



КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ

2023, том 32, номер 4. 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,
НМИЦ 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 клини-
ческой 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 диете-
тологии НМИЦ эндокринологии, Москва

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

5 Нефротический синдром: причины и дифференциальный диагноз (часть 1)

С.В. Моисеев, И.Н. Бобкова, Н.В. Чеботарева, Н.М. Буланов

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

16 Применение данных реальной клинической практики с позиции клинической фармакологии при разработке лекарственных средств

А.С. Колбин, Р.Р. Ниязов, В.В. Калинин, С.В. Глаголев

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

24 Применение тиксагевимаба и цилгавимаба (Эвушелд) для доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами: проспективное исследование

М.А. Литвинова, Н.М. Буланов, П.И. Новиков, Е.Е. Филатова,
А.В. Скворцов, И.С. Климкина, С.В. Моисеев

30 Прогностическое значение различных критериев дефицита железа у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности

Ж.Д. Кобалава, А.А. Лапшин, С.А. Галочкин

36 Оптимальный режим дозирования препарата Ранквилон® для лечения пациентов с тревожными состояниями при неврастении и расстройствах адаптации: клиническое исследование II фазы

О.В. Гончаров, Д.Ч. Мавани, А.А. Ледовских, Л.А. Цукурова, М.М. Гаврик,
И.В. Балабан, А.А. Глобенко, А.В. Капашин, М.А. Пасько

41 Оценка фракционного резерва кровотока при эндоваскулярном лечении пациентов с хроническим коронарным синдромом и многососудистым поражением коронарного русла

Э.Л. Вартамян, Р.С. Поляков, Л.И. Дячук, Д.В. Фетцер, Я.Э. Арутюнова,
Н.А. Каранадзе, М.А. Труханова, Н.А. Миронов, С.Т. Мацкеплишвили

45 **Клиническое значение антител к рецептору фосфолипазы A2 M-типа у пациентов с первичной мембранозной нефропатией**

П.А. Кахсурева, Е.С. Камышова, И.Н. Бобкова,
Е.Ю. Андреева, О.А. Ли

51 **Особенности инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST при неалкогольном стеатозе печени и стеатогепатите**

В.А. Третьякова, О.В. Ермилов, П.К. Алферов

58 **Хроническая почечная недостаточность при болезни Фабри: общая выживаемость при использовании различных методов заместительной почечной терапии**

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

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

64 **Гипофосфатазия у взрослых: как не пропустить редкий диагноз?**

С.В. Моисеев, Н.В. Чеботарева, А.С. Моисеев,
П.И. Новиков, В.И. Шоломова

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

73 **Применение толперизона гидрохлорида пролонгированного высвобождения у пациента с анкилозирующим спондилитом и постковидным синдромом**

И.С. Дыдыкина, Е.М. Агафонова, П.С. Коваленко, М.Э. Иванова

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

77 **Предложения по внедрению в систему ОМС консультации клинического фармаколога**

А.С. Федоренко, А.Т. Бурбелло, Д.А. Сычев, М.В. Покладова

www.clinpharm-journal.ru



**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

5 **Nephrotic syndrome:
ethiological factors and differential diagnosis**

S. Moiseev, I. Bobkova, N. Chebotareva, N. Bulanov

POINT OF VIEW

16 **Use of real-world data for drug development**

A.S. Kolbin, R.R. Niyazov, V.V. Kalinichenko, S.V. Glagolev

ORIGINAL ARTICLES

24 **Tixagevimab/cilgavimab (Evusheld)
for pre-exposure prophylaxis of COVID-19
in patients with ANCA-associated vasculitis:
a prospective study**

M. Litvinova, N. Bulanov, P. Novikov, E. Filatova,
A. Skvortsov, I. Klimkina, S. Moiseev

30 **Prognostic value of various iron deficiency
criteria in patients with decompensated
heart failure**

Zh.D. Kobalava, A.A. Lapshin, S.A. Galochkin

36 **Optimal dosage regimen of Ranquilon®
for patients with anxiety associated with
neurasthenia and adaptation disorders:
phase II clinical trial**

O. Goncharov, D. Mavani, A. Ledovskikh, L. Tsukurova,
M. Gavrik, I. Balaban, A. Globenko, A. Kapashin, M. Pasko

41 **Fractional flow reserve assessment for guiding
the strategy of endovascular treatment of
patients with chronic coronary syndrome and
multivessel coronary artery disease**

E.L. Vartanyan, R.S. Polyakov, L.I. Dyachuk, D.V. Fetzer,
Ya.E. Arutyunova, N.A. Karanadze, M.A. Trukhanova,
N.A. Mironov, S.T. Matskeplishvili

45 **Clinical significance of antibodies to the M-type
phospholipase A2 receptor in patients
with primary membranous nephropathy**

P.A. Kakhsurueva, E.S. Kamyshova, I.N. Bobkova,
E.Y. Andreeva, O.A. Li

51 **Features of myocardial infarction
with ST segment elevation in patients with
non-alcoholic liver steatosis and steatohepatitis**

V.A. Tretyakova, O.V. Ermilov, P.K. Alferov

58 **Chronic renal failure in Fabry disease:
the long-term survival on renal
replacement therapy**

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

CLINICAL CASE DISCUSSION

64 **Hypophosphatasia in adults:
how not to overlook a rare disease?**

S. Moiseev, N. Chebotareva, A. Moiseev,
P. Novikov, V. Sholomova

CASE REPORT

73 **The use of extended-release tolperisone
hydrochloride in a patient with ankylosing
spondylitis and post-Covid syndrome**

I.S. Dydykina, E.M. Agafonova, P.S. Kovalenko, M.E. Ivanova

HEALTH CARE SYSTEM

77 **Implementation of clinical pharmacology
consultation into the obligatory medical
insurance system**

A.S. Fedorenko, A.T. Burbello, D.A. Sychev,
M.V. Pokladova

www.clinpharm-journal.ru

Нефротический синдром: причины и дифференциальный диагноз (часть 1)

С.В. Моисеев, И.Н. Бобкова, Н.В. Чеботарева, Н.М. Буланов

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

Нефротический синдром (НС), характеризующий протеинурией $>3,5$ г/сут и гипоальбуминемией (\pm отеками и дислипидемией) — ведущее проявление заболеваний клубочков почек различной природы, как первичных, так и развивающихся при системных аутоиммунных заболеваниях, сахарном диабете, амилоидозе, моноклональной гаммапатии, злокачественных опухолях, инфекциях и др. Для установления причины НС и выбора тактики лечения основного заболевания у взрослых пациентов обычно необходима биопсия почки. В статье обсуждаются основные причины НС. В следующей части планируется рассмотреть подходы к лечению НС.

Ключевые слова. *Нефротический синдром, подоциты, гломерулонефрит, амилоидоз.*

В 1827 г. английский врач Richard Bright первым обратил внимание на связь протеинурии и отеков с болезнями почек. Однако термин “нефротический синдром” (прилагательное от “нефроза”, ключевым признаком которого считали протеинурию) получил распространение только в 30-40-х гг. прошлого века [1]. Одним из первых этот термин использовал Е.М. Тареев в книге “Анемия брайтиков”, вышедшей в свет в 1929 г. [2]. В статье S. Bradley и C. Tyson, опубликованной в 1948 г. в New England Journal of Medicine, содержится следующее определение НС: “... комбинация выраженных отеков, гипопро-теинемии, гиперхолестеринемии и массивной протеинурии при отсутствии стойкой сердечной недостаточности. ... НС часто развивается при хроническом гломерулонефрите. Другими причинами могут быть амилоидоз

почек, сифилис, интеркапиллярный гломерулосклероз и тромбоз почечной вены” [3]. В 1958 г. L. Berman и G. Schreiner на основании обследования 45 пациентов с различными заболеваниями клубочков почек выделили пороговую протеинурию ($\geq 3,5$ г/сут), необходимую для диагностики НС [4]. Еще одним ключевым признаком НС является гипоальбуминемия, в то время как отеки, гиперлипидемия и липидурия, часто встречающиеся при этом состоянии, не считаются обязательными его проявлениями [1].

НС обусловлен поражением клубочков почек различной природы, которое без лечения часто прогрессирует и приводит к развитию хронической почечной недостаточности. При этом высокая протеинурия сама по себе, т.е. независимо от этиологии, оказывает повреждающее действие на почечные клубочки и вызывает интерстициальный фиброз и атрофию канальцев, в которых происходит реабсорбция альбумина [5]. Опасность тяжелого НС определяется риском не только необратимого ухудшения функции почек, но и развития угрожающих жизни осложнений, таких как гиповолемический криз (за рубежом используют термин “гиповолемический шок”), венозные тромбозы и инфекции.

Центральное звено в развитии протеинурии и НС — повреждение подоцитов, которое наблюдается не только при “истинных подоцитопатиях”, таких как болезнь минимальных изменений (БМИ), фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) и мембранозная нефропатия, но и других формах гломерулонефрита [6]. Признаки повреждения подоцитов включают в себя изменение структуры и апикальное переме-

Для цитирования:
Моисеев С.В., Бобкова И.Н., Чеботарева Н.В., Буланов Н.М. Нефротический синдром: причины и дифференциальный диагноз (часть 1). Клиническая фармакология и терапия 2023; 32(4):5-15 [Moiseev S, Bobkova I, Chebotareva N, Bulanov N. Nephrotic syndrome: ethiological factors and differential diagnosis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2023;32(4):5-15 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2023-4-5-15.

шение межподоцитарной щелевой диафрагмы, реорганизацию актинового цитоскелета подоцитов с развитием эффекта сглаживания ножковых отростков, отслойку подоцитов от гломерулярной базальной мембраны, подоцитирию и уменьшение количества подоцитов в клубочке (подоцитопения). Определение подоцитирии и экскреции с мочой подоцитарных белков (нефрина, подоцина и др.) представляется перспективным для определения тяжести гломерулярного повреждения, оценки риска развития гломерулосклероза и прогнозирования эффективности терапии.

