions of these drugs in healthy women of childbearing age. *Can J Clin Pharmacol* 2009;16(3):29.

Pharmacokinetics and bioequivalence study of Duonica®

A. Goncharov¹, V. Drobot², A. Globenko³, I. Goncharov¹, K. Muratov¹, A. Sazonov², D. Guranda^{2,4}, A. Kapashin³, O. Kovchan³, A. Bashkatova³, M. Pasko³

¹Serta Clinic LLC, ²Pharm InnTech LLC, ³Valenta Pharm JSC,

⁴Lomonosov Moscow State University, Belozersky Research Institute of Physicochemical Biology, Moscow, Russia

Aim. To evaluate the pharmacokinetics, safety and bioequivalence of the test drug product Duonica® (INN: doxylamine +

pyridoxine), enteric-coated tablets, 10 mg + 10 mg (Valenta Pharm JSC, Russia), and the reference drug product Diclektin®, delayed release tablets, 10 mg + 10 mg (Duchesnay Inc., Canada).

Material and methods. We conducted an open, randomized, two-period cross-over study of the comparative pharmacokinetics of the test drug product Duonica® and the reference drug product Diclektin® in healthy female volunteers after a single oral dose under fasting conditions. Twenty eight volunteers were randomly distributed into two groups of 14 each depending on the sequence of drug administration in periods 1 and 2. Plasma samples were taken at multiple points up to 72 h after dosing in each study period. The plasma concentrations of doxylamine and pyridoxal-5'-phosphate, the active metabolite of pyridoxine, were measured by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Pharmacokinetic and statistical analyses were performed and confidence intervals (CI) for the pharmacokinetic parameters C_{max} and $AUC_{(0-t)}$ were calculated. The frequency and severity of adverse events (AEs) were recorded to evaluate the safety profile of the study drug products.

Results. For doxylamine, the 90% CI for the ratios of $AUC_{(0-t)}$ and C_{max} values were 95.06–106.03% and 92.90–106.11%, respectively. For pyridoxal-5'-phosphate, the 90% CI for the ratios of $AUC_{(0-72 h)}$ and C_{max} values were 94.74–111.81% and 98.53–109.80%, respectively. The 90% CIs were within the acceptance range 80.00–125.00% defined by the study protocol, indicating the bioequivalence of the test and reference medicinal products. No AEs were recorded during the study.

Conclusion. The pharmacokinetic parameters and safety profile of the test drug product Duonica® and the reference drug product Diclektin® were comparable.

Keywords. *Doxylamine, pyridoxine, pharmacokinetics, bioequivalence, nausea and vomiting during pregnancy.*

Conflict of interest: authors are employees of JSC Valenta Pharma, study center or analytical laboratory. Publication was supported by JSC Valenta Pharma.

Correspondence to: M.A. Pasko. Ryabinovaya str., 26-10, Moscow 119530, Russia. Maksim.Pasko@valentapharm.com.

To cite: Goncharov A, Drobot V, Globenko A, et al. Pharmacokinetics and bioequivalence study of Duonica®. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(3):50-55 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2023-3-50-55.

Роль регистров в изучении редких заболеваний: Fabry Outcome Survey

Е.А. Тао, А.С. Моисеев, Н.М. Буланов, С.В. Моисеев

Клиника им. Е.М. Тареева
Первого МГМУ им. И.М.
Сеченова (Сеченовский
Университет), Москва

Для корреспонденции:
С.В. Моисеев, Москва,
119435, Россолимо,
11/5.
avt420034@gmail.com.

Для цитирования:

Тао Е.А., Моисеев А.С.,
Буланов Н.М., Моисеев
С.В. Роль регистров в
изучении редких заболе-
ваний: Fabry Outcome
Survey. Клин фармакол
тер 2023;32(3):56-62 [Тао
Е, Moiseev A, Bulanov N,
Moiseev S. The value of
registries in the study of
rare diseases: Fabry
Outcome Survey. Klini-
cheskaya farmakologiya i
terapiya = Clin Pharmacol
Ther 2023;32(3):56-62
(In Russ.)]. DOI 10.32756/
0869-5490-2023-3-56-62.

Проведение рандомизированных контролируемых исследований у пациентов с орфанными заболеваниями — это сложная задача, учитывая ограниченное число потенциальных участников исследования, вариабельность клинических проявлений и течения болезни, трудности формирования однородных выборок пациентов. Регистры, представляющие собой проспективные наблюдательные исследования, позволяют проанализировать данные повседневной практики за длительный период и оценить естественное течение редких заболеваний и эффективность их лечения. В 2021 г. исполнилось 20 лет с момента организация международного многоцентрового наблюдательного регистра Fabry Outcome Survey (FOS), целью которого было изучение болезни Фабри (БФ) — X-сцепленной лизосомной болезни накопления, связанной с дефицитом лизосомного фермента α -галактозидазы А и характеризующейся накоплением сфинголипидов в клетках различных органов и тканей. В регистр FOS были включены 4484 пациента с БФ, наблюдавшихся в 144 клинических центрах в 26 странах. Анализ данных FOS подтвердил эффективность и безопасность ферментозаместительной терапии (ФЗТ) агалсидазой альфа и ее благоприятное влияние на течение заболевания и смертность, а также показал преимущества раннего лечения агалсидазой альфа для замедления прогрессирования гипертрофии левого желудочка и ухудшения функции почек при БФ.

Ключевые слова. *Орфанные болезни, регистры, болезнь Фабри, Fabry Outcome Survey, ферментозаместительная терапия, агалсидаза альфа.*

В Российской Федерации редкими (орфанными) считают заболевания, распространенность которых в

популяции составляет менее 1:10 000 населения. Соответственно, общее число таких пациентов может исчисляться даже не тысячами, а сотнями или десятками человек. Тем не менее, в последние десятилетия разрабатываются лекарственные препараты (их называют орфанными), способные изменить естественное течение редких заболеваний. Изучение их эффективности и безопасности представляет сложную задачу, учитывая ограниченное количество потенциальных участников рандомизированных контролируемых исследований и трудности формирования достаточно однородной выборки пациентов. В относительно непродолжительных и небольших по объему контролируемых клинических исследованиях можно изучить влияние патогенетической терапии на отдельные клинические проявления и/или лабораторные маркеры, если таковые существуют, однако собранных данных обычно недостаточно для оценки возможного эффекта лечения на отдаленные исходы, особенно при заболеваниях, характеризующихся вариабельным клиническим течением.

В связи с этим все большее значение при редких заболеваниях приобретают международные проспективные регистры, позволяющие значительно расширить объем информации об эффективности (в том числе в профилактике неблагоприятных исходов) и безопасности длительной терапии в реальной клинической практике у большого количества пациентов. Данные регистров могут быть использованы и для анализа возможных вариантов течения редких заболеваний, особенностей клинических проявлений и эффективности терапии в различных выборках пациентов, роли возможных предикторов развития осложнений, значения новых

методов диагностики и т.п.

Примером такого международного многоцентрового регистра является Fabry Outcome Survey (FOS), который был создан в 2021 году с целью изучения болезни Фабри (БФ), получения долгосрочных данных об эффективности и безопасности ферментозаместительной терапии (ФЗТ) агалсидазой альфа и улучшение тактики ведения пациентов с этим заболеванием [1]. За 20 лет в наблюдательное исследование, в котором принимали участие 144 центра в 26 странах, в том числе в России, были включены 4484 пациента с БФ, а на основании полученных данных были опубликованы более 60 работ, посвященных различным аспектам этого заболевания. Первоначально в регистр включали только пациентов с БФ, получавших агалсидазу альфа (Реплагал) – рекомбинантный препарат α -галактозидазы А, разработанный компанией Shire Human Genetic Therapies AB (входит в группу компаний Takeda), однако позднее была принята поправка к протоколу, допускающая набор пациентов, которым проводилась терапия и другими патогенетическими средствами.

Клинические проявления болезни Фабри

БФ – это орфанное генетическое заболевание с X-сцепленным типом наследования, которое относится к лизосомным болезням накопления. Развивается в результате мутаций гена *GLA*, расположенного на X-хромосоме, дефицита лизосомного фермента α -галактозидазы А и накопления гликофинголипидов в клетках различных органов и тканей. За последние 9 лет в клинике им. Е.М. Тареева Сеченовского Университета были обследованы более 200 взрослых пациентов с БФ [2], а в целом в нашей стране зарегистрировано примерно 350 случаев этого заболевания.

Первые симптомы БФ появляются в детском или подростковом возрасте и включают в себя ангиокератомы, нейропатическую боль в кистях и стопах, сниженное потоотделение, а также желудочно-кишечные нарушения, изменения со стороны органа зрения и лимфедему. В старшем возрасте (обычно после 20–30 лет) развивается поражение почек (альбуминурия/протеинурия и/или снижение скорости клубочковой фильтрации – СКФ), сердца (гипертрофия левого желудочка) и головного мозга (очаговые изменения на магнитно-резонансной томографии – МРТ, транзиторные ишемические атаки, инсульт). У женщин мутантный ген *GLA*, расположенный на X-хромосоме, находится в гетерозиготном состоянии, поэтому у пациенток с БФ заболевание проявляется позднее и в целом характеризуется более благоприятным течением, чем у мужчин, что однако не исключает возможность развития неблагоприятных исходов у женщин. В нашем исследовании различные осложнения были зарегистрированы в возрасте от 34 до 58 лет (медиана 44,0 лет) у 25,0% из 72 пациенток с БФ. Ведущими в их структуре были фибрилляция предсердий и инсульт, реже отмечалось прогрессирование хронической болезни почек, потребовавшее заместительной почечной терапии [3].

По данным анализа клинических проявлений у 366 пациентов с БФ, включенных в регистр FOS (средний возраст на момент включения в регистр 35,5 лет у мужчин и 41,4 года у женщин), частота нейропатической боли составила 76% у мужчин и 64% у женщин, а средний возраст на момент появления акропарестезий – 9,4 и 16,9 лет, соответственно [4]. Ангиокератомы определялись у 78% мужчин и 50% женщин и появлялись в среднем возрасте 17,9 и 29,1 лет, соответственно. Исследование продемонстрировало высокую частоту поражения органов-мишеней у взрослых пациентов с БФ. Протеинурия наблюдалась у 44% мужчин и 33% женщин, терминальная хроническая почечная недостаточность – у 17% и 1%, соответственно, гипертрофия левого желудочка – у 46% и 28%, нарушения мозгового кровообращения – у 12% и 27%. Нередкими симптомами были также шум в ушах и нарушения слуха (57% мужчин и 47% женщин), боли в животе и диарея (55% и 50%), утомляемость (24% и 28%). У большинства пациентов выявлено поражение нескольких органов, причем с возрастом количество вовлеченных систем прогрессивно увеличилось и к 50–60 годам достигло в среднем 9,5 (от 5 до 13) у мужчин и 6,0 (от 1 до 12) у женщин.

Возраст и причина смерти были указаны у 66 больных родственников (42 мужчины и 24 женщины) пациентов, включенных в регистр. Средний возраст на момент смерти составил $45,5 \pm 12,6$ лет у мужчин и $55,4 \pm 14,9$ лет у женщин. Мужчины чаще всего умирали от осложнений терминальной хронической почечной недостаточности, женщины – от сердечно-сосудистых причин. Следует отметить, что в последнее десятилетие сердечно-сосудистые заболевания преобладают в структуре причин смертности не только у женщин, но и мужчин [5].

При БФ часто поражается орган зрения [6,7]. Наиболее характерный признак – вихревидная кератопатия, которую считают одним из клинических критериев диагностики заболевания. Кроме того, могут быть выявлены извилистость сосудов конъюнктивы/сетчатки и задняя катаракта. Изменения со стороны органа зрения нередко определяются у детей с БФ, что свидетельствует об их возможной диагностической ценности в этой возрастной группе.

Для оценки тяжести БФ разработан модифицированный индекс FOS-MSSI, который состоит из 4 разделов, отражающих выраженность общих, неврологических, сердечно-сосудистых и почечных проявлений заболевания [8]. На основании суммарного индекса степень тяжести БФ оценивают как легкую (≤ 18 баллов), среднюю (19–38) и тяжелую (> 38).

Диагностика болезни Фабри

Хотя первые симптомы БФ, появляющиеся в детском или подростковом возрасте, прежде всего нейропатическая боль (жгучие боли в кистях и стопах, которые обычно возникают в жаркую погоду, при повышении температуры тела и/или после физической нагрузки), ангиокератомы и вихревидная кератопатия (клинически

не проявляется, но может быть выявлена при осмотре с щелевой лампой), достаточно специфичны для этого заболевания, тем не менее, диагноз БФ обычно устанавливается с большим опозданием (нередко 20 лет и более). При анализе данных 598 пациентов с БФ, включенных в FOS в 2001-2006 и 2007-2013 гг., не было выявлено значительного уменьшения срока между дебютом симптомов и установлением диагноза, хотя медиана длительности интервала между установлением диагноза и началом лечения сократилась приблизительно на 1 год у детей и на 0,9 года у взрослых [9].

Наши данные свидетельствуют о том, что российские врачи также плохо осведомлены о БФ. Так, у 150 взрослых пациентов с БФ медиана срока от появления первых симптомов до установления диагноза была практически одинаковой у мужчин и женщин и составила около 20 лет [2]. Только у 8,0% из 150 пациентов диагноз был установлен в детском или подростковом возрасте, хотя у 87,3% больных наблюдался классический фенотип БФ, характеризовавшийся наличием типичных ранних симптомов. Более того, у двух третей пациентов БФ была диагностирована в результате семейного скрининга, т.е. молекулярно-генетического обследования родственников пробандов.

Данные FOS показали, что первые симптомы БФ нередко ошибочно трактуются как проявления ревматологических и других заболеваний. Так, те или иные ревматологические заболевания, включая ревматическую лихорадку, артрит, дерматомиозит и др., первоначально предполагали примерно у 20% пациентов, включенных в регистр [4], а в российской выборке частота ревматологических диагнозов достигла 26% [10]. В части случаев диагностические ошибки могут быть связаны с трудностями дифференциальной диагностики болевого синдрома у ребенка (нейропатия или боль в суставах). Однако необходимо учитывать, что при БФ могут наблюдаться и истинные боли в суставах, эпизоды необъяснимого повышения температуры тела и повышения содержания лабораторных маркеров воспаления.

Для подтверждения диагноза БФ измеряют активность α -галактозидазы А и содержание глоботриозилсфингозина (LysoGL3) в сухих пятнах крови и проводят молекулярно-генетическое исследование. Снижение или практически полное отсутствие активности лизосомного фермента – высокоинформативный диагностический признак у мужчин с классическим фенотипом БФ, однако содержание фермента остается нормальным или незначительно сниженным примерно у половины женщин, страдающих этим заболеванием [4], а также у пациентов с так называемым “поздним” фенотипом, который проявляется в старшем возрасте (часто поражением одного органа, например, сердца) и характеризуется отсутствием ранних симптомов в детском или подростковом возрасте. Наличие мутации гена *GLA* достаточно для подтверждения диагноза у родственников пробандов с определенной БФ, однако у индексных пациентов результаты молекулярно-генетического исследования необходимо интерпретировать с

учетом клинических проявлений или данных гистологического исследования (например, биоптата почки или миокарда), так как количество известных вариантов гена *GLA* сегодня превышает 1000, а клиническое значение многих мутаций остается неясным.

Эффективность агалсидазы альфа при болезни Фабри

Большое число исследований, проводившихся в рамках FOS, было посвящено изучению эффективности длительной ФЗТ у пациентов с БФ. В одном из первых таких исследований был продемонстрирован сопоставимый ответ на лечение агалсидазой альфа у 78 женщин и 172 мужчин, продолжавших терапию в течение по крайней мере 4 лет [11]. Динамика различных клинических симптомов, структуры и функции сердца и функции почек была сходной у пациентов двух групп. При этом у женщин было выявлено статистически значимое снижение индекса массы миокарда левого желудочка, в то время как у мужчин он оставался стабильным. Полученные данные свидетельствуют о том, что ФЗТ должна быть одинаково доступна пациентам с БФ независимо от пола. Следует отметить, что в России ФЗТ женщинам рекомендуют начинать при наличии симптомов, таких как нейропатическая боль, ухудшающих качество жизни, и/или признаков поражения органов-мишеней (альбуминурия, снижение СКФ, гипертрофия миокарда, очаговые изменения на МРТ головного мозга, инсульт в анамнезе), в то время как у пациентов мужского пола лечение следует назначать сразу после установления диагноза [12]. Результаты нашего исследования также показали, что длительная ФЗТ (медиана около 5 лет) может вызвать регресс гипертрофии левого желудочка у пациентов с БФ, причем мы наблюдали достоверное снижение индекса массы миокарда не только у женщин, но и мужчин [13].

Из клинических исследований агалсидазы альфа исключали беременных женщин, однако данные FOS свидетельствуют о безопасности ФЗТ во время беременности. В регистре зарегистрированы 23 случая беременности у 21 женщины, получавшей агалсидазу альфа [14]. В 91% случаев беременность завершилась рождением здорового ребенка. Случаев спонтанных аборт на фоне ФЗТ не было. Сходными были исходы 75 беременностей у 52 женщин с БФ, не получавших лечения. Беременность и роды не оказывали неблагоприятного влияния на показатели функции почек и сердца.