Многие нефропатии, сопровождающиеся высокой протеинурией, имеют аутоиммунное происхождение, поэтому НС часто служит показанием к назначению глюкокортикостероидов и/или иммуносупрессивных препаратов, однако при некоторых заболеваниях почек, например, диабетической нефропатии или АА-амилоидозе, они неэффективны. У взрослых пациентов НС считают одним из главных показаний к биопсии почки, которая необходима для определения варианта поражения почек, его активности и выбора метода лечения [7], хотя при PLA2R-позитивной мембранозной нефропатии, а также при наличии противопоказаний к биопсии почки эксперты KDIGO допускают возможность инициации терапии без гистологического подтверждения диагноза [8].

Причины НС включают в себя первичные заболевания почек (идиопатические формы мембранозной нефропатии, ФСГС, БМИ, реже мембранопротеративного гломерулонефрита, который в большинстве случаев является вторичным, и IgA-нефропатия), диабетическую нефропатию, системные аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка [СКВ], реже криоглобулинемический васкулит, смешанное заболевание соединительной ткани, АНЦА-ассоциированные васкулиты, ревматоидный артрит и очень редко синдром Шегрена и IgG4-ассоциированное заболевание), амилоидоз (АА- и AL-типа, реже АТТН), солидные опухоли и гемобластозы, моноклональную гаммапатию, лекарственные средства (D-пеницилламин, золи золота, литий и др.), инфекции (вирусы гепатита В и С, вирус иммунодефицита человека, малярийный плазмодий, инфекционный эндокардит и др.), генетические формы, которые часто проявляются стероидорезистентным НС.

Морфологические варианты поражения почек, сопровождающегося нефротическим синдромом

Этиология НС в значительной степени зависит от возраста пациента. У детей основной причиной НС считают БМИ, а у взрослых – мембранозную нефропатию и ФСГС, а также поражение почек при сахарном диабете, аутоиммунных и других заболеваниях.

I. Rychlík и соавт. проанализировали результаты биопсий почки, выполненных в Чехии в 1994-2000 гг. у 1574 пациентов (190 детей в возрасте ≤15 лет и 1384 взрослых) с протеинурией нефротического уровня [9]. У детей в двух третях случаях были диагностированы

БМИ (50,5%) и ФСГС (12,5%), в то время как у взрослых этиологические факторы НС были неоднородными и включали в себя IgA-нефропатию (13,1%), мембранозную нефропатию (12,7%), ФСГС (10,3%), БМИ (9,4%), амилоидоз (6,2%), СКВ (5,1%), сахарный диабет (5,1%) и др.

По данным шведского регистра, основными причинами НС у 735 взрослых пациентов, обследованных в 2014-2019 гг., были мембранозная нефропатия (19,0%), БМИ (18,5%) и диабетическая нефропатия (16,5%), реже встречались ФСГС (9,7%), плазматочные дискразии (7,1%), мембранопротеративный гломерулонефрит (5,4%), IgA-нефропатия (4,9%), СКВ (4,5%) и системные васкулиты (1,8%). Вероятность выявления тех или иных заболеваний зависела от наличия других признаков поражения почек. Например, выраженная гематурия сопровождалась увеличением доли в структуре причин НС системных васкулитов, мембранопротеративного гломерулонефрита и IgA-нефропатии (до 9,5%, 14,2% и 13,4%, соответственно) и снижением доли диабетической нефропатии и БМИ (до 5,9% и 9,1%) [10]. Похожие данные были получены в датском исследовании, в котором ведущими причинами НС у 637 взрослых пациентов, обследованных в 2013-2018 гг., были БМИ (20%), мембранозная нефропатия (19%) и протеративные формы гломерулонефрита (19%), более редкими – ФСГС (9%) и диабетическая нефропатия (6%) [11].

В крупном японском регистре были изучены результаты нефробиопсий у 8178 взрослых пациентов с НС [12]. Во всей выборке основными гистологическими диагнозами были мембранозная нефропатия (23,8%), БМИ (20,9%) и диабетическая нефропатия (10,7%), более редкими – волчаночный нефрит (6,5%), IgA-нефропатия (6,0%), ФСГС (5,8%), амилоидоз (3,7%), мембранопротеративный гломерулонефрит (2,1%) и другие варианты поражения почек. У пациентов пожилого возраста (≥65 лет) по сравнению с более молодыми пациентами было отмечено значительное снижение доли БМИ (с 26,6% до 14,2%) и волчаночного нефрита (с 10,5% до 1,8%) и увеличение доли мембранозной нефропатии (с 16,2% до 32,5%) и амилоидоза (с 2,2% до 5,5%), в то время как вклад других заболеваний в развитие НС существенно не зависел от возраста.

Хотя результаты нефробиопсий могут не совсем точно отражать структуру этиологических факторов НС, в крупных национальных исследованиях, проводившихся в разных странах, основными вариантами поражения почек у взрослых пациентов с НС были мембранозная нефропатия и БМИ, а также ФСГС, мембранопротеративный гломерулонефрит и IgA-нефропатия.

Мембранозная нефропатия. Аутоиммунное заболевание, характеризующееся гистопатологической картиной в виде диффузного утолщения гломерулярной базальной мембраны в результате субэпителиальной депозиции иммунных комплексов и комплемента и отложения матрикса, продуцируемого пораженными подоцитами

[13]. Первичная мембранозная нефропатия, являющаяся основной причиной НС у людей старшего возраста (пик заболеваемости в возрасте 40-60 лет), встречается в несколько раз чаще (70-80% случаев) вторичной нефропатии, которая развивается при аутоиммунных заболеваниях (прежде всего СКВ), злокачественных опухолях, инфекциях и под действием лекарственных средств [14]. Примерно у 80% пациентов с первичной мембранозной нефропатией обнаруживают IgG4-антитела к подоцитарному трансмембранному рецептору фосфолипиды A2 M-типа (PLA2R), высокий титр которых ассоциируется с развитием НС, повышенным риском хронической почечной недостаточности и ухудшением ответа на иммуносупрессивную терапию [15]. Кроме того, наличие антител к PLA2R подтверждает диагноз первичной мембранозной нефропатии и позволяет планировать лечение без его гистологической верификации [8]. В настоящее время известно еще около 20 антигенов, которые могут быть причиной иммунного ответа как при первичной, так и вторичной мембранозной нефропатии, в том числе домен тромбоспондина 1 типа, содержащий 7A (THSD7A), экзостозин 1/экзостозин 2 (EXT1/EXT2), невральнй протеин 1, подобный эпидермальному фактору роста (NELL-1), семафорин 3В (SEMA3B), протокадерин 7 (PCDH7), протокадерин FAT1 (FAT1), молекула адгезии нервных клеток 1 (NCAM-1), рецептор трансформирующего фактора роста β (TGFB3), высокотемпературный рекомбинантный белок A1 (HTRA1), контактин-1 (CNTN1), нетрин G1 (NTNG1) [16]. Установлена также генетическая предрасположенность к развитию первичной мембранозной нефропатии, которая в крупном GWAS исследовании ассоциировалась с тремя аллелями HLA, в том числе *DRB1*1501* (у монголоидов), *DQA1*0501* (у европеоидов) и *DRB1*0301* (у представителей обеих рас) [17]. Особенностью НС при первичной мембранозной нефропатии является очень высокий риск венозных тромбоэмболических осложнений (до 37%), которые при этом заболевании развиваются чаще, чем при других вариантах гломерулонефрита [18].

Наличие НС, угрожающего жизни и/или сопровождающегося ухудшением функции почек и высоким титром антител к PLA2R, при первичной мембранозной нефропатии указывает на высокий/очень высокий риск прогрессирующей почечной недостаточности и служит показанием к назначению иммуносупрессивной терапии (ритуксимаб или циклофосфамид + глюкокортикостероиды или ингибитор кальцинейрина + ритуксимаб) в дополнение к нефропротективным средствам [8]. У части пациентов перечисленные средства не позволяют достичь устойчивого ответа, в связи с чем разрабатываются новые направления лечения мембранозной нефропатии, в частности, расширяются возможности анти-В-клеточной терапии с применением новых моноклональных антител – белимумаба (анти-BLyS), обинтузумаба (анти-CD20) и даратумумаба (анти-CD38), комбинированной терапии – иптакоплана (селективного ингибитора фактора В системы компле-

мента), нарсоплимаба (моноклонального антитела к MASP-2 – сериновой протеазе, расщепляющей C2 и C4 компоненты комплемента) и др. [16].

Болезнь минимальных изменений. Основная причина НС у детей, однако БМИ нередко встречается и у взрослых, прежде всего более молодого возраста. При БМИ отсутствуют изменения клубочков при светооптическом исследовании и отложения иммуноглобулинов или фракций комплемента в структурах нефрона, а при электронной микроскопии определяются распластывание ножек (отростков) подоцитов и их микроворсинчатая трансформация [19]. У большинства пациентов БМИ является первичной, реже она обусловлена известными причинами (аутоиммунные заболевания, атопия, лекарственные средства, инфекционные агенты, злокачественные опухоли и др.). Клинически БМИ проявляется быстрым развитием НС, который обычно хорошо поддается лечению глюкокортикостероидами, особенно у детей (стероидчувствительный НС). Тем не менее, у 5–20% пациентов отмечается резистентность к глюкокортикостероидам. В этом случае при повторном исследовании исходного нефробиоптата или при повторной биопсии почки часто обнаруживают ФСГС. Таким образом, некоторые случаи ФСГС могут быть пропущены на ранних стадиях заболевания [20,21].

Важное значение в патогенезе БМИ имеют нарушения иммунитета (как Т-, так и В-клеточного) и генетические факторы [22]. В пользу аутоиммунной теории свидетельствуют результаты исследования Watts и соавт., которые у трети детей и взрослых пациентов с БМИ обнаружили циркулирующие антитела к нефрину – структурному компоненту щелевой диафрагмы [23]. Сходные данные были получены и в нашем исследовании [24]. Обсуждается также роль “факторов проницаемости”, оказывающих повреждающее действие на подоциты, в частности гипосиалинированного ангиопозитинподобного белка 4 (ANGPTL4), гиперэкспрессия которого индуцируется ZHX факторами транскрипции [25].

Лечение БМИ предполагает применение глюкокортикостероидов в высокой дозе, которые позволяют достичь полного или частичного ответа в 80-90% случаев [8]. При неэффективности глюкокортикостероидов, а также в случае развития стероидозависимости или при частом рецидивировании БМИ используют циклофосфамид, ингибитор кальцинейрина, ритуксимаб или микофенолата мофетил.

Фокальный сегментарный гломерулосклероз. Характеризуется фокальным (в отдельных клубочках) и сегментарным (в отдельных капиллярных петлях) склерозом при световой микроскопии и распластыванием ножек подоцитов при электронной микроскопии. При иммунофлуоресцентном исследовании в почках не определяются отложения иммуноглобулинов и комплемента. Эксперты KDIGO предлагают выделять первичный, вторичный и генетически детерминированный ФСГС [8]. Патогенез первичного ФСГС считают сходным с таковым БМИ, в частности обсуждается роль

циркулирующих факторов, вызывающих повреждение подоцитов, в том числе кардиотрофинподобного цитокинового фактора 1 (CLCF-1), фактора, активирующего В-клетки (BAFF), факторов комплемента, гемопексина, растворимого рецептора активатора плазминогена урокиназы (suPAR), антител к нефрину, CD40 и гидролазе убиквитина, Стаf-индуцирующего белка (с-mip), ANGPTL4 [26-29]. В пользу участия таких факторов в патогенезе ФСГС свидетельствуют быстрый его рецидив у трети пациентов, перенесших трансплантацию почки, эффективность плазмафереза в профилактике рецидива ФСГС после трансплантации, увеличение проницаемости мембран клубочков крыс для альбумина после перфузии им плазмы пациентов с ФСГС [26].

Причины вторичного ФСГС включают в себя вирусы (ВИЧ, цитомегаловирус, вирус гепатита С и др.) и лекарственные средства (противовирусные препараты прямого действия, ингибиторы mTOR, ингибиторы кальцинейрина, нестероидные противовоспалительные препараты [НПВП] и др.), а также адаптивную внутриклубочковую гипертензию, которая развивается при абсолютном (например, при гипоплазии почки, рефлюкс-нефропатии, в исходе других заболеваний клубочков) или относительном (при ожирении) снижении числа функционирующих нефронов, но может наблюдаться и при нормальном их количестве (например, при диабетической нефропатии). Кроме того, картина вторичного ФСГС может формироваться в исходе многих иммуновоспалительных заболеваний клубочков, например, системных васкулитов с поражением почек, волчаночного нефрита и др.

У пациентов с первичным ФСГС наблюдается быстрое развитие НС, который нередко сопровождается микрогематурией, артериальной гипертензией и снижением функции почек, в то время как для вторичного ФСГС характерны постепенное нарастание протеинурии при отсутствии других признаков НС (за исключением ФСГС, вызванного лекарствами и вирусами) и прогрессирующее снижение функции почек, а также очаговое распластывание ножек подоцитов при электронной микроскопии (<80%).

Препаратами первой линии в лечении первичного ФСГС остаются глюкокортикостероиды в высокой дозе, хотя эффективность их ниже, чем при БМИ [8]. При наличии противопоказаний к назначению глюкокортикостероидов и стероидорезистентном ФСГС применяют ингибиторы кальцинейрина. При неэффективности препаратов первой и второй линии возможно назначение микофенолата мофетила или ритуксимаба, хотя их эффективность убедительно не доказана [8]. В таких случаях, особенно у пациентов молодого возраста, обосновано молекулярно-генетическое исследование для исключения генетически детерминированного поражения почек, наличие которого позволяет избежать необоснованной иммуносупрессии.

Мембранопролиферативный гломерулонефрит. МПГН — это группа гломерулопатий, имеющих сходные гистологические изменения на светооптическом уровне

(гиперклеточность, эндокапиллярная пролиферация, утолщение/удвоение контура гломерулярной базальной мембраны), но различных по этиологии, патогенезу и иммуноморфологии [30]. В зависимости от результатов иммунофлуоресцентного исследования нефробиоптата выделяют несколько вариантов МПГН [31]. Чаще всего встречается Ig-позитивный вариант (Ig+C3±), обусловленный отложением иммунных комплексов (аутоиммунные заболевания, прежде всего СКВ, вирусы гепатита В и С, инфекционный эндокардит и др.) или моноклональных иммуноглобулинов (моноклональная гаммапатия ренального значения). Реже диагностируют Ig-негативный комплементопосредованный вариант (Ig-C3+ или Ig-C4+), т.н. С3 или С4 гломерулопатии. С3-гломерулопатия обусловлена дисрегуляцией альтернативного пути активации комплемента вследствие мутации генов различных факторов системы комплемента либо образованием аутоантител к регуляторным протеинам (факторы Н, В и др). С4 гломерулопатия связана с избыточной активностью лектинового пути активации комплемента вследствие генетических мутаций или приобретенных антител к С4. Вариант МПГН без отложений иммунных комплексов/иммуноглобулинов и фракций комплемента (Ig-C3-) ассоциирован с различными вариантами хронической тромботической микроангиопатии (ТМА) (атипичный гемолитико-уремический синдром, антифосфолипидный синдром, злокачественная артериальная гипертензия, лекарственная ТМА и др.) [8].

МПГН чаще всего является вторичным, поэтому всем пациентам показано обследование для уточнения причины поражения почек. МПГН обычно проявляется НС, который часто сочетается с гематурией, артериальной гипертензией и нарушением функции почек (острый нефритический синдром, в том числе быстро прогрессирующий).

По данным российского исследования, доля МПГН, преимущественно Ig+C3+, в структуре морфологически подтвержденных гломерулопатий составила 9,3% [32]. Этиология заболевания была установлена в 70% случаев. Основными причинами МПГН были аутоиммунные заболевания, в том числе СКВ и IgA-ассоциированные гломерулопатия/васкулит (34%), инфекционные агенты, прежде всего вирус гепатита С (16%), и моноклональные гаммапатии (9%).

При лечении МПГН известной этиологии необходимо в первую очередь воздействовать на причину поражения почек. Определение тактики лечения при идиопатическом варианте Ig+ МПГН ограничено отсутствием крупных рандомизированных исследований или другой доказательной базы, демонстрирующей эффективность того или иного подхода. Выбор лечения при идиопатическом Ig-позитивном варианте МПГН основан на особенностях клинических проявлений (выраженность дисфункции почек, наличие НС, гломерулярной гематурии, морфологические параметры) [8,30]. При НС и нормальной или незначительно сниженной функции почек могут быть использованы

глюкокортикостероиды, цитостатики или ингибиторы кальцинейрина, а также нефропротективные препараты. Если НС сочетается с прогрессирующим ухудшением функции почек и активным нефритическим осадком мочи, применяют циклофосфамид или микофенолата мофетил в сочетании с низкими дозами глюкокортикостероидов, а при их неэффективности – ритуксимаб.

Подходы к лечению С3-гломерулопатии базируются на сериях клинических наблюдений и мнении экспертов. Пациентам с С3-гломерулопатией, сопровождающейся НС и/или ухудшением функции почек, назначают микофенолата мофетил в сочетании с низкими дозами глюкокортикостероидов на 6-12 мес. При отсутствии эффекта применяют экулизумаб в течение 3 мес, в качестве метода третьей линии – плазмообмен каждые 2 недели в течение 2-3 мес.

IgA-нефропатия. Мезангиопролиферативный гломерулонефрит, характеризующийся отложением IgA и, нередко, С3-компонента комплемента в мезангии. Самое распространенное заболевание почек, которое обычно проявляется микро- или макрогематурией и небольшой протеинурией и характеризуется медленным прогрессированием. НС относят к нечастым проявлениям IgA-нефропатии, хотя в крупном американском исследовании (n=4375) протеинурия нефротического уровня была выявлена у 45% пациентов [33]. В китайском исследовании НС наблюдался у 15% из 1165 с IgA-нефропатией [34], а в российской популяции – у 9% из 600 пациентов [35]. По данным регистров, IgA-нефропатию достаточно часто выявляли среди пациентов с НС (в 5-13% случаев), что, вероятно, отражает более высокую ее распространенность по сравнению с таковой других заболеваний, сопровождающихся развитием НС. Для лечения IgA-нефропатии с НС применяют глюкокортикостероиды [8].

Причины вторичного нефротического синдрома

Перечисленные выше варианты поражения почек, сопровождающегося НС, прежде всего МПГН и ФСГС, реже мембранозная нефропатия и БМИ, могут быть не только первичными (идиопатическими), но и вторичными, т.е. обусловленными определенными этиологическими факторами, которые обсуждаются ниже наряду с диабетической нефропатией и амилоидозом почек.