Одним из основных симптомов, ухудшающих качество жизни пациентов БФ, является нейропатическая боль в кистях и стопах (акропарестезии), которая наблюдается у большинства мужчин и женщин, страдающих этим заболеванием. В. Hoffmann и соавт. выявили уменьшение нейропатической боли у пациентов с БФ через 12 мес после начала лечения агалсидазой альфа. Этот эффект сохранялся через 24 мес и сопровождался статистически значимым улучшением качества жизни, которое оценивали с помощью вопросника EQ-5D [15].

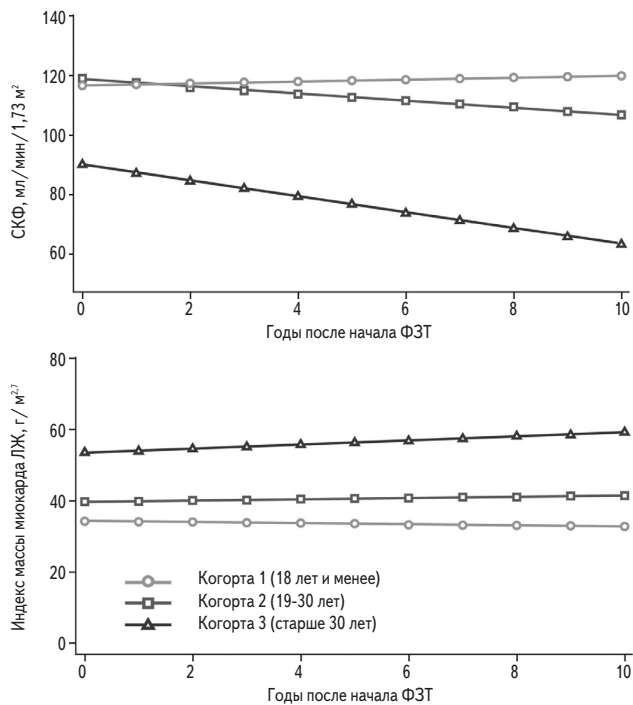


Рис. 1. Расчетные линии регрессии для СКФ и индекса массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) в трех когортах, выделенных в зависимости от возраста на момент начала ФЗТ [19]

По данным FOS, частота желудочно-кишечных симптомов у 342 пациентов с БФ составила в целом 52%. Чаще всего встречались боль в животе и диарея, реже — запор и тошнота/рвота [16]. В результате лечения агалсидазой альфа через 12 мес было отмечено снижение частоты желудочно-кишечных нарушений, которое достигло статистической значимости у мужчин и детей.

Результаты длительных исследований подтвердили, что ФЗТ у взрослых пациентов с БФ останавливает или замедляет ухудшение функции почек и нарастание гипертрофии миокарда и увеличивает продолжительность жизни. М. Векс и соавт. проанализировали результаты лечения агалсидазой альфа в течение в среднем 5 лет у 740 пациентов [17]. У мужчин с исходно сниженной функцией почек (расчетная СКФ <60 мл/мин/1,73 м²) ежегодный темп снижения СКФ составил $2,86 \pm 0,53$ мл/мин/1,73 м², в то время как без лечения в опубликованном ранее исследовании СКФ снижалась на $6,8 \pm 1,5$ мл/мин/1,73 м² в год. Индекс массы миокарда левого желудочка на фоне лечения увеличивался всего на $0,33 \pm 0,10$ г/м².⁷ в год у мужчин и на $0,48 \pm 0,09$ г/м².⁷ у женщин, а без лечения — на $4,07 \pm 1,03$ и $2,31 \pm 0,81$ г/м².⁷ в год, соответственно. Медиана расчетной выживаемости у мужчин в результате лечения повысилась с 60 до 78 лет.

Сходные результаты были получены и в более длительных исследованиях. U. Ramaswami и соавт. изучали

влияние 10-летней ФЗТ агалсидазой альфа на функцию почек и массу миокарда левого желудочка у 152 и 69 взрослых пациентов с БФ, соответственно [18]. У женщин с исходно нормальной или сниженной функцией почек (расчетная СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² или <60 мл/мин/1,73 м², соответственно) СКФ в течение 10 лет оставалась стабильной (медиана снижения этого показателя составила 0,55 и 0,14 мл/мин/1,73 м² в год, соответственно), в то время как у мужчин отмечалось умеренное снижение СКФ, которое было несколько более выраженным при наличии исходного нарушения функции почек (на 1,99 и 2,79 мл/мин/1,73 м² в год, соответственно). При анализе динамики этого показателя следует учитывать, что у взрослых людей с возрастом наблюдается физиологическое снижение СКФ примерно на 1 мл/мин/1,73 м² в год. У женщин и мужчин с нормальной массой миокарда левого желудочка она в течение 10 лет практически не изменилась (медиана увеличения индекса массы миокарда левого желудочка составляла 0,52 и 0,57 г/м².⁷ в год, соответственно), в то время как при наличии исходной гипертрофии миокарда левого желудочка отмечалась тенденция к постепенному нарастанию индекса его массы (на 1,51 и 0,87 г/м².⁷ в год, соответственно). Хотя в исследовании отсутствовала контрольная группа пациентов, полученные данные указывают на то, что ФЗТ агалсидазой стабилизирует функцию почек и замедляет развитие гипертрофии левого желудочка у пациентов с БФ. Эффект ФЗТ на изученные показатели был более выраженным, когда лечение начинали до появления необратимых изменений почек и сердца.

Как указано выше, в российских рекомендациях ФЗТ у пациентов мужского пола предлагается начинать сразу после установления диагноза [12]. Обоснованность раннего лечения подтверждают данные исследования R. Parini и соавт., оценивших результаты ФЗТ у 560 пациента мужского пола с БФ в зависимости от возраста, в котором начинали терапию агалсидазой альфа (<18 лет — первая когорта, 19-30 лет — вторая когорта и >30 лет — третья когорта) [19]. Длительность ФЗТ в трех когортах составила в среднем 6,3, 8,6 и 7,9 лет, соответственно. В первой когорте расчетная СКФ, протеинурия и индекс массы миокарда левого желудочка существенно не изменились во время лечения (рис. 1). Во второй когорте протеинурия и индекс массы миокарда левого желудочка оставались стабильными, в то время как расчетная СКФ снижалась в среднем на 1,12 мл/мин/1,73 м² в год ($p < 0,001$). В третьей когорте было выявлено более быстрое снижение расчетной СКФ на 2,60 мл/мин/1,73 м² в год ($p < 0,001$), а также нарастание протеинурии (на 34,10 мг/сут в год; $p < 0,001$) и индекса массы миокарда левого желудочка (на 0,59 г/м².⁷; $p = 0,001$). Полученные данные не опровергают эффективность ФЗТ у взрослых пациентов с БФ, однако подтверждают пользу более раннего лечения, когда у пациента еще отсутствуют необратимые изменения почек и сердца, которые неизбежно нарастают по мере накопления гликофинголипидов в органах-мишенях.

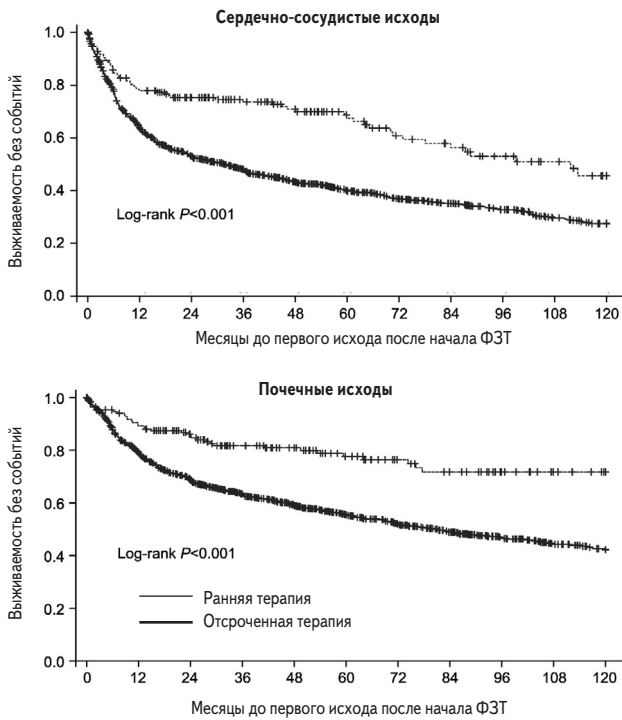


Рис. 2. Вероятность отсутствия сердечно-сосудистых и почечных исходов у пациентов, начавших ФЗТ в течение менее 24 мес (ранняя) или 24 мес и более (отсроченная) после появления симптомов [23]

Интерпретировать результаты этого исследования сложно в связи с отсутствием контрольных групп пациентов того же возраста, не получавших лечения агалсидозой альфа, однако в качестве ориентира могут быть использованы данные опубликованных исследований, в которых изучалось естественное течение БФ. В одном из таких исследований R. Schiffmann и соавт. показали, что у мужчин с БФ в возрасте, соответствовавшем такому же возрасту пациентов в когортах 2 и 3, темп снижения СКФ без лечения составил 2,93 и 3,85 мл/мин/1,73 м² в год, соответственно [20], т.е. был существенно выше, чем в исследовании R. Parini и соавт. (1,12 и 2,60 мл/мин/1,73 м² в год, соответственно). Сходные данные были получены и при сравнении динамики индекса массы миокарда левого желудочка в настоящем и предыдущих исследованиях [21].

Нефропатия — это одно из основных проявлений БФ, которое обычно развивается раньше, чем поражение других органов-мишеней. Протеинурия и/или снижение СКФ являются предикторами более быстрого дальнейшего ухудшения функции почек и одновременно ассоциируются с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений (кардиоренальный синдром). S. Fegiozzi и соавт. сравнивали риск развития почечных (диализ, трансплантация почки или хроническая почечная недостаточность) и сердечно-сосудистых (инфаркт миокарда, гипертрофия левого желудочка, сердечная

недостаточность, нарушения ритма и проводимости и операции на сердца) осложнений на фоне ФЗТ агалсидозой альфа у 433 пациентов с исходной СКФ <90 мл/мин/1,73 м² и 660 пациентов с нормальной функцией почек [22]. При регрессионном анализе у пациентов с нарушенной функцией почек было выявлено достоверное увеличение риска как почечных (отношение рисков 5,88; 95% доверительный интервал 2,73-12,68; $p < 0,001$), так и сердечно-сосудистых исходов (отношение рисков 1,33; 95% доверительный интервал 1,04-1,70; $p = 0,021$) осложнений по сравнению с таковым у пациентов с нормальной функцией почек. Авторы также проанализировали влияние исходной гипертрофии левого желудочка на течение БФ у 560 пациентов. Исходное увеличение индекса массы миокарда левого желудочка сопровождалось нарастанием риска сердечно-сосудистых осложнений (отношение рисков 1,57; 95% доверительный интервал 1,21-2,05; $p < 0,001$) по сравнению с таковым у пациентов, у которых гипертрофия миокарда до начала ФЗТ отсутствовала. У пациентов с гипертрофией левого желудочка была также отмечена тенденция к увеличению риска почечных исходов, однако она не достигла статистической значимости (отношение рисков 1,90; 95% доверительный интервал 0,94-3,85; $p = 0,074$). Результаты этого исследования подтвердили взаимосвязь между поражением почек и сердечно-сосудистыми осложнениями при БФ. Полученные данные указывают на важность своевременного назначения ФЗТ до развития выраженной гипертрофии левого желудочка и/или почечной недостаточности, которые ассоциируются с повышенным риском неблагоприятных почечных и сердечно-сосудистых исходов заболевания.

Даже при наличии определенных показаний к ФЗТ у пациентов с БФ патогенетическую терапию не всегда начинают сразу после установления диагноза. D. Hughes и соавт. изучали эффективность ФЗТ агалсидозой альфа в зависимости от срока ее назначения после появления симптомов ($n = 1374$) или установления диагноза ($n = 2051$) [23]. В обоих случаях выделяли раннюю и позднюю ФЗТ, начатую, соответственно, в течение <24 мес или ≥ 24 мес после возникновения первых проявлений или установления диагноза. С помощью многофакторной модели Кокса авторы анализировали различные почечные и сердечно-сосудистые исходы, зарегистрированные в FOS, в течение 120 мес после назначения агалсидозы альфа. При многофакторном анализе вносили поправку на возраст, пол, наличие сердечно-сосудистых или почечных осложнений в анамнезе и риск их развития. Ранняя ФЗТ, начатая в течение первых 24 мес после появления симптомов, привела к достоверному снижению риска сердечно-сосудистых (отношение рисков 0,62; $p < 0,001$) и почечных исходов (отношение рисков 0,57; $p = 0,001$) по сравнению с поздней терапией (рис. 2). При оценке результатов ФЗТ в зависимости от срока ее назначения после установления диагноза были получены сходные данные, хотя разница между группами была менее

значительной. В многофакторной модели было выявлено статистически значимое снижение риска сердечно-сосудистых исходов (отношение рисков 0,83; $p=0,003$) на фоне ранней терапии по сравнению с более поздним назначением агалсидазы альфа. Снижение риска почечных исходов у пациентов, получавших раннюю ФЗТ, было достоверным в однофакторной модели ($p=0,018$), однако статистическая значимость утрачивалась при многофакторном анализе. Таким образом, ФЗТ агалсидазой альфа лучше всего начинать в течение короткого срока после появления симптомов, что позволяет значительно снизить риск неблагоприятных исходов по сравнению с более поздней терапией. Преимущество ранней ФЗТ определялось и при анализе ее эффективности в зависимости от срока назначения агалсидазы альфа после установления диагноза БФ.

Заключение

Данные FOS, собранные за последние 20 лет, расширили наши представления о клинической картине и естественном течении БФ. Результаты исследований, проводившихся в рамках регистра, подтвердили эффективность длительной ФЗТ агалсидазой альфа, которая оказывала благоприятное влияние не только на отдельные проявления заболевания, такие как нейропатическая боль или желудочно-кишечные нарушения, но и снижала риск прогрессирования БФ и развития неблагоприятных почечных и сердечно-сосудистых исходов. Польза ФЗТ была более значительной в случае более раннего ее назначения, когда у пациента еще отсутствуют необратимые изменения органов-мишеней.

Конфликт интересов: А.С. Моисеев, Е.А. Тао, Н.М. Буланов участвовали в образовательных мероприятиях при поддержке компании Takeda, С.В. Моисеев — при поддержке компаний Sanofi и Takeda.

- Clarke JT, Giugliani R, Sunder-Plassmann G, et al. FOS investigators. Impact of measures to enhance the value of observational surveys in rare diseases: the Fabry Outcome Survey (FOS). *Value Health* 2011;14(6):862–6.
- Моисеев С.В., Тао Е.А., Моисеев А.С. и др. Клинические проявления и исходы болезни Фабри у 150 взрослых пациентов. *Клин фармакол тер* 2021;30(3):43–51 [Moiseev S, Tao E, Moiseev A, et al. Clinical manifestations and outcomes of Fabry disease in 150 adult patients. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2021;30(3):43–51 (In Russ.)].
- Моисеев С.В., Буланов Н.М., Моисеев А.С. и др. Болезнь Фабри у женщин: особенности клинического течения, исходы и показания к ферментозаместительной терапии. *Клин фармакол тер* 2023;23(2):27–31 [Moiseev S, Bulanov N, Moiseev A, et al. Fabry disease in female patients: clinical features, outcomes and indications for enzyme replacement therapy. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(2):27–31 (In Russ.)].
- Mehta A, Ricci R, Widmer U, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest* 2004;34(3):236–42.
- Mehta A, Clarke JT, Giugliani R, et al. Natural course of Fabry disease: changing pattern of causes of death in FOS – Fabry Outcome Survey. *J Med Genet* 2009;46(8):548–52.
- Kalkum G, Pitz S, Karabul N, Beck et al. Paediatric Fabry disease: prognostic significance of ocular changes for disease severity. *BMC Ophthalmol* 2016;16:202.
- Sodi A, Ioannidis AS, Mehta A, et al. Ocular manifestations of Fabry's disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Br J Ophthalmol* 2007;91(2):210–4.
- Hughes DA, Ramaswami U, Barba Romero M, Deegan P. FOS investigators: age adjusting severity scores for Anderson–Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2010;101(2–3):219–27.
- Reisin R, Perrin A, Garcha-Pavna P. Time delays in the diagnosis and treatment of Fabry disease. *Int J Clin Pract* 2017;71(1):12914.
- Moiseev S, Karovaikina E, Novikov Pl, et al. What rheumatologist should know about Fabry disease. *Ann Rheum Dis* 2020;79(6):e71.
- Hughes DA, Barba Romero M, Hollak CE, et al. Response of women with Fabry

- disease to enzyme replacement therapy: comparison with men, using data from FOS—the Fabry Outcome Survey. *Mol Genet Metab* 2011;103(3):207–14.
- Болезнь Фабри. Клинические рекомендации. Минздрав РФ, 2019.
 - Моисеев А.С., Буланов Н.М., Тао Е.А. и др. Эффективность и безопасность длительной ферментозаместительной терапии агалсидазой альфа и агалсидазой бета у взрослых пациентов с болезнью Фабри. *Клин фармакол тер* 2022;31(4):28–34. [Moiseev A, Bulanov N, Tao E, et al. Efficacy and safety of long-term enzyme replacement therapy with agalsidase alfa or agalsidase beta in adult patients with Fabry disease. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2022;31(4):28–34 (In Russ.)].
 - Hughes D, Romero M-зB, Gurevich A, et al. Menarche, menopause, and pregnancy data in untreated females and females treated with agalsidase alfa in the Fabry Outcome Survey. *Mol Genet Metab* 2018;123(2):67.
 - Hoffmann B, de Lorenzo AG, Mehta A, et al. FOS European Investigators. Effects of enzyme replacement therapy on pain and health related quality of life in patients with Fabry disease: data from FOS (Fabry Outcome Survey). *J Med Genet*. 2005;42(3):247–52.
 - Hoffmann B, Schwarz M, Mehta A, Keshav S. Fabry Outcome Survey European Investigators. Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: prevalence and response to enzyme replacement therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5(12):1447–53.
 - Beck M, Hughes D, Kampmann C, et al. Fabry Outcome Survey Study Group. Long-term effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: a Fabry Outcome Survey analysis. *Mol Genet Metab Rep* 2015;3:21–7.
 - Ramaswami U, Beck M, Hughes D, et al. FOS Study Group. Cardio-renal outcomes with long-term agalsidase alfa enzyme replacement therapy: a 10-year Fabry Outcome Survey (FOS) analysis. *Drug Des Devel Ther* 2019;13:3705–15.
 - Parini R, Pintos-Morell G, Hennermann JB, et al. FOS Study Group. Analysis of renal and cardiac outcomes in male participants in the Fabry Outcome Survey starting agalsidase alfa enzyme replacement therapy before and after 18 years of age. *Drug Des Devel Ther* 2020;14:2149–5.
 - Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, et al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(7):2102–11.
 - Arends M, Wanner C, Hughes D, et al. Characterization of classical and non classical Fabry disease: a multicenter study. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(5):1631–41.
 - Feriozzi S, Linhart A, Ramaswami U, et al. Fabry Outcome Survey Study Group. Effects of baseline left ventricular hypertrophy and decreased renal function on cardiovascular and renal outcomes in patients with Fabry disease treated with agalsidase alfa: a Fabry Outcome Survey study. *Clin Ther* 2020;42(12):2321–30.
 - Hughes D, Linhart A, Gurevich A, et al. Prompt agalsidase alfa therapy initiation is associated with improved renal and cardiovascular outcomes in a Fabry Outcome Survey analysis. *Drug Des Devel Ther* 2021;15:3561–72.