Диабетическая нефропатия. Развивается у 30-40% пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа и остается одной из ведущих причин хронической почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии [36]. Поражение клубочков почек при сахарном диабете характеризуется утолщением гломерулярной базальной мембраны, расширением мезангия, повреждением и слушиванием подоцитов и гломерулосклерозом, которые обычно сочетаются с тубулоинтерстициальным воспалением и фиброзом. Важное значение в патогенезе диабетической нефропатии придают подоцитопатии с формированием вторичного ФСГС, развивающегося под действием клубочковой гиперfiltrации, характерной для этого заболевания, а

также других ассоциированных с сахарным диабетом факторов (активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, конечные продукты гликирования, гиперлипидемия, инсулинорезистентность и др.) [37,38]. Поражение почек при сахарном диабете проявляется альбуминурией с последующей нарастающей протеинурией, формированием НС и постепенным ухудшением функции почек, хотя возможен “нормоальбуминурический” вариант течения диабетической болезни почек (чаще при сахарном диабете 2 типа), при котором наблюдается постепенное снижение скорости клубочковой фильтрации при отсутствии значимой альбуминурии (морфологически характеризуется преимущественно сосудистым и тубулоинтерстициальным повреждением).

Протеинурия нефротического уровня обычно развивается при длительном течении сахарного диабета и может не сопровождаться гипоальбуминемией (подобный феномен выявляют при нефропатии, ассоциированной с ожирением). Например, в исследовании IDNT, в которое включали пациентов с сахарным диабетом 2 типа, артериальной гипертонией и протеинурией >0,9 г/сут, экскреция белка с мочой превышала 3,5 г/сут (в среднем 5,8 г/сут) у 44% из 1467 пациентов, однако другие признаки НС определялись только у каждого пятого пациента с высокой протеинурией [39].

Протеинурия и нефротический синдром у пациентов с сахарным диабетом могут быть обусловлены не только диабетической нефропатией, но и другими заболеваниями почек. По данным мета-анализа результатов нефробиопсий в 48 исследованиях, частота недиабетических нефропатий у 4876 пациентов с сахарным диабетом составила в среднем 37% (от 3% до 83%), а их сочетания с диабетической нефропатией – 20% (от 4% до 46%) [40]. Основными недиабетическими заболеваниями почек были IgA-нефропатия, мембранозная нефропатия и ФСГС. Приведенные показатели явно завышены, так как биопсию почки пациентам с сахарным диабетом обычно проводят только в тех случаях, когда диагноз диабетической нефропатии вызывает сомнения. Полагают, что истинная частота недиабетического поражения почек при сахарном диабете 2 типа составляет около 10% и еще ниже при сахарном диабете 1 типа [41]. Для исключения недиабетических нефропатий при сахарном диабете необходима биопсия почки, которая обоснована в следующих случаях: развитие НС при длительности сахарного диабета 1 типа менее 5 лет, (сегодня этот пункт считают малоинформативным), быстрое нарастание альбуминурии/протеинурии или внезапное развитие НС, быстрое ухудшение функции почек, гематурия, активный мочевого осадок, клинические или лабораторные (например, АНЦА, антинуклеарный фактор, низкий уровень комплемента, криоглобулины) признаки системных заболеваний [41].

Важное значение в лечении ДН имеют компенсация и поддержание целевых показателей углеводного обмена, антигипертензивная и антипротеинурическая терапия, а также коррекция других обменных нарушений.

ТАБЛИЦА 1. Лекарственные препараты, вызывающие развитие НС

Вариант поражения	Препараты
Болезнь минимальных изменений	НПВП, селективные ингибиторы ЦОГ-2, антибиотики (рифампицин, ампициллин/пенициллин, цефалоспорины), гамма интерферон, препараты золота, литий, D-пеницилламин, изониазид, бисфосфонаты в высоких дозах (памидронат, золендронат), сульфасалазин, противосудорожные препараты (триметадиион, параметадиион), этанерцепт, тиопронин
ФСГС	Противовирусные препараты прямого действия, ингибиторы mTOR, ингибиторы кальцинейрина, антрациклины, героин, литий, интерферон, вакцины, анаболические стероиды, НПВП
Мембранозная нефропатия	Препараты золота, D-пеницилламин, каптоприл, пробеницид, триметадиион, НПВП, ингибиторы ЦОГ-2, клопидогрел, литий
АНЦА-ассоциированный васкулит (НС встречается редко)	Антитиреоидные препараты (пропилтиоурацил, метимазол), антибиотики (цефотаксим, миноциклин, рифампицин), ингибиторы фактора некроза опухоли, психотропные препараты (клозапин, тиоридазин), гидралазин, аллопуринол, D-пеницилламин, сульфасалазин, левамизол, ингибиторы иммунных контрольных точек
Волчаночноподобный синдром	Гидралазин, прокаинамид, ингибиторы фактора некроза опухоли, миноциклин, изониазид, рифампин, фенитоин, D-пеницилламин, хинидин, метилдопа

Установлена высокая эффективность ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 в торможении прогрессирования ХБП при сахарном диабете 2 типа.

Аутоиммунные заболевания. Среди иммуновоспалительных ревматических заболеваний НС чаще встречается при СКВ, реже – при АНЦА-ассоциированных васкулитах, криоглобулинемическом васкулите, IgG4-ассоциированном заболевании со вторичной мембранозной нефропатией [42-44]. В редких случаях МПГН, сопровождающийся НС, наблюдается при синдроме Шегрена, IgA-васкулите и ревматоидном артрите (в последнем случае более частой причиной НС служит АА-амилоидоз). Причиной развития НС при СКВ являются пролиферативные (III и IV класса) и мембранозный (V класса) варианты волчаночного нефрита. По данным анализа 26 исследований, доля диффузного пролиферативного нефрита (IV класса) в структуре морфологически подтвержденного волчаночного нефрита варьировалась от 35 до 60%, в то время как очаговый пролиферативный нефрит (III класса) и мембранозный нефрит (V класса) встречались существенно реже – 10-25% и 5-30%, соответственно [45]. Еще реже выявляли смешанные варианты волчаночного нефрита – IV/V и III/V класса (1-15% и 1-11%, соответственно), которые также могут привести к развитию НС. Редкой причиной НС при СКВ является волчаночная подоцитопатия (БМИ или ФСГС), которую следует предполагать при наличии протеинурии нефротического уровня при волчаночном нефрите I или II класса [46]. Выбор тактики лечения волчаночного нефрита в значительной степени диктуется результатами гистологического исследования, поэтому при отсутствии противопоказаний всем пациентам с СКВ и подозрением на поражение почек целесообразно проводить биопсию почки [47].

НС при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях обычно сопровождается остонефритическим синдромом, в том числе быстро прогрессирующим (прежде всего при микроскопическом полиангиите и других АНЦА-ассоциированных васкулитах), и другими проявлениями системного заболевания (лихорадка, артрит, кожные высыпания, поражение легких и нервной системы и др.), хотя иногда гломерулонефрит оказывается единственным клиническим проявлением. Важное

значение в диагностике аутоиммунных заболеваний, сопровождающихся поражением почек, имеют результаты лабораторных исследований (антинуклеарный фактор, антитела к двуспиральной ДНК, Smith-антигену, фосфолипидам и компоненту комплемента C1q, содержание C3 и C4 компонентов комплемента, криоглобулины, антитела к миелопероксидазе и протеиназе-3 и др.), а также данные биопсии почек (наличие волчаночного нефрита III-IV класса или олигоиммунного гломерулонефрита фактически достаточно для установления диагноза СКВ и АНЦА-ассоциированного васкулита, соответственно) [48,49].

Лекарственные средства. Многие лекарственные средства обладают нефротоксичностью и могут вызвать различные варианты поражения почек, прежде всего острое почечное повреждение, особенно при наличии дополнительных факторов риска (пожилой возраст, хроническая болезнь почек, другие сопутствующие заболевания) [50]. НС относится к нечастым проявлениям лекарственной нефротоксичности, тем не менее, развитие его возможно в результате прямого повреждающего действия препаратов на подоциты или иммуноопосредованных реакций [51]. Кроме того, поражение почек может наблюдаться в рамках волчаночноподобного синдрома или АНЦА-ассоциированного васкулита, индуцированных лекарственными средствами. Некоторые лекарственные препараты, которые могут быть причиной НС, перечислены в табл. 1 [8,51-53].

Инфекции. Этиологическими факторами гломерулонефрита, связанного с инфекциями, могут быть бактерии (постинфекционный гломерулонефрит, развивающийся после стрептококковой или стафилококковой инфекции, шунт-нефрит, гломерулонефрит при инфекционном эндокардите, IgA-доминантный гломерулонефрит, связанный со стафилококковыми и другими инфекциями), вирусы (НСV, HBV, вирус иммунодефицита человека, парвовирус B19, SARS-CoV-2 и др.) и простейшие (шистосома, филярии, плазмодий малярии) [8], а механизмами развития НС – отложение иммунных комплексов в клубочках или цитотоксическое действие вирусов на подоциты [54]. Постинфекционный гломерулонефрит, этиологическими факторами которого могут быть не только стрепто-

кокки, но и стафилококки и грамотрицательные бактерии, обычно проявляется острым нефритическим синдромом, в то время как другие варианты гломерулонефрита, связанного с бактериальными инфекциями, встречаются редко, как и инфекции, вызванные простейшими микроорганизмами. В связи с этим у пациентов с НС чаще всего необходимо исключать роль вирусов, прежде всего HCV, HBV и ВИЧ, в развитии поражения почек.

При HCV-инфекции гломерулонефрит обычно наблюдается в рамках системного васкулита, обусловленного смешанной криоглобулинемией II типа (криоглобулины, состоящие из поликлонального IgG и моноклонального IgM с активностью ревматоидного фактора) [55]. Основным вариантом поражения почек при HCV-инфекции является МПГН, обусловленный отложением иммунных комплексов, содержащих моноклональные IgM, реже встречается мембранозная нефропатия. Описаны также случаи HCV-ассоциированного гломерулонефрита без криоглобулинемии [56]. Помимо поражения почек, проявления криоглобулинемического васкулита включают в себя кожную пурпуру, артрит и/или поражение нервной системы. В крови обнаруживают HCV, криоглобулины, снижение содержания C4-компонента комплемента и высокий ревматоидный фактор [55]. Всем пациентам с HCV-ассоциированным гломерулонефритом показано лечение противовирусными препаратами прямого действия, хотя при наличии НС, особенно в сочетании со снижением функции почек, их приходится сочетать с иммуносупрессивными средствами (ритуксимаб ± глюкокортикостероиды) [56].

Основным морфологическим вариантом поражения почек при HBV-инфекции является мембранозная нефропатия, которая в части случаев сопровождается циркуляцией антител к PLA2R. К более редким причинам НС у пациентов, инфицированных HBV, относятся IgA-нефропатия, МПГН, ФСГС и БМИ [8]. Поражение почек может наблюдаться также в рамках HBV-ассоциированного криоглобулинемического васкулита или узелкового полиартериита, хотя последний сегодня встречается очень редко и не приводит к развитию НС. Пациентам с HBV-ассоциированным гломерулонефритом показана терапия аналогами нуклеот(з)идов, которая в клинических исследованиях увеличивала вероятность снижения протеинурии и достижения ремиссии заболевания [57].

У ВИЧ-инфицированных пациентов развитие НС может быть следствием диабетической нефропатии, подоцитопатий (коллапсирующей гломерулопатии, ФСГС без коллапса клубочков, БМИ) и иммунокомплексных гломерулонефритов (мембранозной нефропатии, МПГН), а также гломерулонефрита, ассоциированного с сопутствующей HCV-инфекцией [58].

Примерно у 40% пациентов с COVID-19 в острую фазу инфекции развивается острое почечное повреждение [59], однако другие варианты поражения почек при новой коронавирусной инфекции встречаются редко.

N. Klonjtit и соавт. проанализировали результаты биопсии почки у 511 пациентов с предполагаемой COVID-19 ассоциированной нефропатией, включенных в 76 клинико-патологических исследований [60]. Почти у половины из 410 пациентов с заболеваниями клубочков почек выявили коллапсирующую гломерулопатию или другие подоцитопатии, которые практически во всех случаях сопровождалась НС. Значительно реже наблюдали мембранозную нефропатию, IgA-нефропатию и другие варианты гломерулонефрита, связь которых с SARS-CoV-2 инфекцией остается спорной.

Злокачественные опухоли и гемобласты. Возможность паранеопластического поражения почек (т.е. непосредственно не связанного с прорастанием или метастазированием опухоли) при злокачественных опухолях была показана более 100 лет назад J. Galloway, который наблюдал пациента с протеинурией, развившейся на фоне лимфогранулематоза [61]. По мнению P. Ropco, о паранеопластическом генезе гломерулонефрита свидетельствуют следующие факты: (1) достижение ремиссии гломерулонефрита после хирургического удаления опухоли или химиотерапии; (2) рецидив поражения почек при рецидиве опухоли; (3) установленная патофизиологическая связь между опухолью и гломерулонефритом, включая наличие антигенов опухоли или противоопухолевых антител в составе субэпителиальных отложений иммунных комплексов [62]. “Классическими” вариантами паранеопластического гломерулонефрита считают мембранозную нефропатию при солидных опухолях и БМИ при ходжкинской лимфоме, хотя злокачественные опухоли могут сопровождаться развитием и других вариантов гломерулопатий, проявляющихся НС, в том числе ФСГС, МПГН и IgA-нефропатии [63,64].

Мембранозная нефропатия – самый распространенный вариант паранеопластического гломерулонефрита. Она развивается при злокачественных опухолях легких и другой локализации и несколько реже при гемобластазах. По данным мета-анализа 6 исследований, частота злокачественных опухолей у 785 пациентов с мембранозной нефропатией составила в среднем 10% [65]. Причины поражения почек включали в себя рак легких (26%), простаты (15%), гемобласты (14%), колоректальный рак (11%), рак молочной железы (7%) и рак желудка и пищевода (6%). Возраст пациентов с паранеопластической мембранозной нефропатией составил в среднем 67 ± 7 лет. К факторам, повышающим вероятность паранеопластической природы мембранозной нефропатии, относят мужской пол, возраст старше 60-65 лет, длительное курение, отсутствие антител к PLA2R и наличие антител к THSD7A, воспалительную инфильтрацию клубочков (более 8 клеток), отсутствие отложений IgG4 и тромбозэмболические осложнения [63]. Пациентам с мембранозной нефропатией, особенно при наличии симптомов возможной опухоли или факторов риска, целесообразно проводить обследование с целью исключения паранеопластического генеза поражения почек [66].

Механизмы развития БМИ у небольшой части пациентов с ходжкинской лимфомой остаются неясными. В патогенезе повреждения подоцитов обсуждается роль цитокинов, в частности интерлейкина 13, и c-mip [66,67]. На паранеопластический генез БМИ могут указывать быстрый ответ на химиотерапию или, наоборот, неэффективность иммуносупрессивной терапии [63]. Описаны немногочисленные случаи других вариантов гломерулопатий (ФСГС, МПГН, IgA-нефропатия) при солидных опухолях и гемобластозах, однако нельзя исключить, что эти сочетания могли быть случайными [63].

У пациентов со злокачественными опухолями необходимо учитывать возможность развития поражения клубочков и под действием различных химиотерапевтических препаратов. В частности, подоцитопатии (БМИ и ФСГС) наблюдали при применении ингибиторов тирозинкиназы (акситиниба, пазопаниба, сорафениба и др.), интерферонов, ингибиторов СТЛA-4 (имилimumаба, тремелимумаба), ингибиторов PD-1 (ниволумаба, пембролизумаба), бисфосфонатов в высоких дозах (памидроната, золендроната) и сиролимуса [68].

Амилоидоз. Амилоидоз почек необходимо исключать у всех пациентов с НС, особенно при отсутствии изменений мочевого осадка и артериальной гипертензии. Клинически амилоидная нефропатия характеризуется неуклонно прогрессирующим течением с последовательной сменой стадий: протеинурия, нефротический синдром, хроническая почечная недостаточность [69]. Поражение почек наблюдается практически у всех больных системным AA- и AL-амилоидозом и 20-25% больных АТТR-амилоидозом.

Предшественником AA-амилоида является сывороточный амилоидный протеин (SAA), который образуется в значительных количествах в ответ на воспаление, поэтому AA-амилоидоз (вторичный или реактивный) чаще всего развивается при ревматоидном артрите, спондилоартрите, аутовоспалительных наследственных периодических лихорадках, в том числе периодической болезни (семейной средиземноморской лихорадке), а также при хронических нагноениях и туберкулезе [69]. Паранеопластический AA-амилоидоз встречается у 25-33% больных почечно-клеточной карциномой. В развитии AA-амилоидоза при карциноме почки играют значение продукции опухолевыми клетками провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6), поддерживающих хроническое воспаление и синтез SAA, а также ряда ферментов, влияющих на преципитацию амилоидных фибрилл. Хотя при гистологическом исследовании отложения AA-амилоида можно выявить в различных органах и тканях, в частности в слизистой оболочке прямой кишки или подкожной жировой клетчатке, клинически AA-амилоидоз проявляется “изолированным” НС. В связи с этим наличие других клинических проявлений амилоидоза, в частности поражения сердца (низкий вольтаж зубцов комплекса QRS, симметричное утолщение миокарда левого желудочка, прогрессирую-

щая сердечная недостаточность, нарушения ритма и проводимости), периферической (полиневропатия, синдром карпального канала) и вегетативной (ортостатическая артериальная гипотония) нервной системы, желудочно-кишечного тракта, языка (макроглоссия) и др., указывает на наличие AL-амилоидоза. Наследственный и ненаследственный АТТR-амилоидоз, который встречается значительно реже AL-амилоидоза, проявляется поражением сердца и/или периферической нервной системы, а “изолированный” НС для этого заболевания нехарактерен.

Для подтверждения диагноза амилоидоза необходимо проводить гистологическое исследование почек (окраска конго-рот и поляризационная микроскопия). У части пациентов отложения амилоида удается выявить в слизистой оболочке прямой кишки или подкожной жировой клетчатке, что позволяет избежать нефробиопсии. Если отсутствует явная причина AA-амилоидоза или определяется поражение не только почек, но и других органов, необходимо исключать AL-амилоидоз путем иммунохимического исследования с применением высокочувствительных методов иммунофиксации сыворотки и суточной мочи, количественного определения свободных легких цепей иммуноглобулинов. В крупном исследовании, проведенном в клинике Мейо (США), у 9% из 592 пациентов с AL-амилоидозом поражение почек было единственным проявлением заболевания, т.е. “изолированный” НС, характерный для AA-амилоидоза, иногда встречается и при AL-амилоидозе (обычно в начале заболевания) [70].

В последние десятилетия частота AA-амилоидоза и его доля в структуре системного амилоидоза снизились. Например, по данным другого исследования из клиники Мейо, доля AL-амилоидоза среди 472 пациентов с амилоидозом почек составила 86%, а AA-амилоидоза – всего 7% [71].

Основная стратегия лечения AA-амилоидоза – эффективное подавление воспаления, например, путем назначения ингибиторов интерлейкина-6 пациентам с ревматоидным артритом, не отвечающих на стандартные базисные противовоспалительные средства, или ингибитора интерлейкина-1 (канакинумаба) пациентам с периодической болезнью, у которых сохраняются признаки воспаления несмотря на лечение колхицином [69]. У пациентов с AL-амилоидозом для элиминации амилоидогенного клона плазматических клеток костного мозга проводят комбинированную химиотерапию, например, бортезомибом, мелфаланом и дексаметазоном. В исследовании ANDROMEDA присоединение даратумумаба (анти-CD38) к стандартной трехкомпонентной схеме терапии привело к значительному увеличению частоты гематологического ответа и выживаемости без прогрессирования у пациентов с AL-амилоидозом [72].