The value of registries in the study of rare diseases: Fabry Outcome Survey

E. Tao, A. Moiseev, N. Bulanov, S. Moiseev

Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Randomized controlled clinical trials are frequently hardly feasible in patients with orphan disorders given the limited number of potential participants and variability of clinical manifestations and the course of disease. Registry data, particularly for rare diseases, provide additional information regarding long-term treatment effectiveness and safety. The year 2021 marked the 20th anniversary of the Fabry Outcome Survey (FOS), an international, multicenter, observational registry (NCT03289065). The aim of FOS was to study Fabry disease, an X-linked lysosomal storage disorder caused by mutations in the galactosidase alpha (*GLA*) gene that result in reduced or absent α -galactosidase A activity and sphingolipids accumulation in the various tissues. As of January 2021, 4484 patients with Fabry disease have been enrolled in FOS from 144 centers across 26 countries. Analyses of FOS data has confirmed the efficacy and safety of enzyme replacement therapy with agalsidase alfa and its favorable impact on the course of Fabry disease and mortality. FOS data have also shown the advantages of prompt treatment that was more effective in prevention of cardiovascular and renal events

regardless of type of disease.

Key words. *Orphan diseases, Fabry disease, registries, Fabry Outcome Survey, enzyme replacement therapy, agalsidase alfa.*

Conflict of interest: N. Bulanov, A. Moiseev and E. Tao declared lecture fees from Takeda, S. Moiseev from Takeda and Sanofi.

Correspondence to: E. Tao. Rossolimo 11/5, Moscow 119435, Russia.

To cite: Tao E, Moiseev A, Bulanov N, Moiseev S. The value of registries in the study of rare diseases: Fabry Outcome Survey. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(3):56-62 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2023-3-56-62.

Болезнь Помпе у взрослых: клинические проявления, диагноз и лечение

З.М. Муружева^{1,2}, В.И. Ларионова², П.И. Новиков³, С.В. Моисеев³

¹ГБУЗ “Ленинградская областная клиническая больница”, Санкт-Петербург, ²ФГБНУ “Институт экспериментальной медицины”, Санкт-Петербург, ³Клиника им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва

Для корреспонденции:
З.М. Муружева, 194291, Санкт-Петербург, пр. Луначарского, 45. zamirga.muruzheva@mail.ru

Для цитирования:
Муружева З.М., Ларионова В.И., Новиков П.И., Моисеев С.В. Болезнь Помпе у взрослых: клинические проявления, диагноз и лечение. *Клиническая фармакология и терапия* 2023;32(3): 63-71 [Muruzheva Z, Lariionova V, Novikov P, Moiseev S. Late-onset Pompe disease in adults: clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(3): 63-71 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2023-3-63-71.

Болезнь Помпе относится к редким наследственным лизосомным болезням накопления и характеризуется накоплением гликогена в клетках мышц в результате снижения активности лизосомной кислой α -глюкозидазы. Симптомы болезни Помпе могут появиться в любом возрасте, в том числе пожилым. Они включают в себя медленно прогрессирующую проксимальную миопатию, сопровождающуюся умеренным увеличением активности креатинкиназы и других мышечных ферментов, и нарушение функции дыхания, связанное с поражением дыхательных мышц. Для подтверждения диагноза определяют активность α -глюкозидазы в сухих пятнах крови и проводят молекулярно-генетическое исследование. В статье обсуждается случай болезни Помпе с поздним началом, иллюстрирующий эффективность ферментозаместительной терапии рекомбинантным препаратом кислой α -глюкозидазы (алглюкозидазой альфа).

Ключевые слова. *Болезнь Помпе с поздним началом, ферментозаместительная терапия, алглюкозидаза альфа, авалглюкозидаза альфа.*

Моисеев С.В. Болезнь Помпе, или гликогеноз II типа, — это редкое наследственное заболевание, связанное со снижением активности лизосомного фермента кислой α -глюкозидазы в результате мутаций гена *GAA* и характеризующееся накоплением гликогена в лизосомах клеток, прежде всего скелетных мышц и миокарда [1]. В настоящее время известно более 300 мутаций гена *GAA* [2]. Заболевание передается по аутосомно-рецессивному типу и встречается с одинаковой частотой у мужчин и женщин. Классическая (инфантильная) форма болезни Помпе, описанная голландским патологоанатомом

Johannes Pompe в 1932 г., развивается вскоре после рождения, проявляется поражением сердца (гипертрофическая кардиомиопатия), тяжелой миопатией и дыхательной недостаточностью и без лечения обычно приводит к смерти в течение первого года жизни. Выделяют также позднюю форму болезни Помпе, первые симптомы которой появляются в любом возрасте (иногда даже в пожилом или старческом) и нарастают значительно медленнее [2]. В отличие от инфантильной (младенческой) формы, при позднем начале болезни Помпе поражение сердца отсутствует, а основным симптомом является нарастающая мышечная слабость, которая начинается с проксимальных мышц нижних конечностей, а затем распространяется на мышцы туловища, верхних конечностей и дыхательные мышцы, что приводит к нарушению двигательной активности и развитию дыхательной недостаточности, требующей респираторной поддержки. Причиной сравнительно медленного прогрессирования болезни Помпе с поздним началом считают сохранение остаточной активности кислой α -глюкозидазы (<30%), которая при инфантильной форме заболевания практически отсутствует (<1%) [3]. В России первое наблюдение болезни Помпе с поздним началом опубликовали С.С. Никитин и соавт. в 2014 году [4]. Какова эпидемиология болезни Помпе?

Муружева З.М. Распространенность болезни Помпе в общей популяции считают равной 1:40000 [5,6]. На долю поздней формы приходится примерно 3/4 случаев заболевания, а на долю инфантильной — 1/4. Однако истинная распространенность болезни Помпе, особенно с поздним началом, превышает указанный показатель. Напри-

мер, по данным скрининга у новорожденных, в различных штатах США она варьировалась от 1:23000 до 1:10000 [7-10], а в Италии составила 1:18000 [11].

Моисеев С.В. С 2023 года в нашей стране у новорожденных проводится скрининг на 36 наследственных заболеваний, однако лизосомные болезни не входят в их число. Оправдан ли скрининг на болезнь Помпе?

Муружева З.М. Основными условиями скрининга у новорожденных являются наличие надежных методов диагностики соответствующего наследственного заболевания и, что самое главное, доступность эффективного лечения, которое следует начинать сразу после установления диагноза. В случае инфантильной формы болезни Помпе целесообразность скрининга не вызывает большого сомнения, учитывая практически 100% смертность таких пациентов и возможность ферментозаместительной терапии (ФЗТ), которая при своевременном назначении позволяет улучшить исходы заболевания [11]. Выявление вариантов гена *GAA*, ассоциирующихся с поздним началом болезни Помпе, позволяет в будущем сократить срок до установления диагноза при появлении признаков миопатии. Однако необходимо учитывать и негативные аспекты скрининга, в том числе отсутствие четкой корреляции между генотипом и фенотипом, возможность отсутствия симптомов на протяжении десятилетий или всей жизни, трудность интерпретации результатов молекулярно-генетического исследования при наличии вариантов гена неопределенного значения.

Моисеев С.В. Заподозрить диагноз наследственного заболевания проще у детей или при появлении первых симптомов в детском или подростковом возрасте, особенно при наличии семейного анамнеза. У взрослых врачи в первую очередь исключают приобретенные заболевания, а семейный анамнез при аутосомно-рецессивном типе наследования обычно мало информативен, хотя определенное значение может иметь этническая принадлежность пациента. Так, в некоторых странах/регионах распространены кровнородственные браки, повышающие вероятность гомозиготного носительства мутантного гена. Клиническую картину болезни Помпе у взрослого пациента иллюстрирует следующее наблюдение.

Муружева З.М. Пациент К., 45 лет обратился в Клинику ФГБНУ “Институт экспериментальной медицины” в декабре 2021 года с жалобами на слабость в мышцах, преимущественно нижних конечностей, трудности при ходьбе (неустойчивость, частые падения, не может подняться по лестнице) и перемене положения тела, невозможность удерживать голову в вертикальном положении, нарушение осанки, утомляемость, одышку при минимальной физической нагрузке и в положении лежа (спит в полусидячем положении), опущение век, дневную сонливость, эпизоды засыпания в положении сидя, невнятность речи, отеки ног.

В детском и подростковом возрасте активно занимался легкой атлетикой, затруднений при этом не испытывал. Первые симптомы заболевания появились в

возрасте 37-38 лет, когда стал отмечать повышенную утомляемость, снижение работоспособности, общую слабость, которая не проходила даже после отдыха, боли в мышцах. С 41 года рецидивирующие внебольничные пневмонии, по поводу чего неоднократно проходил стационарное лечение (всего 9 госпитализаций за 4 года). В возрасте 42 лет в связи с тяжелым течением пневмонии проводилась механическая вентиляция легких с наложением трахеостомы на 1 мес. Примерно с того же возраста стала нарастать общая слабость, появились нечеткость речи и слабость в ногах. Пациенту стало трудно подниматься по лестнице. За год до обращения в клинику перенес COVID-19 тяжелого течения, после которого усилилась одышка, появлявшаяся при непродолжительной ходьбе и разговоре. Диагностирована хроническая обструктивная болезнь легких, дыхательная недостаточность 2 степени. Установлена 3 группа инвалидности. В связи с ночной гиповентиляцией проводилась неинвазивная вентиляция легких.

В связи с нарастающей мышечной слабостью в ногах и нарушением речи обследован в неврологическом отделении, где на основании электронноймиографии установлен диагноз хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии. Проводилась терапия преднизолоном в дозе 60 мг/сут с постепенным снижением до 15 мг/сут. Через 3 месяца пациент самостоятельно прекратил прием препарата в связи с отсутствием положительной динамики. В течение последнего года отмечает прогрессирующее ухудшение состояния. Из-за слабости в мышцах нижних конечностей не мог подниматься по лестнице и неоднократно падал. Стало трудно встать с постели и менять положение тела. Наблюдались внезапные эпизоды засыпания в дневное время. Обсуждались диагнозы энцефалопатии и полирадикуллопатии. При последнем обращении к неврологу заподозрена спинальная мышечная атрофия и рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования.

Семейный анамнез: мать умерла в возрасте 55 лет от инсульта. Причина смерти отца, страдавшего анкилозирующим спондилитом, в 40-летнем возрасте неизвестна.

При осмотре в клинике: сознание ясное, контактен, интеллектуально-мнестические функции не снижены. Менингеальных знаков нет. Диаметры правого и левого зрачков одинаковые. Фотореакция сохранена. Полуптоз обоих верхних век. Движения глазных яблок в полном объеме. Нистагма нет. Язык по средней линии. Макроглоссия. Оживление рефлексов орального автоматизма. Дизартрия и дисфония. Умеренная гипотрофия мышц плечевого и тазового пояса, задней группы мышц бедра. Псевдогипертрофия мышц голени. Тонус мышц снижен в проксимальных отделах. Парез сгибателей шеи до 3,5-4 баллов, разгибателей шеи до 2-3 баллов. Парез мышц проксимальных отделов верхних конечностей до 3,5-4 баллов, проксимальных отделов нижних конечностей – 3 балла. Дистально сила в

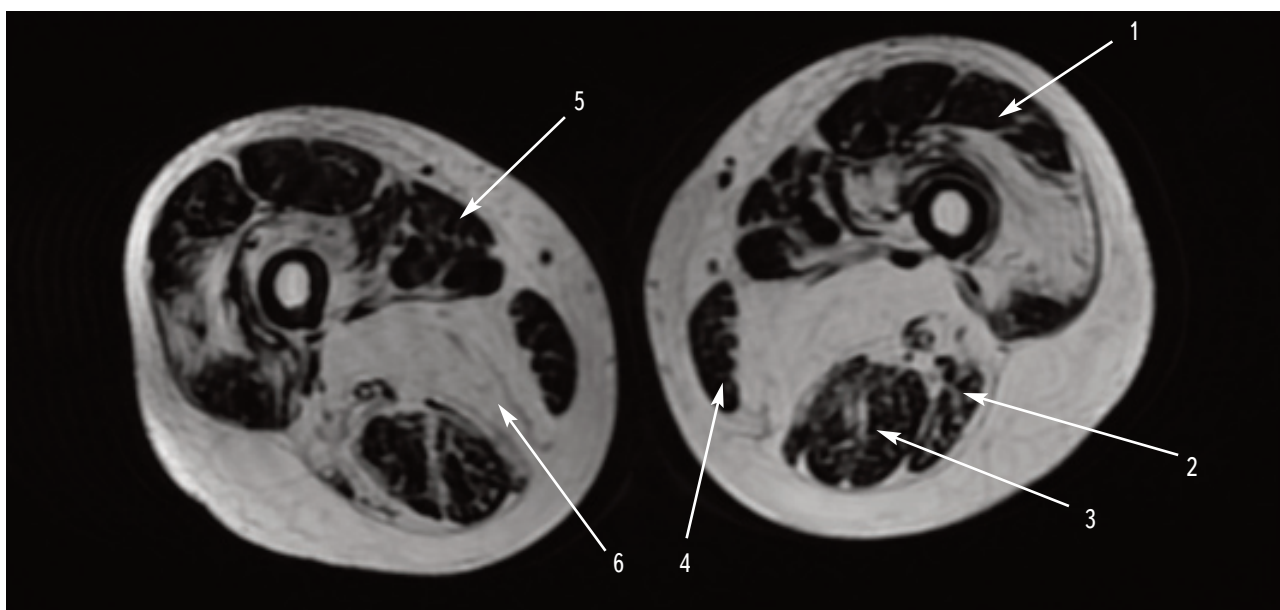


Рис. 1. МРТ мышц бедер пациента К (режим T2 Fatsat FRFSE). 1 – четырехглавая мышца бедра, 2 – двуглавая мышца (короткая головка), 3 – двуглавая мышца (длинная головка), 4 – тонкая мышца, 5 – портняжная мышца, 6 – приводящие мышцы (детализация затруднена в связи с выраженной жировой дегенерацией)

конечностях – 5 баллов. Парез аксиальной мускулатуры: мышцы передней стенки живота – 2 балла, параспинальные мышцы – 2-3 балла. Гиперлордоз (чрезмерный прогиб поясничного отдела позвоночника кпереди). Сухожильные рефлексы с верхних и нижних конечностей симметрично снижены. Патологических знаков и чувствительных нарушений нет. Координационные пробы выполняет удовлетворительно с двух сторон. В позе Ромберга легкая неустойчивость. Походка переваливающаяся. Использует миопатические приемы при вставании из положения лежа и при укладывании на кровать. Вставание с корточек “лестничного” типа: чтобы подняться, опирается руками о пол, а затем поднимается, опираясь руками о колени (симптом Говерса). Антероколлиз (симптом “свисающей головы”). Функции тазовых органов не нарушены. Проба с 6-минутной ходьбой прекращена через 2 мин из-за выраженной одышки.

Общий анализ крови без изменений. С-реактивный белок 13,8 мг/л (<5 мг/л). При биохимическом исследовании крови выявлено повышение активности креатинкиназы до 846 Ед/л (в норме <190 Ед/л), ЛДГ до 389 Ед/л (125-220 Ед/л), а также небольшое повышение активности АЛТ до 63 Ед/л (<42 Ед/л), АСТ до 86 Ед/л (<37 Ед/л) и γ -глутамилтранспептидазы до 75 Ед/л (<49 Ед/л). При ретроспективной оценке биохимических анализов крови пациента за последние 5 лет также отмечалось стойкое 1,5-2-кратное повышение активности печеночных аминотрансфераз. Активность креатинкиназы ранее не определяли.

При эхокардиографии стенка левого желудочка и межжелудочковая перегородка не утолщены, фракция выброса левого желудочка не снижена (62%). Определялись небольшая дилатация правых предсердия

и желудочка и трикуспидальная регургитация 1 степени.

При спирометрии выявлено значительное снижение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) до 54% от должной без признаков бронхиальной обструкции (объем форсированного выдоха [ОФВ₁] 87% от должного).

При игольчатой электромиографии (ЭМГ) определялись диффузные первично-мышечные изменения во всех исследованных мышцах верхних и нижних конечностей со вторичными реиннервационными изменениями.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга: единичные очаговые изменения вещества мозга, наиболее вероятно дистрофического характера. Признаки формирующегося “пустого” турецкого седла.

Компьютерная томография сосудов головного мозга: сужение правой позвоночной артерии (до 50%), атеросклеротические изменения интракраниальных сегментов позвоночных артерий. Картина замкнутого Виллизиева круга. Аневризм и сосудистых мальформаций не выявлено. Дегенеративно-дистрофические изменения шейного отдела позвоночника.

МРТ мышц тазового пояса и бедер: выраженная жировая дистрофия мышц (рис. 1).

Таким образом, у 45-летнего пациента в течение примерно 7 лет наблюдалась прогрессирующая симметричная миопатия с поражением проксимальных мышц нижних и верхних конечностей и аксиальной мускулатуры. Рестриктивные нарушения вентиляции легких (нарастающая одышка, снижение ФЖЕЛ, повторные пневмонии) указывали на вовлечение в патологический процесс диафрагмы. Поражение последней может привести к снижению жизненной емкости легких в положении лежа, гиповентиляции в ночное время и

ТАБЛИЦА 1. Механизмы развития и причины лекарственной миопатии [13]

| Механизм развития | Препараты/вещества |
|--------------------------------------|---|
| Некротизирующая миопатия/рабдомиолиз | Статины, фибраты, алкоголь, героин |
| Иммуновоспалительные миопатии | Статины, α -интерферон, ингибиторы фактора некроза опухоли α , ингибиторы конечных точек, бевацизумаб |
| Митохондриальные миопатии | Антиретровирусные препараты, статины, клевудин |
| Лизосомные миопатии | Аминоинолиновые производные, амиодарон |
| Микротубулярные миопатии | Колхицин, винкристин |
| Миофибрилярные миопатии | Эметин |
| Катаболическая миопатия | Глюкокортикостероиды |

сонливости в дневное время. При эхокардиографии признаков поражения миокарда не выявлено. Наличие миопатии подтверждалось данными игольчатой ЭМГ, МРТ мышц и повышением активности мышечных ферментов (креатинкиназа, ЛДГ, АСТ).

Моисеев С.В. Причинами проксимальной миопатии у взрослых могут быть наследственные, аутоиммунные и эндокринные заболевания, лекарственные средства, злокачественные опухоли, инфекционные агенты и др. Нарастающая мышечная слабость, скованность, судороги и замедление рефлексов, сопровождающиеся повышением активности креатинкиназы, часто наблюдаются при гипотиреозе и могут быть первыми проявлениями этого заболевания [12]. Ранние симптомы гипотиреоза неспецифичны, однако установить снижение функции щитовидной железы несложно при лабораторном исследовании (повышение активности тиреотропного гормона, снижение содержания гормонов щитовидной железы). Миопатия наблюдается и при гиперфункции щитовидной железы, а также гиперпаратиреозе и гиперкортицизме [12]. Важную роль в этиологии миопатии играют лекарственные средства, причем спектр проявлений лекарственного поражения мышц варьируется от легких миалгий или бессимптомного повышения активности креатинкиназы до тяжелой миопатии, характеризующейся прогрессирующей мышечной слабостью и атрофией мышц [13]. Чаще всего причиной лекарственной миопатии является мионекроз (например, при лечении статинами), который в тяжелых случаях может привести к рабдомиолизу, однако поражение мышц при медикаментозной терапии быть обусловлено и другими механизмами (табл. 1). В последние годы увеличивается значение ингибиторов конечных точек в этиологии иммуновоспалительных миопатий на фоне расширения показаний к их применению для лечения злокачественных опухолей. Если клинических и анамнестических данных в пользу вторичного генеза миопатии нет, как в нашем наблюдении, необходимо исключать не только наследственные заболевания, но и идиопатические воспалительные миопатии. Что следует учитывать при проведении дифференциального диагноза?

Новиков П.И. Идиопатические воспалительные миопатии — это неоднородная группа аутоиммунных заболеваний, характеризующихся хроническим воспалением мышц (миозит) и проявляющихся нарастающей мышечной слабостью и миалгиями. Поражение мышц нередко сочетается с различными внесмышечными про-

явлениями, такими как лихорадка, изменения кожи, артрит, интерстициальное заболевание легких, синдром Рейно, дисфагия, миокардит. В настоящее время к идиопатическим воспалительным заболеваниям относят дерматомиозит, антисинтетазный синдром, иммуноопосредованную некротизирующую миопатию, миозит с включениями, полимиозит и миозит, сочетающийся с другими системными заболеваниями соединительной ткани, такими как системная красная волчанка, системная склеродермия, синдром Шегрена или ревматоидный артрит (перекрестный синдром) [14]. Своевременная диагностика идиопатических воспалительных миопатий имеет важное значение, учитывая эффективность терапии глюкокортикостероидами и иммуносупрессивными препаратами. Кроме того, дерматомиозит и другие воспалительные миопатии (за исключением антисинтетазного синдрома и миозита с включениями) ассоциируются с высоким риском злокачественных опухолей, которые могут быть выявлены как до, так и после установления диагноза миозита.

Для идиопатических воспалительных миопатий (за исключением миозита с включениями) в целом характерно острое или подострое начало заболевания, которое может привести к резкому ограничению двигательной активности в течение нескольких недель после появления первых симптомов. Предполагать воспалительный генез поражения мышц следует также при наличии клинических и лабораторных признаков воспаления, таких как лихорадка или повышение уровня С-реактивного белка (хотя они могут и отсутствовать), а также указанных выше системных проявлений. Типичные кожные проявления дерматомиозита включают в себя периорбитальную гелиотропную сыпь с отеком, эритему на лице, коленях, локтях, лодыжках, шею, на передней поверхности груди в виде буквы V, на спине и плечах (симптом “шали”), красные и розовые, иногда шелушащиеся узелки и бляшки на разгибательной поверхности пястно-фаланговых суставов (сыпь Готтрона) [15]. При компьютерной томографии у большинства пациентов с идиопатическими воспалительными миопатиями, прежде всего антисинтетазным синдромом, определяются интерстициальные изменения в легких, которые иногда быстро нарастают. Следует отметить, что, в отличие от наследственных миопатий, причиной дыхательной недостаточности при миозите является именно поражение интерстиция легких, а не дыхательных мышц. У 60% пациентов с идиопатическими воспалительными миопатиями опре-

деляются миозитспецифические антитела (анти-Jo1, анти-MDA5, анти-Mi2, анти-TIF-1g и др.), которые имеют не только диагностическое значение, но и ассоциируются с определенными клиническими фенотипами и риском злокачественных опухолей. Кроме того, могут быть выявлены аутоантитела, встречающиеся при других аутоиммунных заболеваниях, такие как анти-Ro52, анти-PM-Scl, анти-Ku и анти-U1RNP (миозит-ассоциированные антитела). Важным методом диагностики является биопсия мышцы, которая позволяет подтвердить наличие воспаления, дифференцировать различные воспалительные миопатии и исключить другие варианты поражения мышц, хотя интерпретация гистологических данных может быть затруднительной.

Моисеев С.В. Отсутствие данных в пользу вторичной миопатии или идиопатических воспалительных миопатий в представленном наблюдении заставляли предполагать наличие наследственного заболевания с поражением мышечной ткани. На чем основана их диагностика?

Ларионова В.И. Поясноконечностный тип поражения мышц с вовлечением дыхательной мускулатуры, медленное прогрессирование миопатии, отсутствие поражения сердечной мышцы, умеренное повышение активности креатинкиназы, данные игольчатой ЭМГ и МРТ характерны для болезни Помпе с поздним началом. Чтобы подтвердить этот диагноз, определяют активность кислой α -глюкозидазы с помощью тандемной масс-спектрометрии и, в случае ее снижения, проводят молекулярно-генетическое исследование [16]. Для выполнения этих тестов сухие пятна крови пациента были отправлены в лабораторию наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова. При анализе образцов выявлено значительное снижение активности кислой α -глюкозидазы до 0,54 мкМ/л/ч (в норме 1,00–25,00 мкМ/л/ч), а при молекулярно-генетическом исследовании — варианты нуклеотидной последовательности *c.2662G>T* в экзоне 19 и *c.-32-13T>G* в интроне 1 гена *GAA* в гетерозиготном состоянии. Полученные данные подтверждали диагноз болезни Помпе. Следует отметить, что большинство пациентов с этим заболеванием являются компаунд-гетерозиготными, т.е. имеют две различных патогенных мутации гена *GAA*.

При миопатии неясного генеза может быть выполнена биопсия мышцы. При болезни Помпе в биоптате определяется вакуолизация мышечной ткани за счет отложения гликогена, степень которой обычно коррелирует с выраженностью клинических проявлений. Однако изменения в биоптате могут отсутствовать или неспецифичны, а отложение гликогена в скелетных мышцах наблюдаются и при других заболеваниях. В связи с этим значение биопсии мышц в диагностике болезни Помпе ограничено [17], хотя ее результаты помогают исключить воспалительный характер миопатии.

Поражение мышц может быть обусловлено различными причинами. Например, в представленном нами

наблюдении обсуждался диагноз спинальной мышечной атрофии (СМА) — нервно-мышечного заболевания, обусловленного мутациями гена *SMN1*, кодирующего белок выживаемости мотонейронов (SMN) [18]. СМА характеризуется прогрессирующей гибелью двигательных нейронов передних рогов спинного мозга и ядер черепных нервов ствола мозга и проявляется симметричными параличами и атрофией скелетной мускулатуры, в первую очередь проксимальных отделов конечностей. Иногда первые симптомы СМА появляются в возрасте 20–30 лет, а заболевание прогрессирует медленно. При обследовании нередко определяется умеренное повышение активности креатинкиназы, которое служит основанием для ошибочной диагностики первичного поражения мышечной ткани. Важное диагностическое значение имеют результаты игольчатой ЭМГ, позволяющей выявить поражение мотонейронов и установить нейрогенный генез атрофии мышц.

Болезнь Помпе необходимо также дифференцировать с другими наследственными миопатиями, такими как мышечные дистрофии Дюшенна и Беккера, или дистрофинопатии, которые обусловлены мутациями гена *DMD*, кодирующего дистрофин — белок, который необходим для нормального функционирования мышечной ткани [19]. Тип наследования сцеплен с X-хромосомой, поэтому заболевания проявляются в основном у мужчин, у которых мутантный ген находится в гемизиготном положении. При миодистрофии Дюшенна дистрофин практически не синтезируется, а симметричная слабость в тазовом поясе и проксимальных отделах нижних конечностей появляется в детском возрасте и быстро нарастает, в результате чего большинство пациентов утрачивают способность ходить к 12 годам. Нередко наблюдается гипертрофическая кардиомиопатия. При миодистрофии Беккера дистрофин продолжает синтезироваться, хотя и в недостаточном количестве или с измененной структурой, поэтому эта форма заболевания проявляется в старшем возрасте и характеризуется медленным прогрессированием и редким поражением сердца.

Поясноконечностная миодистрофия может быть также следствием мутаций нескольких десятков других генов (*MYOT*, *LMNA*, *CAV3*, *DNAJB6*, *DES*, *TNPO3* и др.), которые передаются по доминантному или рецессивному типу [20]. Эти заболевания имеют сходный клинический фенотип, поэтому диагностика их часто возможна только при молекулярно-генетическом исследовании. Если клинические данные не позволяют ограничить список потенциальных причин миопатии, целесообразно проводить полноэкзомное секвенирование. В последние годы стоимость такого исследования снизилась и нередко оказывается сопоставимой со стоимостью анализа панели генов.

Моисеев С.В. Эффективным методом диагностики болезни Фабри, которая также относится к лизосомным болезням накопления, является скрининг в “группах риска”, в которых вероятность ее выявления выше, чем

в общей популяции (например, среди пациентов, получающих заместительную почечную терапию, перенесших инсульт в молодом возрасте или страдающих гипертрофией левого желудочка). Возможен ли скрининг на болезнь Помпе с поздним началом?

Ларионова В.И. В связи с неспецифичностью первых проявлений и медленным прогрессированием миопатии диагноз болезни Помпе часто устанавливается с большим опозданием, особенно у взрослых пациентов. Например, в нашем наблюдении заболевание было диагностировано только спустя 7-8 лет после начала миопатии, когда у пациента уже имелись инвалидизирующие проявления (резкое ограничение двигательной активности, тяжелая дыхательная недостаточность). При болезни Помпе, в отличие от многих других наследственных заболеваний мышц, доступно эффективное лечение рекомбинантным препаратом кислой α -глюкозидазы, позволяющее остановить или по крайней мере замедлить прогрессирование миопатии. В связи с этим при наличии у пациента миопатического синдрома неясного генеза оправдан скрининг на болезнь Помпе, тем более что все необходимые исследования в нашей стране проводятся бесплатно (для этого необходимо отправить сухие пятна крови курьерской службой в лабораторию МГНЦ им. академика Н.П. Бочкова). Для скрининга обычно определяют активность кислой α -глюкозидазы.

В многоцентровом исследовании, проводившемся в США, активность фермента измеряли у 906 пациентов в возрасте в среднем $52,5 \pm 15,8$ лет со слабостью в проксимальных мышцах, повышением активности креатинкиназы и/или слабостью в мышцах шеи [21]. В случае снижения активности кислой α -глюкозидазы проводили молекулярно-генетическое исследование. Болезнь Помпе с поздним началом была диагностирована у 9 (1,0%) пациентов, у которых определялись низкая активность кислой α -глюкозидазы и две патогенных мутации гена *GAA*. Сходные данные были получены в итальянском исследовании, в котором среди более 1000 пациентов с аналогичными показателями для скрининга болезнь Помпе была диагностирована в 1,6% случаев [22]. В похожем польском исследовании частота болезни Помпе с поздним началом составила 3,0% среди 337 пациентов в возрасте в среднем 32 года с проксимальной миопатией или стойким повышением активности креатинкиназы [23]. В крупном европейском исследовании, проводившемся в Великобритании и Германии, снижение активности кислой α -глюкозидазы в сухих пятнах крови было выявлено у 232 (7,6%) из 3076 пациентов с проксимальной миопатией и/или повышением активности креатинкиназы [24]. При молекулярно-генетическом исследовании диагноз болезни Помпе был подтвержден у 74 из них (2,4% от общего числа обследованных). У большинства пациентов заболевание проявлялось проксимальной миопатией, часто сочетавшейся с дыхательной недостаточностью, реже — изолированным повышением активности креатинкиназы.

Альтернативой измерению активности кислой α -глюкозидазы может быть молекулярно-генетическое исследование панели генов, ассоциирующихся с развитием миопатии. В. Nallamilli и соавт. анализировали мутации 35 таких генов, включая *GAA*, у 4656 детей и взрослых с поясноконечностной миопатией [25]. В целом мутации исследованных генов (прежде всего *CAPN3*, *DYSF*, *FKRP* и *ANO5*) были выявлены у 27% пациентов, а болезнь Помпе с поздним началом была диагностирована у 38 (0,8%). Как и в нашем случае, все пациенты были компаунд-гетерозиготами, а у 82% из них определялся вариант *c.-32-13T>G* гена *GAA*. Полученные данные представляют несомненный научный интерес, однако при их интерпретации необходимо учитывать, что у двух третей пациентов мутации исследованных генов выявлены не были, специфическое лечение диагностированных заболеваний (за исключением болезни Помпе) не существует, а затраты на молекулярно-диагностическое тестирование панели генов значительно превышают стоимость определения активности кислой α -глюкозидазы.

Моисеев С.В. Гипертрофическая кардиомиопатия — типичное проявление инфантильной формы болезни Помпе. Возможно ли поражение сердца при поздней форме этого заболевания? Следует ли исключать болезнь Помпе у подростков и взрослых с гипертрофией левого желудочка неясного происхождения?

Ларионова В.И. В литературе описаны единичные случаи поражения сердца у пациентов с болезнью Помпе с поздним началом. Н. Van Kooten и соавт. недавно проанализировали частоту нарушений сердечной деятельности у 750 таких больных на основании систематизированного обзора 48 исследований [26]. Частота гипертрофии левого желудочка или повышения индекса массы миокарда левого желудочка в разных исследованиях варьировалась от 4,6% до 16,7%. По мнению авторов, этот показатель соответствует таковому в общей популяции, а причиной утолщения стенки левого желудочка могли быть сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, прежде всего артериальная гипертензия. В проанализированных исследованиях были зарегистрированы всего 3 случая гипертрофической кардиомиопатии, причем у всех пациентов наблюдалось очень раннее развитие заболевания. Кроме того, при болезни Помпе изменения со стороны сердца всегда сочетаются с мышечной слабостью и/или поражением дыхательной мускулатуры. Соответственно, исключать это заболевание у пациента с изолированной гипертрофией миокарда неясного генеза не имеет смысла.