Моноклональная гаммапатия ренального значения (МГРЗ). Характеризуется наличием в плазме и/или моче моноклональных иммуноглобулинов или их

ТАБЛИЦА 2. Характеристика основных неамилоидных вариантов поражения почек при МГРЗ [74]

Вариант	Почечные проявления	Данные биопсии	Внепочечные проявления	Гемобластоз
Моноклональный иммунотактоидный ГН	НС (59-70%), гематурия (74-89%), гипертония (56-84%), снижение комплемента (33%), ХБП	Атипичный мембранозный, мембранопротрофирующий, мезангиальный или эндокапиллярный пролиферативный ГН. Гранулярные отложения моноклонального IgG1κ в мезангии и гломерулярной базальной мембране	Очень редко (множественный мононеврит, капиллярит)	ХЛЛ (17-45%), МГРЗ (52%), мелко-клеточные лимфомы (8-11%), ММ (4%)
Криоглобулинемический ГН (I типа)	НС (38%), гематурия (71%), гипертония, снижение комплемента (58%), ХБП	Мембранопротрофирующий или эндокапиллярный пролиферативный ГН с моноцитарной инфильтрацией и тромбами. Гранулярные отложения моноклональных IgGκ или IgMκ в клубочках и сосудах	Часто: пурпура, периферическая невропатия, артрит	МГРЗ (50%), В-клеточная лимфома (24-56%), ММ (7%)
Болезнь отложения моноклональных иммуноглобулинов	НС (22%), гематурия (58-62%), гипертония (55-83%), ХБП	Нодулярный гломерулосклероз, утолщение базальной мембраны канальцев. Линейные отложения легких или тяжелых цепей иммуноглобулинов в базальных мембранах клубочков и канальцев и сосудах	Поражение печени и сердца (35%)	МГРЗ (64-78%), ММ (18-34%), лимфомы (2%)
Проллиферативный ГН с отложением моноклональных иммуноглобулинов	НС (49%), гематурия (77%), гипертония (38%), ХБП	Мембранопротрофирующий, эндокапиллярный пролиферативный или мембранозный ГН. Гранулярные отложения IgG3κ в мезангии и гломерулярной базальной мембране	Нет	МГРЗ (96%), ММ (3-4%), лимфома (1%)
С3-гломерулопатия	НС (43%), гематурия (84-89%), низкий С3 (34-43%), ХБП	Мембранопротрофирующий, мезангиопротрофирующий или эндокапиллярный пролиферативный ГН. Гранулярные отложения С3 в мезангии и гломерулярной базальной мембране при отсутствии отложений иммуноглобулинов	Нет	МГРЗ (82-90%), ММ (4-14%), лимфома (6%)
Тромботическая микроангиопатия	НС (43%), гематурия (84-89%), снижение комплемента (50%), ХБП	Удвоение гломерулярной базальной мембраны, мезангиолизис, микротромбы. Отсутствие отложений иммуноглобулинов	МАГА, РОЕМС синдром (10%)	МГРЗ (90%), ММ (5%), лимфома (5%)

Примечание: ММ – множественная миелома, ХЛЛ – хронический лимфолейкоз, ХБП – хроническая болезнь почек, ГН – гломерулонефрит, РОЕМС – полинейропатия, органомегалия, эндокринопатия, М-компонент и изменения кожи, МАГА – микроангиопатическая гемолитическая анемия

цепей, которые продуцируются клональными плазматическими клетками или реже В-лимфоцитами и оказывают прямое или не прямое (иммуноопосредованное) нефротоксическое действие. При этом показания к назначению химиотерапии по онкогематологическим критериям отсутствуют [73]. Особенности поражения почек при МГРЗ следующие: (1) более низкая эффективность иммуносупрессивной терапии, которую назначают при аутоиммунном гломерулонефрите; (2) высокая частота рецидива (90%) в трансплантате, если моноклональная гаммапатия не была элиминирована до или непосредственно после трансплантации почки; (3) риск развития соответствующего гемобластоза [74]. При МГРЗ чаще всего поражаются клубочки почек, хотя изменения могут локализоваться в любых отделах нефрона. Предполагать МГРЗ следует в случае сочетания признаков поражения почек (протеинурии/НС, микрогематурии и/или снижения скорости клубочковой фильтрации) с моноклональной гаммапатией, выявленной при иммунохимическом исследовании. Частота поражения почек, связанного с МГРЗ, среди пациентов с моноклональной гаммапатией, которым проводится биопсия почек, достигает 40% [75]. Ключевое значение в диагностике МГРЗ имеют результаты иммуноморфологического анализа нефробиоптата, позволяющего выявить в почечной паренхиме отложения молекул моноклонального иммуноглобулина или компонентов

комплемента [73]. Если диагноз поражения почек, связанного с МГРЗ, подтвержден, необходимо проводить гематологическое обследование с целью установления клона клеток, секретирующих патогенный моноклональный иммуноглобулин.

Самым распространенным вариантом МГРЗ является AL-амилоидоз, который рассматривается выше. Более редкие варианты поражения почек, связанного с МГРЗ и сопровождающегося развитием НС, перечислены в табл. 2 [74]. По данным международного исследования, у 180 из 280 пациентов с МГРЗ был выявлен AL-амилоидоз, а у 100 – другие варианты поражения почек, среди которых преобладали болезнь отложения моноклональных иммуноглобулинов (53%), пролиферативный гломерулонефрит с отложением моноклональных иммуноглобулинов (14%) и проксимальная тубулопатия (11%) [76]. Реже встречались моноклональный фибриллярный гломерулонефрит, иммунотактоидный гломерулонефрит, С3-гломерулопатия и криоглобулинемический гломерулонефрит.

Пациентам с неамилоидными вариантами поражения почек, связанного с МГРЗ, как и пациентам с AL-амилоидозом, показана химиотерапия, направленная на подавление патологического клона, в том числе с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток [73].

Наследственные заболевания с поражением почек.

Моногенные гломерулопатии проявляются стероидорезистентным НС, развивающимся в детском, подростковом или молодом возрасте и характеризуются морфологической картиной ФСГС или реже БМИ или диффузным мезангиальным склерозом [77,78]. Поражение почек может быть изолированным или сопровождается различными внепочечными проявлениями. Причиной моногенных гломерулопатий являются мутации различных генов (*NPHS1*, *NPHS2*, *INF2*, *TRPC6*, *ACTN4*, *CD2AP*, *MYO1E* и др.), кодирующих структурные или сигнальные белки, которые обеспечивают целостность и функцию фильтрационного барьера клубочков почек, в том числе белков щелевой диафрагмы (нефрин, подоцин, CD2-ассоциированный белок и др.), структурных и регуляторных белков цитоскелета (α -актинин 4, инвертированный формин 2, аниллин и др.), белков адгезии (интегрины, ламинин), белков базальной мембраны клубочков (коллаген IV типа, ламинин α 5), ядерных факторов транскрипции (WT1, SMARCA-подобный белок), белков ядерных поровых комплексов (нуклеопорины, экспортин 5), белков, участвующих в биосинтезе коэнзима Q10, и др. (кубулин, фосфоманномутаза 2, диацилглицеролкиназа). Более подробно наследственные заболевания с поражением почек рассмотрены в нашей предыдущей публикации [79].

Заключение

НС, характеризующийся протеинурией >3,5 г/сут и гипоальбуминемией, а также отеками и дислипидемией, — это одно из ведущих проявлений заболеваний почек различной природы. Всем взрослым пациентам с НС при отсутствии противопоказаний необходимо проводить биопсию почки, чтобы определить вариант поражения почек и, соответственно, выбрать адекватную тактику лечения, которая может отличаться даже в рамках одного заболевания, например, СКВ.

Конфликт интересов: нет.

1. Glasscock RJ, Fervenza FC, Hebert L, Cameron JS. Nephrotic syndrome redux. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30(1):12-7.
2. Тареев Е.М. Анемия брайтиков. Издательство факультетской клиники 1 МГУ. М., 1929.
3. Bradley SE, Tyson C. The 'nephrotic syndrome'. *N Engl J Med* 1948;238:223-7.
4. Berman LB, Schreiner GE. Clinical and histologic spectrum of the nephrotic syndrome. *Am J Med* 1958;24:249-67.
5. Ponticelli C, Moroni G. Nephrotic syndrome: pathophysiology and consequences. *J Nephrol* 2023 Jul 19. doi: 10.1007/s40620-023-01697-7.
6. Чеботарева Н.В., Бобкова И.Н., Лысенко Л.В. Роль подоцитарной дисфункции в прогрессировании хронического гломерулонефрита. *Терапевтический архив* 2018;6:93-7 [Chebotareva NV, Bobkova IN, Lyzenko LV. The role of podocytes dysfunction in chronic glomerulonephritis progression. *Terapevticheskii arkhiv* 2018;6:93-7 (In Russ.)].
7. Fiorentino M, Bolignano D, Tesar V, et al; ERA-EDTA Immunonephrology Working Group. Renal biopsy in 2015 — from epidemiology to evidence-based indications. *Am J Nephrol* 2016;43(1):1-19.
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 2021;100(4S):S1-S276.
9. Rychlík I, Jancová E, Tesar V, et al. The Czech registry of renal biopsies. Occurrence of renal diseases in the years 1994-2000. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(12):3040-9.
10. Jönsson A, Hellmark T, Segelmark M, et al. Causes of nephrotic syndrome in Sweden: The relevance of clinical presentation and demographics. *Front Nephrol* 2023;3:1026864.
11. Vestergaard SV, Birn H, Jensen SK, et al. Twenty-four-year trends in incidence and mortality of nephrotic syndrome: A population-based cohort study. *Epidemiology* 2023;34(3):411-20.