Муружева З.М. В январе 2022 года у пациента развилась аспирационная пневмония, осложнившаяся тяжелой дыхательной недостаточностью, потребовавшей искусственной вентиляции легких. В апреле 2022 года была начата ФЗТ алглюкозидазой альфа в дозе 20 мг/кг один раз в 2 недели. После третьей инфузии пациент был переведен на самостоятельное дыхание, а после четвертой инфузии (1 июля) выписан домой. При

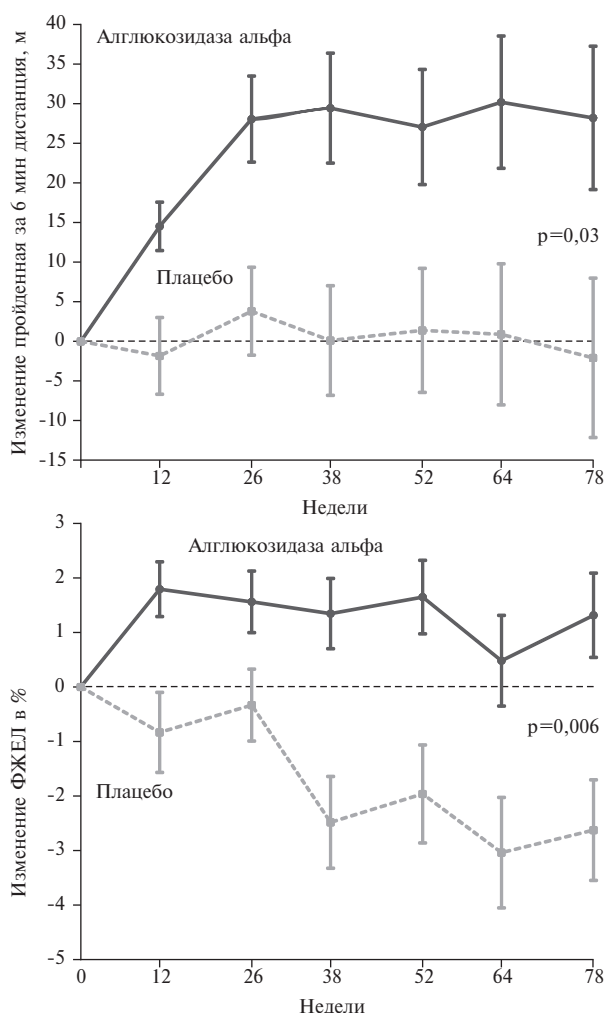


Рис. 2. Изменения пройденной за 6 мин дистанции и ФЖЕЛ при применении алглюкозидазы альфа и плацебо

выполнении теста с 6-минутной ходьбой пройденная дистанция составила 490 м (норма для пациента 453-606 м). Кроме того, пациент мог самостоятельно с односторонней поддержкой преодолеть лестничный пролет. Активность креатинкиназы снизилась до 254 Ед/л, а активность ЛДГ и печеночных аминотрансфераз нормализовалась. При осмотре в ноябре 2022 года, т.е. через 6 месяцев после начала ФЗТ, отмечено нарастание мышечной силы в разгибателях шеи до 3,5 баллов и в проксимальных мышцах верхних конечностей до 4,5-5 баллов. Пройденная за 6 минут дистанция увеличилась до 600 м. Пациент самостоятельно поднимается на второй этаж без поддержки.

Моисеев С.В. Представленное наблюдение иллюстрирует высокую эффективность ФЗТ у пациента с далеко зашедшей формой болезни Помпе. Каковы результаты клинических исследований алглюкозидазы альфа?

Муржуева З.М. Препарат алглюкозидаза альфа был зарегистрирован в США и Европейском Союзе в 2006

году на основании результатов исследований у пациентов с инфантильной формой болезни Помпе. В 2010 году были опубликованы результаты многоцентрового двойного слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования у 90 подростков (старше 8 лет) и взрослых с болезнью Помпе с поздним началом, которые в течение 78 недель получали алглюкозидазу альфа в дозе 20 мг/кг внутривенно каждые 2 недели или плацебо [27]. Первичными показателями эффективности были изменения пройденной за 6 минут дистанции и ФЖЕЛ.

По обоим показателям исследуемый препарат достоверно превосходил плацебо. Так, через 78 недель пройденная за 6 минут дистанция в основной группе увеличилась в среднем на $28,1 \pm 13,1$ м ($p=0,003$), а ФЖЕЛ – на $3,4 \pm 1,2\%$ (абсолютные изменения; $p=0,006$) по сравнению с плацебо (рис. 1). Улучшение отмечалось преимущественно в первые 26 недель, а эффективность ФЗТ была выше у пациентов с менее выраженными функциональными нарушения (исходные значения пройденной за 6 минут дистанции ≥ 300 м и ФЖЕЛ $\geq 55\%$ от должной). Показатели силы в мышцах верхних и нижних конечностей также увеличились, хотя их динамика не достигла статистической значимости.

Переносимость терапии была в целом хорошей. Основные побочные эффекты препарата включали в себя анафилактические реакции и инфузионные реакции (крапивница, приливы, потливость, дискомфорт в груди, рвота и повышение АД), которые наблюдались у 5-8% пациентов. У 2 из 3 пациентов, перенесших анафилактические реакции, лечение было прекращено. Таким образом, это исследование показало, что ФЗТ алглюкозидазой альфа вызывает увеличение переносимости физической нагрузки у пациентов с болезнью Помпе с поздним началом и стабилизирует функцию легких, которая при естественном течении болезни постепенно ухудшается (ежегодное снижение ФЖЕЛ на 1,7-4,6%) [28,29].

К настоящему времени опубликованы результаты длительных наблюдательных исследований, в которых эффективность ФЗТ у пациентов с болезнью Помпе с поздним началом оценивали в течение 5 и даже 10 лет [30-32]. Полученные данные подтвердили, что наиболее выраженный эффект алглюкозидазы альфа отмечается в течение первых нескольких месяцев после начала лечения, после чего наступает плато. Со временем у части пациентов несмотря на продолжение ФЗТ переносимость физической нагрузки и/или функция легких начинают постепенно ухудшаться, хотя в наиболее длительном исследовании даже через 10 лет после начала лечения более чем у половины пациентов пройденная за 6 минут дистанция и/или ФЖЕЛ оставались выше исходных значений [32].

Моисеев С.В. Недавно в разных странах, включая Российскую Федерацию, был зарегистрирован новый препарат для лечения болезни Помпе – авалглюкозидаза альфа. Чем он отличается от алглюкозидазы альфа?

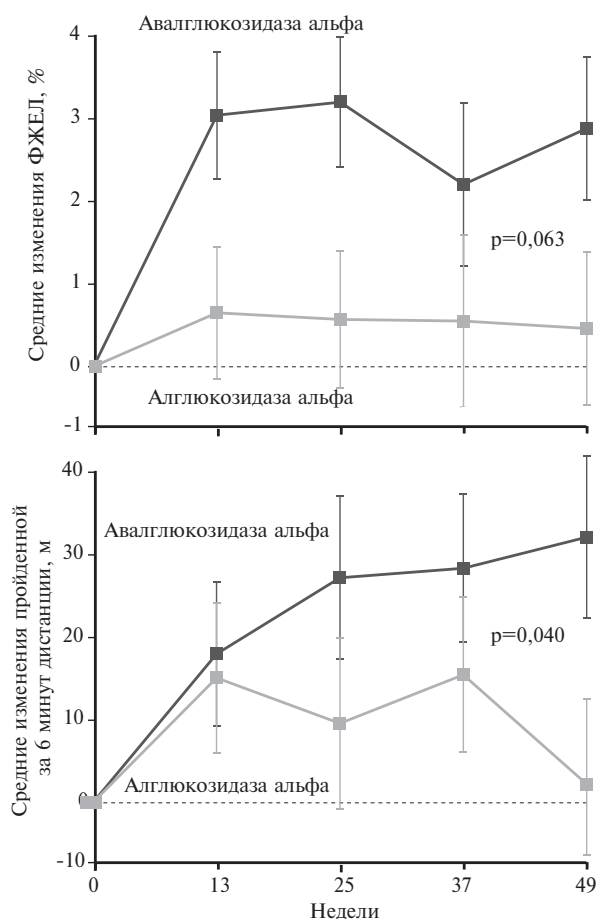


Рис. 3. Изменения ФЖЕЛ и пройденной за 6 мин дистанции при применении авалглюкозидазы альфа и алглюкозидазы альфа

Опубликованы ли результаты сравнительных исследований?

Муружева З.М. Интернализация алглюкозидазы альфа и ее транспорт в лизосомы опосредуются рецепторами маннозо-6-фосфата, которые находятся на поверхности клеток. По сравнению с алглюкозидазой альфа новая форма рекомбинантной кислой α -глюкозидазы содержит большее количество бис-маннозо-6-фосфата (примерно в 15 раз), что обеспечивает лучшее проникновение препарата в клетки-мишени за счет увеличения его сродства к рецепторам. В доклинических исследованиях авалглюкозидаза альфа вызывала более значительное увеличение клиренса гликогена из клеток сердца, дыхательных и скелетных мышц и более выраженное улучшение двигательной функции по сравнению с алглюкозидазой альфа в эквивалентной дозе [33]. В 2021 году были опубликованы результаты двойного слепого, рандомизированного клинического исследования COMET, в котором эффективность алглюкозидазы альфа и авалглюкозидазы альфа сравнивали у 100 ранее нелеченных пациентов с поздней формой болезни Помпе (средний возраст $48,1 \pm 14,2$ лет, диапазон от 16 до 78 лет) [34]. Целью исследования было доказать, что

авалглюкозидаза альфа по влиянию на ФЖЕЛ по крайней мере не уступает алглюкозидазе альфа. Вторичным показателем эффективности служили изменения пройденной за 6 минут дистанции. Лечение авалглюкозидазой альфа через 49 недель привело к увеличению ФЖЕЛ в среднем на $2,89 \pm 0,88\%$, алглюкозидазой альфа – на $0,46 \pm 0,93\%$. При статическом анализе динамики этого показателя было установлено, что новый препарат по эффективности не уступает алглюкозидазе альфа, хотя преимущество авалглюкозидазы при статистическом анализе подтверждено не было (разница не достигла статистической значимости; $p=0,063$). Тем не менее, лечение авалглюкозидазой альфа привело к более значительному увеличению пройденной за 6 минут дистанции по сравнению с алглюкозидазой альфа – на $32,21 \pm 9,93$ и $2,19 \pm 10,40$ м, соответственно, а также силы в мышцах верхних и нижних конечностей (рис. 2). Все 5 случаев досрочного прекращения ФЗТ (в том числе 4 из-за нежелательных явлений) наблюдались в группе алглюкозидазы альфа.

Таким образом, результаты этого исследования показали, что длительная ФЗТ авалглюкозидазой альфа у пациентов с поздней формой болезни Помпе вызывает более выраженное улучшение функции легких, переносимости физической нагрузки и силы мышц, чем лечение алглюкозидазой альфа. Кроме того, новый препарат имел преимущества по профилю безопасности. В связи с этим мы планируем перевести нашего пациента на лечение авалглюкозидазой альфа, что может привести к улучшению результатов ФЗТ.

Моисеев С.В. Болезнь Помпе – это редкая наследственная лизосомная болезнь накопления, которая встречается не только у детей, но и взрослых. Основные проявления болезни Помпе с поздним началом – медленно нарастающая слабость в проксимальных мышцах нижних и верхних конечностей и туловища, сопровождающаяся умеренным повышением активности креатинкиназы и других мышечных ферментов, и дыхательная недостаточность. Выраженная гипертрофия левого желудочка наблюдается при инфантильной форме заболевания, развивающейся в первые месяцы после рождения, но практически не встречается при болезни Помпе с поздним началом. Учитывая неспецифичность проявлений болезни Помпе и доступность патогенетической терапии рекомбинантными препаратами кислой α -глюкозидазы, которая более эффективна на ранних стадиях заболеваний, целесообразно шире проводить скрининг на болезнь Помпе среди пациентов с проксимальной миопатией неясного происхождения путем определения активности кислой α -глюкозидазы и молекулярно-генетического исследования.

Конфликт интересов: нет.

1. van der Ploeg AT, Reuser AJ. Pompe's disease. *Lancet*. 2008;372(9646):1342–53.
2. Stevens D, Milani-Nejad S, Mozaffar T. Pompe disease: a clinical, diagnostic, and therapeutic overview. *Curr Treat Options Neurol* 2022;24(11):573–88.
3. Lim JA, Li L, Raben N. Pompe disease: from pathophysiology to therapy and back again. *Front Aging Neurosci* 2014;6:177.
4. Никитин С.С., Ковальчук М.О., Захарова Е.Ю., Цвилева В.В. Болезнь Помпе с поздним началом: первое клиническое описание в России. *Нервно-мышечные болезни* 2014;(1):62–8 [Nikitin SS, Kovalchuk MO,

- Zaharova EU, Tsivileva VV. Late-onset Pompe disease: first clinical description in Russia. *Neuromuscular Diseases* 2014;(1):62-8 (In Russ.).
5. Aulsems MG, Verbiest J, Hermans MP, et al. Frequency of glycogen storage disease type II in The Netherlands: implications for diagnosis and genetic counselling. *Eur J Hum Genet* 1999;7(6):713-6.
 6. Martiniuk F, Chen A, Mack A, et al. Carrier frequency for glycogen storage disease type II in New York and estimates of affected individuals born with the disease. *Am J Med Genet* 1998;79(1):69-72.
 7. Tang H, Feuchtbaum L, Sciortino S, et al. The first year experience of newborn screening for Pompe disease in California. *Int J Neonatal Screen* 2020;6(1):9.
 8. Burton BK, Charrow J, Hoganson GE, et al. Newborn screening for Pompe disease in Illinois: experience with 684,290 infants. *Int J Neonatal Screen* 2020;6(1):4.
 9. Ficcioglu C, Ahrens-Nicklas RC, Barch J, et al. Newborn screening for Pompe disease: Pennsylvania experience. *Int J Neonatal Screen* 2020;6(4):89.
 10. Klug TL, Swartz LB, Washburn J, et al. Lessons learned from Pompe disease newborn screening and follow-up. *Int J Neonatal Screen* 2020;6(1):11.
 11. Gragnaniello V, Pijnappel PWMM, et al. Newborn screening for Pompe disease in Italy: Long-term results and future challenges. *Mol Genet Metab Rep* 2022;33:100929.
 12. Rodolico C, Bonanno C, Pugliese A, et al. Endocrine myopathies: clinical and histopathological features of the major forms. *Acta Myol* 2020;39(3):130-5.
 13. Mastaglia FL. The changing spectrum of drug-induced myopathies. *Acta Myol* 2020;39:283-8.
 14. Lundberg IE, Fujimoto M, Vencovsky J, et al. Idiopathic inflammatory myopathies. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7(1):86.
 15. Зыкова А.С., Новиков П.И., Моисеев С.В. Дерматомиозит взрослых: новые критерии диагностики и перспективы терапии. *Клин фармакол тер* 2017;26(2):83-92 [Zykova A, Novikov P, Moiseev S. Adult-onset dermatomyositis: new classification criteria and modern treatment. *Clin Pharmacol Ther* 2017;26(2):83-92 (In Russ.)].
 16. Erdem Ozdamar S, Koc AF, Durmus Tekce H, et al. Expert opinion on the diagnostic odyssey and management of late-onset Pompe disease: a neurologist's perspective. *Front Neurol* 2023;14:1095134.
 17. Савостьянов К.В., Никитин С.С., Карпачева К.Е. Лабораторные исследования и болезнь Помпе: от подозрения до мониторинга терапии. *Нервно-мышечные болезни* 2016;6(1):54-62 [Savost'yanov KV, Nikitin SS, Karpacheva KE. Laboratory studies and Pompe disease: from suspicion to therapy monitoring. *Neuromuscular diseases* 2016;6(1):54-62 (In Russ.)].
 18. Шпилюкова Ю.А., Иллариошкин С.Н. Спинальная мышечная атрофия у взрослых: проблемы ранней диагностики. *Нервно-мышечные болезни* 2022;12(4):37-45. Shpiluykova YuA, Illarioshkin SN. Adult spinal muscular atrophy: problems of early diagnosis. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2022;12(4):37-45. (In Russ.)].
 19. Китаева В.Е., Котов А.С., Бунак М.С. Прогрессирующие мышечные дистрофии. *Российский неврологический журнал* 2021;26(2):43-57 [Kitaeva VE, Kotov AS, Bunak MS. Progressive muscular dystrophies. *Russian Neurological Journal = Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal* 2021;26(2):43-57 (In Russ.)].
 20. Bouchard C, Tremblay JP. Limb-girdle muscular dystrophies classification and therapies. *J Clin Med* 2023;12(14):4769.
 21. Wencel M, Shaibani A, Goyal NA, et al. Investigating late-onset Pompe prevalence in neuromuscular medicine academic practices: The IPaNeMA Study. *Neuro Genet* 2021;7(6):e623.
 22. Musumeci O, la Marca G, Spada M, et al. LOPED study: looking for an early diagnosis in a late-onset Pompe disease high-risk population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87(1):5-11.
 23. Jastrzębska A, Potulska-Chromik A, Łusakowska A, et al. Screening for late-onset Pompe disease in Poland. *Acta Neurol Scand* 2019;140(4):239-43.
 24. Lukacs Z, Nieves Cobos P, et al. Prevalence of Pompe disease in 3,076 patients with hyperCKemia and limb-girdle muscular weakness. *Neurology* 2016;87(3):295-8.
 25. Nallamilli BRR, Chakravorty S, Kesari A, et al. Genetic landscape and novel disease mechanisms from a large LGMD cohort of 4656 patients. *Ann Clin Transl Neurol* 2018;5(12):1574-87.
 26. Van Kooten HA, Roelen CHA, Brusse E, et al. Cardiovascular disease in non-classic Pompe disease: A systematic review. *Neuromuscul Disord* 2021;31(2):79-90.
 27. Van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med* 2010;362 (15):1396-406.
 28. Wokke JH, Escolar DM, Pestronk A, et al. Clinical features of late-onset Pompe disease: a prospective cohort study. *Muscle Nerve* 2008;38:1236-45.
 29. Van der Beek NA, Hagemans ML, Reuser AJ, et al. Rate of disease progression during long-term follow-up of patients with late-onset Pompe disease. *Neuromuscul Disord* 2009;19:113-7.
 30. Harlaar L, Hogrel JY, Perniconi B, et al. Large variation in effects during 10 years of enzyme therapy in adults with Pompe disease. *Neurology* 2019;93:e1756-67.
 31. Kuperus E, Kruijshaar ME, Wens SCA, et al. Long-term benefit of enzyme replacement therapy in Pompe disease: a 5-year prospective study. *Neurology* 2017;89(23):2365-73.
 32. Güngör D, Kruijshaar ME, Plug I, et al. Impact of enzyme replacement therapy on survival in adults with Pompe disease: results from a prospective international observational study. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:49.
 33. Zhu Y, Jiang JL, Gumlaw NK, et al. Glycoengineered acid alpha-glucosidase with improved efficacy at correcting the metabolic aberrations and motor function deficits in a mouse model of Pompe disease. *Mol Ther* 2009;17:954-63.
 34. Diaz-Manera J, Kishnani PS, Kushlaf H, et al; COMET Investigator Group. Safety and efficacy of avalglucosidase alfa versus alglucosidase alfa in patients with late-onset Pompe disease (COMET): a phase 3, randomised, multicentre trial. *Lancet Neurol* 2021;20(12):1012-26.

Late-onset Pompe disease in adults: clinical manifestations, diagnosis and treatment

Z. Muruzheva^{1,2}, V. Larionova², P. Novikov³, S. Moiseev³

¹Leningrad Region Clinical Hospital, St Petersburg, ²Institute of Experimental Medicine, St Petersburg, ³Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Pompe disease is a rare inherited lysosomal storage disease characterized by accumulation of glycogen in muscular cells due to a deficient activity of acid α -glucosidase (GAA), an enzyme which degrades lysosomal glycogen. Late-onset Pompe disease can have onset at any age and sometimes manifests in the elderly. It presents with a predominant proximal muscle weakness (limb girdle phenotype), moderately elevated serum creatine kinase and other muscle enzymes and respiratory dysfunction mainly due to a diaphragmatic weakness. Diagnosis requires low GAA activity in dried blood spots and genetic testing. The authors present the case of late-onset Pompe disease diagnosed in 45-year old male patient and discuss the efficacy of enzyme replacement therapy with recombinant GAA.

Key words. *Late-onset Pompe disease, enzyme replacement therapy, alglucosidase alpha, avalglucosidase alpha.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: Z. Muruzheva. Lunacharskogo av., 45, Sanct Petersburg, 194291, Russia. zamira.muruzheva@mail.ru.

To cite: Muruzheva Z, Larionova V, Novikov P, Moiseev S. Late-onset Pompe disease in adults: clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(3):63-71 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2023-3-63-71.

Роль ритуксимаба в терапии эндокринной офтальмопатии

М.К. Хачатрян¹, К.С. Попова², Х.Д. Набиев³, Д.Д. Гильманова⁴,
Д.О. Федорякина¹, А.Д. Паутова⁵, Ю.Ф. Ашарапова⁴, Е.А. Казак¹,
А.В. Пономаренко⁶, П.Х. Магомедова⁴, А.В. Новикова⁷,
С.В. Родионова⁸, Е.В. Степанов³

¹Ростовский ГМУ, Ростов-на-Дону, ²РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, ³Марийский государственный университет, Йошкар-Ола, ⁴Башкирский ГМУ, Уфа, ⁵Самарский ГМУ, Самара, ⁶Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта, Калининград, ⁷Курский ГМУ, Курск, ⁸Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва

Для корреспонденции:
М.К. Хачатрян. Ростов-на-Дону, 344022, пер. Нахичеванский, 29.
marina.khachatryan.81@list.ru

Для цитирования:
Хачатрян М.К., Попова К.С., Набиев Х.Д. и др. Роль ритуксимаба в терапии эндокринной офтальмопатии. Клиническая фармакология и терапия 2023;32(3):72-80 [Khachatryan M, Popova K, Nabiev K, et al. Rituximab for treatment of endocrine ophthalmopathy. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2023;32(3):72-80 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2023-3-72-80.

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) — угрожающее зрению и обезображивающее экстра-тиреоидное проявление болезни Грейвса, которое часто ухудшает качество жизни пациентов, вызывая тяжелые социальные и психологические последствия. Внутривенные глюкокортикостероиды остаются основой лечения ЭОП, однако их эффективность часто неудовлетворительная, а частота рецидивов высокая. Ритуксимаб (РТМ) представляет собой химерное моноклональное антитело, направленное против CD20 — поверхностного антигена на мембране В-клеток. Результаты клинических исследований РТМ у пациентов с ЭОП оказались обещающими, а его применение считают возможным вариантом терапии второй линии у пациентов, не ответивших на другие вмешательства, или при рецидиве заболевания. В настоящем обзоре обобщены доступные данные литературы по этой теме, включая два крупных рандомизированных контролируемых исследования. Обсуждаются потенциальные преимущества и ограничения терапии РТМ.

Ключевые слова. Эндокринная офтальмопатия, ритуксимаб, клинические исследования, гл.кортикостероиды, болезнь Грейвса.

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) представляет собой аутоиммунное воспалительное поражение ретрокулярной ткани, развивающееся у пациентов с аутоиммунным заболеванием щитовидной железы. ЭОП чаще всего встречается при

гипертиреозе, но может наблюдаться и у эутиреоидных пациентов, опережая установление диагноза аутоиммунного заболевания щитовидной железы на месяцы или даже годы. С другой стороны, иногда ЭОП развивается через много лет после аутоиммунного заболевания щитовидной железы [1]. По данным магнитно-резонансной томографии, частота ЭОП у пациентов с болезнью Грейвса достигает 70% [2]. Заболеваемость ЭОП у женщин и мужчин составляет 16,0 и 2,9 на 100 000 населения, соответственно [2-4].

Симптомы ЭОП включают в себя обильное слезотечение, ощущение инородного тела, светобоязнь и/или боль в глазах в покое и при фокусировании. Могут наблюдаться диплопия, размытость и нарушение цветоощущения. При осмотре обычно определяются отек или покраснение век и конъюнктивы, а также экзофтальм [5]. Тяжесть симптомов определяет прогноз и выбор метода лечения.

Естественное течение болезни включает в себя активную фазу, когда воспалительный процесс прогрессирует (до 24 мес), фазу плато, когда воспаление сохраняется, но не нарастает, и, наконец, неактивную фазу [6]. Отечественные авторы выделяют три формы ЭОП: тиреотоксический экзофтальм, отечный экзофтальм и эндокринную миопатию [7]. ЭОП также разделяют на три стадии по степени компенсации патологического процесса: компенсация, субкомпенсация и декомпенсация. Это разделение соответствует тяжести заболевания (выраженности

симптомов) и не дает представления об активности процесса.

Выделяют несколько факторов риска тяжелого течения заболевания, в том числе мужской пол, курение, дисфункцию щитовидной железы, лечение радиоактивным йодом, высокие уровни антител к рецептору тиреотропного гормона (рТТГ), гиперхолестеринемия. Также изучались возможные генетические факторы риска, однако на сегодняшний день результаты этих исследований оказались неубедительными [8].

Считается, что при ЭОП воспаление в орбите происходит в основном за счет стимулирующего влияния антител к рТТГ, которые секретируются В-клетками, инфильтрирующими щитовидную железу. Как следствие, фибробласты периорбитальной ткани вызывают продукцию компонентов внеклеточного матрикса и провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ)-6, ИЛ-12 и ИЛ-17 [9,10]. К специфическим хемокинам, которые также участвуют в патогенезе ЭОП, относятся лиганды CXCL9, CXCL10, CXCL11 и их рецептор CXCR3. Действие этих цитокинов опосредуется интерфероном- γ и фактором некроза опухоли- α , которые стимулируют фолликулярные клетки щитовидной железы и принимают участие в опосредованном Т-хелперами 1 (Th1) иммунном ответе [11,12]. Повышение уровня хемокинов Th1 в сыворотке наблюдается в активную фазу ЭОП, особенно на ранних стадиях заболевания, а также при болезни Грейвса, но не при токсическом узловом зобе [11,13-15]. Сообщалось, что метимазол снижает концентрацию CXCL10, а также титр антител к рТТГ [14,16].

В течение очень долгого времени основой лечения ЭОП было внутривенное введение глюкокортикостероидов (ГКС), за которым часто следовали костная декомпрессия орбиты или коррекция положения глаза в орбите (при вторичном косоглазии) и век (при ретракции). Лишь недавно Европейская группа по изучению офтальмопатии Грейвса (EUGOGO) в обновленных рекомендациях предложила добавлять мофетил микофенолат к внутривенным ГКС в качестве терапии первой линии в активную фазу ЭОП средней и тяжелой степени, учитывая положительное влияние препарата на исход заболевания и частоту рецидивов, установленное в двух крупных рандомизированных исследованиях [17-19].

С учетом сложного патогенеза заболевания в случае плохого ответа на внутривенные ГКС или рецидива обсуждается возможность применения в качестве препаратов второй линии антипролиферативных агентов, таких как азатиоприн и циклоспорин, и генноинженерных биологических препаратов, в том числе тоцилизумаба (гуманизованного моноклонального антитела против рецептора ИЛ-6) и ритуксимаба (РТМ; химерного моноклонального антитела против поверхностного антигена на В-клетках) [17]. Высказано предположение, что большую роль в патогенезе ЭОП играет взаимодействие между рТТГ, активируемым антителами к рТТГ, и рецептором инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-

1), сверхэкспрессируемым в орбитальной соединительной ткани [20,21]. Результаты клинических исследований показали эффективность и безопасность тепротумаба – моноклонального антитела против рецепторов ИФР-1 в лечении умеренной и тяжелой ЭОП [22-24]. У части пациентов могут быть эффективными второй курс внутривенных ГКС или радиотерапия в сочетании с внутривенными или пероральными ГКС, хотя польза этих подходов убедительно не доказана.

Ритуксимаб при эндокринной офтальмопатии

РТМ – это химерное моноклональное антитело, имеющее вариабельный мышинный и константный человеческий регион, специфически взаимодействующее с антигеном CD20 на В-лимфоцитах и инициирующее иммунологические реакции, которые опосредуют лизис В-клеток [25]. РТМ вызывает истощение В-лимфоцитов за счет различных механизмов, включая антителозависимую и комплементзависимую цитотоксичность, регуляцию внутриклеточной концентрации несвязанного кальция и апоптоз [26]. Первоначально препарат применяли для лечения CD20+ В-клеточных лимфом, однако сегодня его используют и при различных аутоиммунных заболеваниях, например, системной красной волчанке, АНЦА-ассоциированных васкулитах и ревматоидном артрите [27,28].

Характеристика клинических исследований ритуксимаба при ЭОП представлена в табл. 1.

В 2003 г. Н. Hasselbalch отметил возможность использования РТМ для лечения активной ЭОП средней и тяжелой степени на основании накапливающихся данных о его эффективности при различных аутоиммунных заболеваниях и потенциальной роли В-клеток в их патогенезе [29]. В 2006 году L. Bartalena и M. Tanda высказали мнение о том, что среди многих новых агентов РТМ является перспективной молекулой, заслуживающей дальнейшего изучения [30], учитывая два случая успешного его применения для лечения ЭОП [31]. В 2013 году M. Salvi и соавт. в обзоре литературы указали на роль В-клеток в патогенезе аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, особенно на способность В-клеток активировать CD4+ Т-клетки и их регулируемую функцию в отношении иммунного ответа человека посредством изменения продукции цитокинов (например, ИЛ-10, ИЛ-4, ИЛ-6, лимфотоксина- α , трансформирующего фактора роста- β и интерферона- γ) [32]. По мнению авторов, сохранение антител к рТТГ или тиреостимулирующих антител (ТСАТ) после лечения обусловлено тем, что CD20 не экспрессируется на долгоживущих плазматических клетках, продуцирующих антитела и находящихся в костном мозге.

Были также обобщены результаты лечения ЭОП с помощью РТМ у 43 пациентов. Препарат в основном вводили дважды в дозе 1 г с двухнедельным интервалом, реже – в меньших дозах (500 мг дважды с интервалом в

ТАБЛИЦА 1. Характеристики клинических исследований ритуксимаба при терапии эндокринной офтальмопатии

| Ссылка | Дизайн | Препараты | Доза | N | CAS | | Ремиссия через 24 нед |
|-----------------------------------|-----------------|-----------|---------------------------|----|-------------|---------------|-----------------------|
| | | | | | Исходно | 24 нед | |
| Salvi M. и соавт. (2015) [44] | Проспективное | РТМ | 2 × 1000 мг | 15 | 4,4±0,7 | 0,6±3,0 | 100% |
| | | ГКС | 7,5 г | 16 | 4,7±0,7 | 2,3±0,5 | 68,7% |
| Stan M. и соавт. (2015) [45] | Проспективное | РТМ | 2 × 1000 мг | 13 | 4,9±1,0 | 3,7±1,9 | 4/13 |
| | | Плацебо | - | 12 | 5,3±1,0 | 3,8±1,4 | 2/12 |
| Karasek D. и соавт. (2017) [36] | Проспективное | РТМ | 1 × 100 мг | 10 | 3,6±0,9 | 0,8±0,4 | 100% |
| Eid L. и соавт. (2020) [51] | Ретроспективное | РТМ | 2 × 1000 мг | 15 | 4 (3,0-4,0) | 3,0 (2,0-3,0) | 50% |
| Deltour J. и соавт. (2020) [52] | Ретроспективное | РТМ | 2 × 1000 мг | 32 | 3,29±1,16 | 1,59±1,12 | 20/31 |
| Benedjai A. и соавт. (2020) [53] | Ретроспективное | ТЦЛ | 8 мг/кг 0, 4, 8, и 12 нед | 7 | 5,0±0,5 | 1,2±0,9 | - |
| | | РТМ | 2 × 1000 мг | 14 | 4,0±1,2 | 1,9±1,7 | - |
| Vannucchi G. и соавт. (2021) [54] | Проспективное | РТМ | 1 × 100 мг | 17 | 4,56±0,96 | 1,25±1,14 | 100% |

Примечание: РТМ – ритуксимаб, CAS – clinical activity score, N – количество пациентов, ТЦЛ – тоцилизумаб

2 недели или однократно 100 мг). В целом клиническое улучшение было достигнуто у 91% пациентов, а средний балл по шкале клинической активности CAS (Clinical Activity Score) через 16 недель снизился с 4,9 до 2,2 баллов. Кроме того, лечение РТМ в большинстве случаев вызывало улучшение показателей экзофтальмометрии по Гертелю, остроты зрения и подвижности глазных мышц. У нескольких пациентов наблюдалось прогрессирование заболевания с развитием дистироидной оптической нейропатии (ДОН). Побочные эффекты отмечались у 13% пациентов, но большинство из них были незначительными и преходящими. Один случай смерти от инфаркта миокарда не был связан с лечением РТМ.

Исследования, проведенные в последующие годы, изменили представления о патогенезе ЭОП. Установлено, что важную роль в развитии заболевания играет сверхэкспрессия антител к рТТГ в периорбитальной ткани [33,34]. Имеются данные о корреляции между титрами антител к рТТГ и клинической активностью, а также тяжестью заболевания, хотя не все исследования подтверждают этот факт [35]. D. Karasek и соавт. наблюдали значительное снижение титров антител к рТТГ на фоне терапии РТМ, однако данный эффект не отражался на клинической активности и тяжести ЭОП [36]. Во многих исследованиях также было отмечено снижение титров антител к рТТГ после инфузии РТМ [37-40], однако в некоторых исследованиях они не изменились [41-43]. D. El Fassi и соавт. выявили значительное снижение стимулирующей активности антител к рТТГ (на 66±22%) при лечении РТМ и метимазолом в течение 21 дня, в то время как у пациентов, принимавших только метимазол, она недостоверно увеличилась в среднем на 33%. Титр антител к рТТГ снизился примерно на 15% в обеих группах [44]. G. Vannucchi и соавт. не выявили корреляции между изменениями титров ТСАТ и антител к рТТГ при лечении РТМ [42]. По данным недавно проведенного метаанализа 152 пациентов с ЭОП, принимавших участие в 12 исследованиях, лечение РТМ не оказывало влияния на титры антител к рТТГ через 1 мес, хотя через 6 и 12 мес было выявлено их статистически

значимое снижение [43].

Принимая во внимание противоречивые данные об изменениях титров антител к рТТГ и их связи с клинической активностью и тяжестью заболевания, можно предположить, что снижение титров антител скорее отражает естественное течение заболевания, а терапия РТМ не влияет на их продукцию.