12. Goto K, Imaizumi T, Hamada R, et al. Renal pathology in adult and paediatric population of Japan: review of the Japan renal biopsy registry database from 2007 to 2017. *J Nephrol* 2023 Aug 19. doi: 10.1007/s40620-023-01687-9.
13. Бобкова И.Н., Кахсуруева П.А., Старовская Е.В. Идиопатическая мембранозная нефропатия: эволюция понимания проблемы. *Терапевтический архив* 2016;88(6):89-94 [Bobkova IN, Kahsurueva PA, Stavrovskaya EV. Idiopathic membranous nephropathy: evolution in understanding the problem. *Terapevticheskii Arkhiv* 2016;88(6):89-94 (In Russ.)].
14. Ponticelli C. Primary membranous nephropathy: an endless story. *J Nephrol* 2023;36(2):563-74.
15. Zhang J, Fan Z, Wang P et al. Phospholipase A2 receptor antibodies and clinical prognosis in patients with idiopathic membranous nephropathy: an updated systematic review and meta-analysis. *Kidney Blood Press Res* 2023; doi:10.1159/000529415.
16. Caravaca-Fontán F, Yandian F, Fervenza FC. Future landscape for the management of membranous nephropathy. *Clin Kidney J* 2023;16(8):1228-38.
17. Xie J, Liu L, Mladkova N, Li Y, Ren H, et al. The genetic architecture of membranous nephropathy and its potential to improve non-invasive diagnosis. *Nat Commun* 2020;11(1):1600.
18. Боброва Л.А., Козловская Н.Л. Тромбоэмболические осложнения нефротического синдрома. *Терапевтический архив* 2020;92(6):105-16 [Bobrova LA, Kozlovskaya NL. Thromboembolic complications in nephrotic syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv* 2020;92(6):105-16 (In Russ.)].
19. Смирнов А.В., Трофименко И.И., Сиповский В.Г. Болезнь минимальных изменений у взрослых. *Нефрология* 2013;17(6):9-36 [Smirnov AV, Trofimenko II, Sipovskiy VG. Minimal change disease in adults. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2013;17(6):9-36 (In Russ.)].
20. Waldman M, Crew RJ, Valeri A, et al. Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:445-53.
21. Hogan J, Radhakrishnan J. The treatment of minimal change disease in adults. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:702-11.
22. Kopp JB, Anders HJ, Susztak K, et al. Podocytopathies. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6(1):68.
23. Watts AJB, Keller KH, Lerner G, et al. Discovery of autoantibodies targeting nephrin in minimal change disease supports a novel autoimmune etiology. *J Am Soc Nephrol* 2022;33(1):238-52.
24. Chebotareva N, Vinogradov A, Birukova Y, et al. A pilot study of anti-nephrin antibodies in podocytopathies among adults. *Nephrology* 2023;doi:10.1111/nep.14249.
25. Chugh SS, Clement LC. "Idiopathic" minimal change nephrotic syndrome: A podocyte mystery nears the end. *Am J Physiol Renal Physiol* 2023 Oct 5. doi: 10.1152/ajprenal.00219.2023.
26. Salfi G, Casiraghi F, Remuzzi G. Current understanding of the molecular mechanisms of circulating permeability factor in focal segmental glomerulosclerosis. *Front Immunol* 2023 Sep 19;14:1247606.
27. Petr V, Thurman JM. The role of complement in kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2023 Sep 21. doi: 10.1038/s41581-023-00766-1.
28. Chebotareva N, Cao V, Vinogradov A, et al. Preliminary study of anti-CD40 and ubiquitin proteasome antibodies in primary podocytopathies. *Front Med (Lausanne)* 2023 Jun 20;10:1189017.
29. Chebotareva N, Cao V, Vinogradov A, et al. A cross-sectional study of antibodies to ubiquitin proteasome system in different glomerulopathies. *Clin Nephrol* 2023;99(2):78-84.
30. Клинические рекомендации. Мембранопролиферативный гломерулонефрит. 2021.
31. Sethi S, Fervenza F. Membranoproliferative glomerulonephritis — a new look at an old entity. *N Engl J Med* 2012;366:1119-31.
32. Добронравов В.А., Смирнов А.В. Мембранопролиферативный гломерулонефрит в российской популяции. *Тер архив* 2018;12:39-47 [Dobronravov VA, Smirnov AV. Membranoproliferative glomerulonephritis in Russian population. *Terapevticheskii Arkhiv* 2018;90(12):39-47 (In Russ.)].
33. Caster DJ, Abner CW, Walker PD, et al. Clinicopathological characteristics of adult IgA nephropathy in the United States. *Kidney Int Rep* 2023;8(9):1792-800.
34. Han X, Xiao Y, Tang Y, Zheng X, et al. Clinical and pathological features of immunoglobulin A nephropathy patients with nephrotic syndrome. *Clin Exp Med* 2019;19(4):479-86.
35. Добронравов В.А., Мужешкая Т.О., Лин Д.И., Кочоян З.Ш. Иммуноглобулин А-нефропатия в российской популяции: клинико-морфологическая презентация и отдаленный прогноз. *Нефрология* 2019;23(6):45-60 [Dobronravov VA, Muzhetskaya TO, Lin DI, Kochoyan ZS. Immunoglobulin A-nephropathy in Russian population: clinical and morphological presentation and long-term prognosis. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019;23(6):45-60 (In Russ.)].
36. Gupta S, Dominguez M, Golestaneh L. Diabetic kidney disease: an update. *Med Clin North Am* 2023;107(4):689-705.
37. Бобкова И.Н., Шестакова М.В., Шукина А.А. Диабетическая нефропатия - фокус на повреждение подоцитов. *Нефрология* 2015;19(2):33-44 [Bobkova IN, Shestakova MV, Schukina AA. Diabetic nephropathy - focus on podocytes damage. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2015;19(2):33-44. (In Russ.)].
38. Kriz W, Lowen J, Gröne HJ. The complex pathology of diabetic nephropathy in humans. *Nephrol Dial Transplant* 2023 Sep 29;38(10):2109-2119.
39. Stoycheff N, Stevens LA, Schmid CH, et al. Nephrotic syndrome in diabetic kidney disease: an evaluation and update of the definition. *Am J Kidney Dis* 2009; 54(5):840-9.
40. Fiorentino M, Bolignano D, Tesar V, Pet al. Renal biopsy in patients with diabetes: a pooled meta-analysis of 48 studies. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32: 97e110.
41. Di Paolo S, Fiorentino M, De Nicola L, et al. Indications for renal biopsy in patients with diabetes. Joint position statement of the Italian Society of Nephrology and the Italian Diabetes Society. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2020; 30(12):2123-32.
42. Моисеев С.В., Буланов Н.М. Аутоиммунитет, аутовоспаление и почки.