Высказано предположение, что благоприятные эффекты РТМ могут быть следствием ингибирования продукции некоторых цитокинов, в основном ИЛ-6 или его растворимого рецептора. Концентрации данных молекул повышены в сыворотке пациентов с активной фазой ЭОП независимо от функции щитовидной железы или проводимой терапии, а после истощения В-клеток не наблюдалось значимого снижения концентрации ИЛ-6 или его рецептора несмотря на клиническое улучшение [44]. У пациентов, получавших ГКС, концентрации этих веществ также существенно не изменились [42].

Полученные данные свидетельствуют о том, что положительное влияние РТМ на воспалительный процесс при ЭОП не опосредовано изменениями гуморального иммунитета, в частности содержания провоспалительных цитокинов. Считается, что ключевую роль в патогенезе ЭОП играет способность В-клеток к презентации антигена и активации хелперных CD4+ Т-клеток, однако этот механизм до конца не изучен [36].

В американском рандомизированном контролируемом исследовании M. Stan и соавт. сравнивали РТМ в дозе 1 г дважды (n=12) и плацебо (n=13) у 25 пациентов с ЭОП [45]. Две группы были сходными по среднему возрасту, полу, статусу курения, предшествующему лечению ГКС, титрам антител к рТТГ, баллам CAS и продолжительности заболевания. Через 24 недели снижение CAS, которое было первичным критерием эффективности, было сопоставимым в группах РТМ и плацебо. Через 52 недели РТМ также не имел преимуществ перед плацебо по этому показателю. Степень изменения экзофтальма существенно не отличалась между группами. У 2 пациентов, получавших РТМ, наблюдали развитие ДОН. Доля пациентов, которым потребовалось оперативное вмешательство, составила

45% в группе РТМ и 56% в группе плацебо.

В итальянском рандомизированном клиническом исследовании М. Salvi и соавт. сравнили эффективность РТМ и внутривенной пульс-терапии метилпреднизолоном у пациентов с активной ЭОП умеренной или тяжелой степени [38]. Пятнадцать пациентов получили две инфузии РТМ по 1 г с интервалом в 2 недели, а 16 пациентов – терапию внутривенным ГКС по стандартной схеме EUGOGO. В группе РТМ было выявлено увеличение частоты ремиссии ЭОП через 24 недели по сравнению с группой сравнения (100% и 69%, соответственно), а также снижение частоты рецидивов через 52 и 76 недель. Увеличение выраженности экзофтальма (>2 мм) отмечено у 3 и 2 пациентов, получавших РТМ и внутривенный ГКС, соответственно. Оперативное вмешательство после 76 недель наблюдения в группе РТМ требовалось реже, чем в группе сравнения (33% и 75%, соответственно) [46].

Противоречивые результаты двух рандомизированных контролируемых исследований могут быть следствием различий между ними [47]. В итальянском исследовании большинство пациентов были женщинами, тогда как в американском исследовании была выше доля мужчин. Средний возраст пациентов был заметно ниже в итальянском исследовании (51,9 против 57,6 лет), что могло предрасполагать к благоприятному клиническому исходу [48]. Другим фактором, который может улучшить ответ на лечение, является более короткая продолжительность заболевания [49]. У пациентов, включенных в американское исследование, она была почти в три раза больше, чем в итальянском. Кроме того, в итальянском исследовании средний титр антител к рТТГ в группе РТМ был значительно ниже, чем у больных, получавших этот препарат в американском исследовании (10,7±9,1 и 28,1±23,4 МЕ/л, соответственно). В то же время в итальянском исследовании была выше доля курильщиков, хотя влияние курения на эффективность лечения РТМ у пациентов с ЭОП не изучено [50].

За последние несколько лет были опубликованы еще несколько клинических исследований РТМ у пациентов с активной ЭОП, хотя все они были небольшими, неконтролируемыми и одноцентровыми, что необходимо учитывать при интерпретации полученных данных.

D. Karasek и соавт. применяли РТМ в дозе 100 мг однократно у 10 пациентов (8 женщин и 2 мужчин в возрасте в среднем 49,3±13,4 лет с активной тяжелой или средне-тяжелой ЭОП (средняя продолжительность заболевания 8,9±5,7 мес) [36]. У всех пациентов определялся эутиреоз (тотальная тиреоидэктомия у 6 и лечение радиоактивным йодом у 3). Четверо пациентов были резистентными к ГКС (постоянная активность ЭОП несмотря на внутривенное введение препаратов этой группы), у 3 – развился рецидив ЭОП после предшествующего лечения ГКС, а у 3 – имелись противопоказания к внутривенным ГКС. Активность заболевания, которую оценивали с помощью CAS, значительно снизилась с 3,6±0,9 до 2,0±0,8 через 1 мес и до 0,8±0,4

через 6 мес ($p<0,01$). Через 6 мес у всех пациентов была достигнута ремиссия заболевания, однако у одного пациента в последующем наблюдался рецидив, который мог быть связан с возобновлением курения. Экзофтальм уменьшился с 22,3±1,6 до 21,1±1,8 мм через 12 мес ($p<0,05$). Кроме того, было отмечено снижение титра антител к рТТГ. Истощение CD19+ и CD20+ В-клеток положительно коррелировало со снижением CAS через 6 и 12 мес. У 2 пациентов, резистентных к ГКС, развилась ДОН, потребовавшая проведения орбитальной декомпрессии. В период наблюдения одному пациенту была выполнена плановая декомпрессия по поводу экзофтальма, сопровождавшегося периодическим спонтанным подвывихом глазного яблока. Других нежелательных явлений не наблюдали.

В 2020 году L. Eid и соавт. опубликовали результаты ретроспективного исследования у 14 пациентов (11 из которых были резистентными к внутривенным ГКС) в возрасте в среднем 60 лет (от 55 до 69), получавших РТМ по поводу активной ЭОП средней или тяжелой степени [51]. РТМ вводили внутривенно по 1 г дважды с интервалом в 2 недели. Почти все пациенты получали внутривенные ГКС до начала исследования. В большинстве случаев использовались и другие методы лечения, такие как лучевая терапия, тиреоидэктомия, введение радиоактивного йода, орбитальная декомпрессия или коррекция положения век. Исходно медиана CAS составила 4 балла (от 3 до 4,5), а медиана продолжительности ЭОП – 26 мес (от 14 до 48). Один пациент был курильщиком, а 9 – ранее бросили курить. CAS снизился по крайней мере на 2 балла у 14% пациентов на 12-й неделе и у 36% на 24-й неделе, а частота ремиссии заболевания (CAS<3) в те же сроки составила 29% и 50%, соответственно. Выраженность экзофтальма на 24-й неделе уменьшилась у 3 из 9 пациентов. Уровни антител к рТТГ не изменились. У 60% пациентов отмечались побочные эффекты, которые чаще всего возникали во время первой инфузии и были легкими и преходящими. У одного пациента развилось обострение артрита и головные боли, что потребовало отмены РТМ. Случаев ДОН не наблюдали. Между 6 и 12 мес рецидив развился у 42% из 12 пациентов.

Таким образом, эффективность РТМ в этом исследовании была ниже, чем в других исследованиях, что могло быть связано с преобладанием мужчин, пожилым возрастом, большой продолжительностью заболевания и низким средним значением CAS.

В 2020 году были опубликованы результаты французского ретроспективного исследования у 40 пациентов с ЭОП, резистентной к терапии внутривенным ГКС, или с рецидивом заболевания после внутривенного введения ГКС [52]. Средний возраст пациентов – 51,2±10,7 года, большинство из них составляли женщины (67%) и курильщики (63%). Средняя продолжительность ЭОП до назначения РТМ – 19,1±27 мес. РТМ вводили дважды по 1 г с интервалом в 2 недели. Один пациент был исключен из исследования из-за тяжелого нежелательного явления (синдрома высвобождения цитокинов).

Восьми пациентам потребовалась декомпрессия зрительного нерва, в том числе у 5 – перед введением РТМ и у 3 – после его введения. Во время терапии только 32% пациентов находились в эутиреоидном состоянии. Критерием ответа считали снижение CAS или улучшение глазодвигательной или зрительной функции при отсутствии ухудшения любого из этих параметров. Через 24 недели на лечение РТМ ответили 65% пациентов. Введение РТМ оказывало благоприятное влияние как на воспалительную активность, так и на зрительную функцию, в то время как глазодвигательная функция улучшилась только в 1 случае. У пациентов, которым проводилась орбитальная декомпрессия, наблюдалось более тяжелое течение заболевания. Нарушения зрения имелись у всех пациентов, а средний CAS был выше. Тем не менее, снижение CAS было отмечено у 7 из 8 пациентов, а улучшение зрительной функции – у 5. Глазодвигательная функция не изменилась. Кроме того, через 24 недели было выявлено снижение титра антител к рТТГ на 63%. В целом переносимость лечения была хорошей. В данном исследовании РТМ применяли в качестве препарата второй линии после неудачного курса лечения внутривенным ГКС. В таких условиях улучшение у 65% пациентов может расцениваться как клинически значимое. Эффективность РТМ была значительно выше у пациентов с более высоким титром антител к рТТГ. Кроме того, была подтверждена отрицательная корреляция между курением и клиническими результатами терапии РТМ.

Во французском ретроспективном исследовании РТМ сравнивали с тоцилизумабом у пациентов с ЭОП, резистентной к внутривенным ГКС, или с рецидивом заболевания [53]. Тоцилизумаб вводили в дозе 8 мг/кг на 0, 4, 8 и 12 неделях, а РТМ – в дозе 100 мг дважды с интервалом в 2 недели. В исследование были включены 7 пациентов, получавших тоцилизумаб, и 14 пациентов, получавших РТМ. Снижение CAS как минимум на 2 балла, которое было первичным показателем эффективности, было достигнуто у всех пациентов, получавших тоцилизумаб, и 9 (64%) из 14 пациентов группы РТМ. По вторичным показателям эффективности (острота зрения, наличие диплопии, хемоз, апертура глаза и частота рецидивов) два препарата статистически значимо не отличались. Уровни антител к рТТГ и выраженность экзофтальма значительно уменьшились в обеих группах, в большей степени при применении тоцилизумаба. По мнению авторов, эффективность двух препаратов сопоставима. Более высокая частота ответа на лечение тоцилизумабом могла быть следствием различий между группами: более высокая доля мужчин, старший возраст и более высокие титры антител к рТТГ в группе РТМ. При этом оба препарата не оказывали существенного влияния на экзофтальм и диплопию.

В 2021 году были опубликованы результаты открытого проспективного исследования у 17 пациентов (болезнь Грейвса у 14 и тиреоидит Хашимото у 3) с ЭОП, которые получали РТМ однократно в дозе 100 мг [54]. Среди пациентов было 14 женщин и 3 мужчин,

средний возраст составил $51,5 \pm 11,6$ лет (от 28 до 72), а средняя длительность заболевания – $4,2 \pm 3,3$ мес (от 0,8 до 10,4). Двенадцать пациентов ранее получали ГКС, в то время как у 5 больных РТМ применяли в качестве первой линии терапии. Через 24 недели CAS снизился с $4,56 \pm 0,96$ до $1,25 \pm 1,14$ ($p=0,001$), а ремиссия заболевания была достигнута более чем >90% пациентов и не зависела от его продолжительности. Тяжесть заболевания (по комбинированной офтальмологической оценке) уменьшилась у 58,3% пациентов. В течение 72 недель рецидивов не зарегистрировали. Двум пациентам потребовалась хирургическая декомпрессия из-за развития ДОН между 12 и 24 неделями наблюдения. У одного пациента развилось серьезное нежелательное явление (синдром высвобождения цитокинов), которое потребовало прекращения инфузии РТМ. В остальных случаях переносимость препарата была хорошей. После завершения 72-недельного периода наблюдения 6 пациентов не нуждались в дополнительном лечении, 5 – была проведена плановая хирургическая декомпрессия, 7 – оперативное лечение по поводу косоглазия, а 2 – коррекция положения век. Через 24 недели было отмечено значительное снижение концентрации антител к рТТГ. Эффективность РТМ, в отличие от других исследований, была несколько выше у пациентов с большей продолжительностью заболевания, хотя во всех случаях она была относительно короткой. Данные о курении авторы не представили.

Профиль безопасности

Наиболее распространенными побочными эффектами РТМ являются инфузионные реакции, вызванные высвобождением провоспалительных цитокинов. По данным R. van Vollenhoven и соавт., у пациентов с ревматоидным артритом частота серьезных инфекций при лечении РТМ не превышала таковую при применении плацебо и метотрексата [55]. При лечении РТМ не было отмечено увеличения риска развития злокачественных новообразований, а также инфаркта миокарда или инсульта по сравнению с таковым во всей популяции больных ревматоидным артритом. Наиболее тревожным побочным эффектом была прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия, которая развивалась редко в основном у пациентов с системной красной волчанкой, ранее получавших другие иммунодепрессанты.

В рассмотренных нами исследованиях большинство побочных эффектов РТМ были легкими и преходящими. Их можно было предотвратить путем премедикации парацетамолом и/или ГКС. Серьезные нежелательные явления встречались значительно реже. Во всех вышеупомянутых исследованиях было зарегистрировано в общей сложности 6 случаев ДОН после лечения РТМ [40,49,58]. M. Salvi и соавт. сообщили о 2 случаях развития синдрома высвобождения цитокинов с временным отеком периорбитальной ткани, что потребовало отмены препарата и дополнительного лечения ГКС [50]. G. Vannucchi и соавт. и J. Deltour и соавт. наблюдали по

одному случаю синдрома высвобождения цитокинов в своих исследованиях [52,54]. М. Stan и соавт. в рандомизированном исследовании зарегистрировали 5 среднетяжелых или тяжелых нежелательных явлений в группе РТМ и только 1 – в группе плацебо.

Риск развития ДОН после введения РТМ является основной проблемой безопасности у пациентов с ЭОП. Предполагается, что внезапное высвобождение цитокинов из разрушенных В-клеток, инфильтрирующих ткани глаза, может сопровождаться внезапным отеком тканей и привести к развитию ДОН [48]. Некоторые авторы считают, что это происходит только при наличии субклинической формы ДОН. Высказано также предположение, что развитие ДОН отражает неэффективность лечения, а не побочное действие РТМ. Эту гипотезу подтверждают результаты рандомизированного клинического исследования М. Salvini и соавт., которые наблюдали один случай ДОН у пациента, получавшего внутривенный ГКС, и ни одного – в группе РТМ [50]. По мнению А. Blandford и соавт., РТМ может быть даже полезен для пациентов с ДОН, но авторы подчеркивают, что необходимы дополнительные исследования этого препарата [56].

Обсуждение

Серьезной проблемой при анализе результатов исследований РТМ у пациентов с ЭОП является отсутствие унифицированных критериев оценки эффективности. Чаще всего для определения активности болезни используют шкалу CAS, которая имеет очевидные ограничения, будучи субъективной и бинарной (т.е. подразумевает ответы на вопросы в формате да/нет) по своему характеру. Почти во исследованиях наблюдалось значительное снижение CAS, хотя степень изменения этого индекса варьировалась в широких пределах. Например, в рандомизированном итальянском исследовании он снизился с $4,4 \pm 0,7$ до $0,6 \pm 3,0$ балла через 24 недели [45], а в исследовании L. Eid и соавт. – с 4 до 3 баллов в течение того же срока [51].

Результаты анализа частоты достижения ремиссии заболевания ($CAS < 3$) при лечении РТМ также оказались неоднозначными. В исследованиях М. Salvini и соавт. [38] и D. Karasek и соавт. [36] она составила 100% через 24 недели, а в исследовании G. Vannucchi и соавт. – более 90% [42]. В то же время в исследовании М. Stan и соавт. ремиссия в конце периода наблюдения была достигнута менее чем у 50% пациентов [45]. В других исследованиях этот показатель занимал промежуточное положение между указанными значениями.

Чтобы оценить тяжесть экзофтальма при ЭОП, необходимо измерять аперттуру век, подвижность глаз, диплопию и некоторые другие параметры. Результаты проведенных исследований трудно сравнивать из-за различных подходов к представлению этих данных. Тем не менее, полученные данные свидетельствуют о том, что РТМ не оказывает существенного влияния на тяжесть заболевания. Почти во всех исследованиях

офтальмологические параметры существенно не изменились.

Недавно в клинических исследованиях у пациентов с ЭОП было предложено использовать офтальмологический индекс, включающий в себя следующие показатели: уменьшение аперттуры век ≥ 2 мм, снижение ≥ 1 балла по пяти пунктам CAS (исключая спонтанную боль или боль, вызванную фокусированием), уменьшение экзофтальма на ≥ 2 мм и увеличение сокращения глазных мышц на $\geq 8^\circ$ [57]. Этот показатель может оказаться полезным в будущих рандомизированных клинических исследованиях.

Частота рецидивов заболевания также отличалась в разных исследованиях РТМ. Некоторые авторы не наблюдали рецидивов ЭОП в течение 52 или 72 недель [36,42,46], в то время как длительность других исследований была короче или частота рецидивов оказалась выше. Например, в исследовании L. Eid и соавт. в течение в среднем 8 мес после введения РТМ рецидив ЭОС развился у 41,7% пациентов [51], а в исследовании А. Blandford и соавт. частота рецидивов составила 28,6% (безрецидивная выживаемость – $18,0 \pm 3,5$ мес) [53]. В исследовании L. Eid и соавт. средний возраст пациентов был значительно больше, чем в других исследованиях [50]. Кроме того, в обоих исследованиях продолжительность заболевания была очень большой (в среднем 26 и 27 мес, соответственно), что также могло способствовать ухудшению результатов лечения.

ЭОП вызывает изменение как внешнего вида пациента, так и зрительных функций и может затруднить поиск работы, привести к ограничениям в различных видах деятельности и отказу от социальной жизни. Даже заболевание, которое расценивается по офтальмологическим критериям как легкое, может резко ухудшить качество жизни пациента. В связи с этим в клинических исследованиях целесообразно оценить качество жизни с помощью стандартизованного опросника [17]. М. Stan и соавт. сообщили об аналогичном улучшении качества жизни в группах РТМ и плацебо [45]. В исследовании М. Salvini и соавт. РТМ вызывал значительное улучшение качества жизни пациентов с ЭОП, в то время как внутривенный ГКС практически не оказывал на него влияния [38]. G. Vannucchi и соавт. в проспективном исследовании малых доз РТМ наблюдали улучшение качества жизни более чем у половины пациентов с ЭОП [42]. Надеемся, что будущие исследования будут в большей степени сосредоточены на проблеме качества жизни пациентов с ЭОП.

При анализе эффективности РТМ необходимо учитывать характеристику пациентов, включенных в исследование. Важное значение имеет их средний возраст, который был выше в исследованиях с худшими результатами лечения. Кроме того, частота ответа на терапию РТМ обычно была выше у женщин. Фактором риска более тяжелого течения ЭОП является курение. Тем не менее, в ретроспективном исследовании Eid и соавт. только 1 из 15 пациентов был курильщиком на момент лечения, хотя степень снижения CAS и частота дости-

жения ремиссии заболевания были одними из самых низких среди проанализированных исследований [51]. В большинстве исследований все или почти все пациенты ранее получали ГКС, а РТМ применяли в качестве препарата второй линии в случае резистентности к ГКС или рецидива после первоначального ответа на лечение. Только в двух рандомизированных клинических исследованиях большинство пациентов ранее не получали внутривенные ГКС.

Первоначально РТМ у пациентов с ЭОП применяли в дозах, которые используются в ревматологии или гематологии, — чаще всего дважды по 1 г с интервалом в две недели. Однако позже М. Salvi и соавт. показали, что даже в дозе 100 мг РТМ вызывает полное истощение периферических В-клеток [46]. Чтобы свести к минимуму риск нежелательных явлений, исследователи начали применять РТМ в более низких дозах, в основном 100 или 500 мг однократно. Такой подход позволяет также сократить затраты на лечение. I. Campri и соавт. сопоставили результаты лечения РТМ в разных дозах у пациентов с ЭОП, принимавших участие в двух открытых проспективных исследованиях и одном рандомизированном исследовании [58]. В целом 40 пациентов получали РТМ в дозах 100 мг или 500 мг однократно или по 1 г дважды с интервалом в 2 недели. По эффективности три режима дозирования РТМ существенно не отличались, хотя в более высоких дозах препарат давал более выраженный эффект при диплопии. По мнению авторов, более высокие дозы РТМ могут иметь преимущество в профилактике фиброза тканей глаза, что может способствовать уменьшению диплопии и потребности в хирургическом вмешательстве.

Можно выделить несколько причин, по которым у части пациентов РТМ может быть предпочтительнее других препаратов второй линии, предложенных EUGOGO. Введение РТМ может модифицировать естественное течение болезни Грейвса, в частности увеличивает долю пациентов, достигающих стабильной ремиссии [59]. Аналогичный эффект может наблюдаться и при ЭОП, хотя благоприятное влияние препарата на течение болезни Грейвса не означает улучшение течения ЭОП. Важное значение для улучшения приверженности к лечению может иметь и простота дозирования РТМ, который вводят однократно, в то время как лечение ГКС предполагает 12 еженедельных внутривенных инфузий. Важно подчеркнуть, что ГКС остаются препаратами первой линии в лечении ЭОП и не могут быть заменены на РТМ на данном этапе.

Заключение

По нашему мнению, РТМ является относительно безопасной альтернативой ГКС в лечении ЭОП, особенно у пациентов, резистентных к внутривенным препаратам этой группы. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что при раннем назначении РТМ может модифицировать естественное течение ЭОП, укорачивая активную фазу и тем самым способствуя ограничению

повреждающего влияния воспалительного процесса в орбите. Хотя РТМ мало влиял на тяжесть заболевания, его эффект на качество жизни нельзя недооценивать. В некоторых случаях на выбор терапии второй линии может повлиять потенциальное воздействие РТМ на течение болезни Грейвса. Однако необходимо учитывать и возможные побочные эффекты РТМ. Особая осторожность при его применении требуется при подозрении на ДОН. Такие пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на протяжении всего лечения. Следует подчеркнуть, что терапия должна проводиться в многопрофильных центрах с доступом к операционной в случае необходимости.

Как и большинство авторов, мы полагаем, что необходимы дальнейшие исследования РТМ у пациентов с ЭОП, прежде чем рекомендовать более широкое его применение при этом заболевании в качестве препарата первой или второй линии. В первую очередь целесообразно изучение потенциальных преимуществ назначения РТМ.

Конфликт интересов: нет.

1. Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2010;362(8):726-38.
2. Hiromatsu Y, Eguchi H, Tani J, et al. Graves' ophthalmopathy: epidemiology and natural history. *Intern Med* 2014;53(5):353-60.
3. Tanda M, Piantanida E, Liparulo L, et al. Prevalence and natural history of Graves' orbitopathy in a large series of patients with newly diagnosed graves' hyperthyroidism seen at a single center. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1443-49.
4. Villalodid MC, Yokoyama N, Izumi M, et al. Untreated Graves' disease patients without clinical ophthalmopathy demonstrate a high frequency of extraocular muscle (EOM) enlargement by magnetic resonance. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(9):2830-3.
5. Soroudi AE, Goldberg RA, McCann JD. Prevalence of asymmetric exophthalmos in Graves orbitopathy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2004;20(3):224-5.
6. Петунина Н.А., Трухина Л.В., Мартиросян Н.С. Эндокринная офтальмопатия: современный взгляд. *Проблемы эндокринологии* 2012;58(6):24-32 [Petunina NA, Trukhina LV, Martirosian NS. Endocrine ophthalmopathy: state-of-the-art approaches. *Problemy Endokrinologii* 2012;58(6):24-32 (In Russ.)].
7. Rundle EF, Wilson CW. Development and course of exophthalmos and ophthalmoplegia in Graves' disease with special reference to the effect of thyroidectomy. *Clin Sci* 1945;5(3-4):177-94.
8. Bartalena L, Piantanida E, Gallo D, et al. Epidemiology, natural history, risk factors, and prevention of Graves' orbitopathy. *Front Endocrinol* 2020;11:615993.
9. Shan SJ, Douglas RS. The pathophysiology of thyroid eye disease. *J Neuroophthalmol* 2014;34(2):177-85.
10. Naik VM, Naik MN, Goldberg RA, et al. Immunopathogenesis of thyroid eye disease: emerging paradigms. *Surv Ophthalmol* 2010;55(3):215-26.
11. Romagnani P, Rotondi M, Lazzeri E, et al. Expression of IP-10/CXCL10 and MIG/CXCL9 in the thyroid and increased levels of IP-10/CXCL10 in the serum of patients with recent-onset Graves' disease. *Am J Pathol* 2002;161(1):195-206.
12. Antonelli A, Fallahi P, Elia G, et al. Graves' disease: Clinical manifestations, immune pathogenesis (cytokines and chemokines) and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2020;34(1):101388.
13. Mysliwiec J, Palyga I, Kosciuszko M, et al. Circulating CXCL9 and CXCL10 as markers of activity of Graves' orbitopathy during treatment with corticosteroids and teleraliotherapy. *Horm Metab Res* 2012;44(13):957-61.
14. Leite AC, Pedro AB, Romaldini JH. Influence of methimazole and radioactive iodine treatment in the serum levels of the chemokine CXCL10 in hyperthyroid patients with Graves' disease. *Horm Metab Res* 2011;43(3):194-9.
15. Antonelli A, Rotondi M, Fallahi P, et al. Iodine-131 given for therapeutic purposes modulates differently interferon-gamma-inducible alpha-chemokine CXCL10 serum levels in patients with active Graves' disease or toxic nodular goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(4):1485-90.
16. Antonelli A, Rotondi M, Fallahi P, et al. Increase of interferon-gamma inducible alpha chemokine CXCL10 but not beta chemokine CCL2 serum levels in chronic autoimmune thyroiditis. *Eur J Endocrinol* 2005;152(2):171-7.
17. Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, et al. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol* 2021;185(4):G43-67.
18. Kahaly GJ, Riedl M, Kьnig J, et al. Mycophenolate plus methylprednisolone ver-

- sus methylprednisolone alone in active, moderate-to-severe Graves' orbitopathy (MINGO): a randomised, observer-masked, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6(4):287-98.
19. Ye X, Bo X, Hu X, et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil in patients with active moderate-to-severe Graves' orbitopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017;86(2):247-55.
 20. Smith TJ, Hegedus L, Douglas RS. Role of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) pathway in the pathogenesis of Graves' orbitopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012;26(3):291-302.
 21. Krieger C, Place R, Bevilacqua C, et al. TSH/IGF-1 receptor cross talk in Graves' Ophthalmopathy Pathogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:2340-7.
 22. Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, et al. Teprotumumab for thyroid-associated ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2017;376(18):1748-61.
 23. Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, et al. Teprotumumab for the treatment of active thyroid eye disease. *N Engl J Med* 2020;382(4):341-52.
 24. Smith TJ. Insulin-like growth factor pathway and the thyroid. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:653627.
 25. Pescovitz MD. Rituximab, an anti-cd20 monoclonal antibody: history and mechanism of action. *Am J Transplant* 2006;6(5 Pt 1):859-66.
 26. Eisenberg R, Looney RJ. The therapeutic potential of anti-CD20 "what do B-cells do?" *Clin Immunol* 2005;117(3):207-13.
 27. Mok CC. Current role of rituximab in systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis* 2015;18(2):154-63.
 28. Tavakolpour S, Alesaeidi S, Darvishi M, et al. A comprehensive review of rituximab therapy in rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol* 2019;38:2977-94.
 29. Hasselbalch HC. B-cell depletion with rituximab-a targeted therapy for Graves' disease and autoimmune thyroiditis. *Immunol Lett* 2003;88(1):85-6.
 30. Bartalena L, Tanda ML. Immunotherapy for Graves' orbitopathy: easy enthusiasm, but let's keep trying. *J Endocrinol Invest* 2006;29(11):1012-6.
 31. Salvi M, Vannucchi G, Campi I, et al. Efficacy of rituximab treatment for thyroid-associated ophthalmopathy as a result of intraorbital B-cell depletion in one patient unresponsive to steroid immunosuppression. *Eur J Endocrinol* 2006;154(4):511-7.
 32. Salvi M, Vannucchi G, Beck-Peccoz P. Potential utility of rituximab for Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(11):4291-9.
 33. Wall JR, Lahooti H. [Pathogenesis of thyroid eye disease - does autoimmunity against the TSH receptor explain all cases?]. *Endokrynol Pol* 2011;62(1):1-7.
 34. Mishra S, Maurya VK, Kumar S, et al. Clinical management and therapeutic strategies for the thyroid-associated ophthalmopathy: current and future perspectives. *Curr Eye Res* 2020;45(11):1325-41.
 35. Jang SY, Shin DY, Lee EJ, et al. Correlation between TSH receptor antibody assays and clinical manifestations of Graves' orbitopathy. *Yonsei Med J* 2013;54(4):1033-9.
 36. Karasek D, Cibickova L, Karhanova M, et al. Clinical and immunological changes in patients with active moderate-to-severe Graves' orbitopathy treated with very low-dose rituximab. *Endokrynol Pol* 2017;68(5):498-504.
 37. El Fassi D, Banga JP, Gilbert JA, et al. Treatment of Graves' disease with rituximab specifically reduces the production of thyroid stimulating autoantibodies. *Clin Immunol* 2009;130(3):252-8.
 38. Salvi M, Vannucchi G, Currilli N, et al. Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with active moderate to severe Graves' orbitopathy: a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(2):422-31.
 39. Mitchell AL, Gan EH, Morris M, et al. The effect of B cell depletion therapy on anti-TSH receptor antibodies and clinical outcome in glucocorticoid-refractory Graves' orbitopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;79(3):437-42.
 40. Khanna D, Chong KK, Afifyan NF, et al. Rituximab treatment of patients with severe, corticosteroid-resistant thyroid-associated ophthalmopathy. *Ophthalmology* 2010;117(1):133-9.
 41. Insull EA, Sipkova Z, David J, et al. Early low-dose rituximab for active thyroid eye disease: An effective and well-tolerated treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2019;91(1):179-86.
 42. Vannucchi G, Campi I, Bonomi M, et al. Rituximab treatment in patients with active Graves' orbitopathy: effects on proinflammatory and humoral immune reactions. *Clin Exp Immunol* 2010;161(3):436-43.
 43. Chen J, Chen G, Sun H. Intravenous rituximab therapy for active Graves' ophthalmopathy: a meta-analysis. *Hormones (Athens)* 2021;20(2):279-86.
 44. Salvi M, Girasole G, Pedrazzoni M, et al. Increased serum concentrations of interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(8):2976-79.
 45. Stan MN, Garrity JA, Carranza Leon BG, et al. Randomized controlled trial of rituximab in patients with Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(2):432-41.
 46. Salvi M, Vannucchi G, Currilli N, et al. Small dose of rituximab for graves orbitopathy: new insights into the mechanism of action. *Arch Ophthalmol* 2012;130(1):122-4.
 47. Stan MN, Salvi M. Management of endocrine disease: Rituximab therapy for Graves' orbitopathy - lessons from randomized control trials. *Eur J Endocrinol* 2017;176(2):R101-9.
 48. Perros P, Crombie AL, Matthews JN, Kendall-Taylor P. Age and gender influence the severity of thyroid-associated ophthalmopathy: a study of 101 patients attending a combined thyroid-eye clinic. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;38:367-72.
 49. Terwee CB, Prummel MF, Gerding MN, et al. Measuring disease activity to predict therapeutic outcome in Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62(2):145-55.
 50. Wiersinga WM. Smoking and thyroid. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;79(2):145-51.
 51. Eid L, Coste-Verdier V, Longueville E, et al. The effects of rituximab on Graves' orbitopathy: A retrospective study of 14 patients. *Eur J Ophthalmol* 2020;30(5):1008-13.
 52. Deltour JB, d'Assigny Flamen M, Ladsous M, et al. Efficacy of rituximab in patients with Graves' orbitopathy: a retrospective multicenter nationwide study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2020;258(9):2013-21.
 53. Bennedjari A, Bouheraoua N, Gatifoss O M, et al. Tocilizumab versus rituximab in patients with moderate to severe steroid-resistant Graves' orbitopathy. *Ocul Immunol Inflamm* 2022;30(2):500-5.
 54. Vannucchi G, Campi I, Covelli D, et al. Efficacy profile and safety of very low-dose rituximab in patients with Graves' orbitopathy. *Thyroid*. 2021;31(5):821-8.
 55. van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham C, et al. Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients. *Ann Rheum Dis* 2013;72(9):1496-502.
 56. Blandford A, Zhang D, Chundury R, Perry J. Dysthyroid optic neuropathy: update on pathogenesis, diagnosis, and management. *Expert Rev Ophthalmol* 2017;12(2):111-21.
 57. Bartalena L, Wiersinga WM. Proposal for standardization of primary and secondary outcomes in patients with active, moderate-to-severe Graves' orbitopathy. *Eur Thyroid J* 2020;9(1):3-16.
 58. Campi I, Vannucchi G, Muller I, et al. Therapy with different dose regimens of rituximab in patients with active moderate-to-severe Graves' orbitopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;12:790246.
 59. Cheetham TD, Cole M, Abinun M, et al. Adjuvant rituximab-exploratory trial in young people with Graves disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107(3):743-54.

Rituximab for treatment of endocrine ophthalmopathy

M. Khachatryan¹, K. Popova², K. Nabiev³, D. Gilmanova⁴, D. Fedoryakina¹, A. Pautova⁵, J. Asharapova⁴, E. Kazak¹, A. Ponomarenko⁶, P. Magomedova⁴, A. Novikova⁷, S. Rodionova⁸, E. Stepanov³

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, ²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, ³Mari State University, Yoshkar-Ola, ⁴Bashkir State Medical University, Ufa, ⁵Samara State Medical University, Samara, ⁶Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, ⁷Kursk State Medical University, Kursk, ⁸Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

Endocrine ophthalmopathy (EOP) is a vision-threatening and disfiguring extrathyroid manifestation of Graves' disease, which often impairs the quality of life of patients and causes severe social and psychological consequences. Currently, intravenous glucocorticosteroids are the first line treatment for EOP. However, their effectiveness in these patients is frequently unsatisfactory, whereas the recurrence rate of EOP is high. Rituximab (RTX) is a chimeric monoclonal antibody directed against CD20, a surface antigen present on B cells. Numerous clinical studies of RTX in patients with EOP have shown promising results. RTX is currently considered an acceptable second-line option in patients who do not respond to previous treatments or present with relapse of the disease. This review summarizes the available data on the efficacy and safety of RTX in EOP patients, including the results of two randomized controlled trials. The potential benefits as well as limitations of RTX therapy are discussed.

Keywords. *Endocrine ophthalmopathy, rituximab, clinical*

studies, glucocorticosteroids, Graves' disease, treatment.

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: M. Khachatryan. Nakhichevsky, 29, Rostov-na-Donu, 344022, Russia. marina.khachatryan.81@list.ru.

To cite: Khachatryan M, Popova K, Nabiev K, et al. Rituximab for treatment of endocrine ophthalmopathy. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(3):72-80 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2023-3-72-80.