- Клин фармакол тер 2022;31(4):7-17 [Moiseev S, Bulanov N. Autoimmunity, autoinflammation and kidneys. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2022;31(4):7-17 (In Russ.).]
43. Бобкова И.Н., Моисеев С.В., Лысенко Л.В., Камышова Е.С. Волчаночный нефрит в XXI веке. *Терапевтический архив* 2022;94(6):713-7 [Bobkova IN, Moiseev SV, Lysenko LV, Kamyshova ES. Lupus nephritis in the XXI century. *Terapevticheskii Arkhiv* 2022;94(6):713-7 (In Russ.).]
 44. Буланов Н.М., Моисеев С.В., Новиков П.И. и др. Поражение почек при различных вариантах АНЦА-ассоциированных васкулитов. *Клин фармакол тер* 2016;25(5):23-9 [Bulanov NM, Moiseev SV, Novikov PI, et al. Renal involvement in ANCA-associated vasculitis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2016;25(5):23-9 (In Russ.).]
 45. Mahajan A, Amelio J, Gairy K, et al. Systemic lupus erythematosus, lupus nephritis and end-stage renal disease: a pragmatic review mapping disease severity and progression. *Lupus* 2020;29(9):1011-20.
 46. Oliva-Damaso N, Payan J, Oliva-Damaso E, et al. Lupus podocytopathy: an overview. *Adv Chronic Kidney Dis* 2019;26(5):369-375.
 47. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение волчаночного нефрита. 2021.
 48. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2019;71(9):1400-12.
 49. Moura MC, Gauckler P, Anders HJ, et al. Management of anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis with glomerulonephritis as proposed by the ACR 2021, EULAR 2022 and KDIGO 2021 Guidelines/Recommendations. *Nephrol Dial Transplant* 2023 May 10:gfad090.
 50. Dobrek L. A synopsis of current theories on drug-induced nephrotoxicity. *Life (Basel)* 2023;13(2):325.
 51. Mody H, Ramakrishnan V, Chaar M, et al. A review on drug-induced nephrotoxicity: pathophysiological mechanisms, drug classes, clinical management, and recent advances in mathematical modeling and simulation approaches. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2020;9(8):896-909.
 52. Moiseev S, Cohen Tervaert JW, et al. 2020 international consensus on ANCA testing beyond systemic vasculitis. *Autoimmun Rev* 2020;19(9):102618.
 53. Arnaud L, Mertz P, Gavand PE, et al. Drug-induced systemic lupus: revisiting the ever-changing spectrum of the disease using the WHO pharmacovigilance database. *Ann Rheum Dis* 2019;78(4):504-8.
 54. Anders HJ, Kitching AR, Leung N, Romagnani P. Glomerulonephritis: immunopathogenesis and immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2023;23(7):453-71.
 55. Игнатова Т.М., Козловская Л.В., Гордовская Н.Б. и др. Криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с вирусом гепатита С: 20-летний опыт лечения. *Терапевтический архив* 2017;89(5):46-52 [Ignatova TM, Kozlovskaya LV, Gordovskaya NB, et al. Hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis: A 20-year experience with treatment. *Terapevticheskii Arkhiv* 2017;89(5):46-52 (In Russ.).]
 56. Martin P, Awan AA, Berenguer MC, et al. Executive Summary of the KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2022;102(6):1228-37.
 57. Fu B, Ji Y, Hu S, et al. Efficacy and safety of anti-viral therapy for hepatitis B virus-associated glomerulonephritis: A meta-analysis. *PLoS One* 2020;15(1):e0227532.
 58. Kudose S, Santoriello D, Bomback AS, et al. The spectrum of kidney biopsy findings in HIV-infected patients in the modern era. *Kidney Int* 2020;97(5):1006-16.
 59. Shchepalina A, Chebotareva N, Akulkina L, et al. Acute kidney injury in hospitalized patients with COVID-19: risk factors and serum biomarkers. *Biomedicines* 2023;11(5):1246.
 60. Klomjit N, Zand L, Cornell LD, Alexander MP. COVID-19 and glomerular diseases. *Kidney Int Rep* 2023;8(6):1137-50.
 61. Galloway J. Remarks on Hodgkin's disease. *Br Med J* 1922;2:1201-4.
 62. Ronco PM. Paraneoplastic glomerulopathies: new insights into an old entity. *Kidney Int* 1999;56(1):355-77.
 63. Amarapurkar P, Bou-Slaïman S, Madrid B, et al. Paraneoplastic glomerular disease: the struggle is real. *J Onco Nephrol* 2019;3(1):31-8.
 64. Jayabalan A, Trivedi M. Paraneoplastic glomerular diseases. *Adv Chronic Kidney Dis* 2022;29(2):116-26.
 65. Leeaphorn N, Kue-A-Pai P, Thamcharoen N, et al. Prevalence of cancer in membranous nephropathy: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Nephrol* 2014;40(1):29-35.
 66. Lai KW, Wei CL, Tan LK, et al. Overexpression of interleukin 13 induces minimal change like nephropathy in rats. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(5):1476-85.
 67. Audard V, Zhang SY, Copie-Bergman C, et al. Occurrence of minimal change nephrotic syndrome in classical Hodgkin lymphoma is closely related to the induction of c-mip in Hodgkin-Reed Sternberg cells and podocytes. *Blood* 2010;115:3756-62.
 68. Rosner MH, Jhaveri KD, McMahon VA, Perazella MA. Onconephrology: the intersections between the kidney and cancer. *CA Cancer J Clin* 2021;71(1):47-77.
 69. 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 (In Russ.).]
 70. Muchtar E, Gertz MA, Kyle RA, et al. A modern primer on light chain amyloidosis in 592 patients with mass spectrometry-verified typing. *Mayo Clin Proc* 2019;94(3):472-83.
 71. Said SM, Sethi S, Valeri AM, et al. Renal amyloidosis: origin and clinicopathologic correlations of 474 recent cases. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(9):1515-23.
 72. Kastritis E, Palladini G, Minnema MC, et al; ANDROMEDA Trial Investigators. Daratumumab-based treatment for immunoglobulin light-chain amyloidosis. *N Engl J Med* 2021;385(1):46-58.
 73. Смирнов А.В., Афанасьев Б.В., Поддубная И.В. и др. Моноклональная гаммапатия ренального значения: консенсус гематологов и нефрологов России по введению нозологии, диагностике и обоснованности клонорентированной терапии. *Нефрология* 2019;23(6):9-28 [Smirnov AV, Afanasyev BV, Poddubnaya IV, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: Consensus of hematologists and nephrologists of Russia on the establishment of nosology, diagnostic approach and rationale for clone specific treatment. *Nefrologiya = Nephrology* 2019;23(6):9-28 (In Russ.).]
 74. Leung N, Bridoux F, Nasr SH. Monoclonal gammopathy of renal significance. *N Engl J Med* 2021;384(20):1931-41.
 75. Klomjit N, Leung N, Fervenza F, et al. Rate and predictors of finding monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) lesions on kidney biopsy in patients with monoclonal gammopathy. *J Am Soc Nephrol* 2020;31(10):2400-11.
 76. Gozzetti A, Guarnieri A, Zamagni E, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS): Real-world data on outcomes and prognostic factors. *Am J Hematol* 2022;97(7):877-84.
 77. Dorval G, Servais A, Boyer O. The genetics of steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Nephrol Dial Transplant* 2022;37(4):648-51.
 78. Boyer O, Dorval G, Servais A. The genetics of steroid-resistant nephrotic syndrome in adults. *Nephrol Dial Transplant* 2021;36(9):1600-2.
 79. 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.).]

Nephrotic syndrome: ethiological factors and differential diagnosis

S. Moiseev, I. Bobkova, N. Chebotareva, N. Bulanov

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

Nephrotic syndrome (NS), characterized by proteinuria >3.5 g daily and hypoalbuminemia (± oedema and dyslipidemia) is one of the leading manifestations of various glomerular diseases, both primary and secondary (systemic autoimmune diseases, diabetes mellitus, amyloidosis, monoclonal gammopathy, malignancy, infections, drugs, etc). Kidney biopsy is usually required to establish the cause of NS in adult patients and to choose optimal treatment. In a review article, the authors discuss the most common ethiological factors of NS and its differential diagnosis.

Keywords. *Nephrotic syndrome, podocytes, glomerulonephritis, amyloidosis.*

Conflict of interest: none declared.

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

To cite: Moiseev S, Bobkova I, Chebotareva N, Bulanov N. Nephrotic syndrome: ethiological factors and differential diagnosis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(4):5-15 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2023-4-5-15.

Применение данных реальной клинической практики с позиции клинической фармакологии при разработке лекарственных средств

А.С. Колбин^{1,2}, Р.Р. Ниязов³, В.В. Калинин⁴, С.В. Глаголев⁴

¹ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, ²СПбГУ, Санкт-Петербург, ³ООО “Центр научного консультирования”, Москва, ⁴Министерство здравоохранения Российской Федерации, Москва

Для корреспонденции:
А.С. Колбин. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8, alex.kolbin@mail.ru.

Для цитирования:
Колбин А.С., Ниязов Р.Р., Калинин В.В., Глаголев С.В. Применение данных реальной клинической практики с позиции клинической фармакологии при разработке лекарственных средств. Клин. фармакол тер 2023;32(4): 16-23 [Kolbin AS, Niyazov RR, Kalinichenko VV, Glagolev SV. Use of real-world data for drug development. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2023;32(4):16-23 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2023-4-16-23.

Данные реальной клинической практики (RWD) и доказательства, полученные на основе их анализа (RWE), — международный тренд в современной системе здравоохранения.

Авторы рассматривают перспективы использования RWD/RWE при проведении клинических исследований лекарственных средств в следующих основных шести категориях: лекарственные взаимодействия; подбор доз в особых популяциях, таких как пациенты с нарушением функции органов элиминации; дозирование у детей; использование количественной клинической фармакологии в разработке ЛС на основе моделей (model-informed drug development, MIDD); использование RWE в качестве параллельного источника данных, дополняющего рандомизированное контролируемое исследование для расширения показаний; RWD/RWE для создания внешнего контроля при редких заболеваниях.

Ключевые слова. Клиническая фармакология, данные реальной клинической практики, доказательства, полученные на основе анализа данных реальной клинической практики, доклиническая разработка, клинические исследования.

Данные реальной клинической практики и доказательства, основанные на их анализе, — международный тренд в современной системе здравоохранения, которая характеризуется следующими составляющими: прецизионная и пациент-ориентированная медицина, широкое использование биотехнологических препаратов, генной и клеточной терапии, экспериментальный фармаконадзор, внедрение

искусственного интеллекта в анализ больших данных и т.д. [1]. В Евразийском экономическом союзе в 2022 г. Решением Совета Евразийской экономической комиссии № 78 “О внесении изменений в Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения” были закреплены определения RWD и RWE. Так, данные реальной клинической практики (real-world data, RWD) — данные, относящиеся к состоянию здоровья пациента и/или к процессу оказания медицинской помощи, полученные из различных источников. Доказательства, полученные на основе анализа данных реальной клинической практики (real-world evidence, RWE), — клинические доказательства в отношении применения и потенциальной пользы или риска применения лекарственного препарата, полученные на основе сбора и анализа данных реальной клинической практики [2].

Источники RWD развиваются и расширяются — от традиционных, таких как базы данных электронных медицинских карт (ЭМК) и интегрированных ЭМК, регистры, данные страховых фондов, исходы, сообщаемые пациентами, результаты обсервационных исследований, до новых типов, к которым относят изучение паномики (геномики и микробиомки), а также данные, генерируемые человеком с помощью носимых устройств и социальных сетей [3]. Одной из ключевых задач, стоящих перед RWD/RWE, считают их интеграцию в систему принятия решений, применение этих данных для разработки и регистрации медицинских технологий, включение RWE в



Рис. 1. Примеры применения данных реальной клинической практики на протяжении разработки и клинического испытания лекарственного средства (адаптация R. Zhu и соавт. [8]). DDI — лекарственные взаимодействия, HCRU — использование ресурсов здравоохранения, I/E — критерии включения и исключения

систему возмещения затрат и разработку клинических рекомендаций [1,4-6].

Жизненный цикл лекарственного средства (ЛС) включает в себя следующие этапы: открытие и фундаментальные исследования; доклинические исследования; клинические испытания; регистрация и пострегистрационный жизненный цикл [7]. В общих чертах цикл можно представить как доклиническую и клиническую разработку и пери- и пострегистрационную фазы. На этапах доклинической и клинической разработки возможно использования RWD/RWE для оптимизации планирования и проведения клинических исследований (рис. 1).

Заслуживает внимание позиция Международного консорциума по инновациям и качеству в фармацевтической отрасли (International Consortium for Innovation and Quality in Pharmaceutical Development, IQ), а также Американского общества по клинической фармакологии и терапии (American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics, ASCPT) [8,9]. Эти организации выделяют перспективы использования RWD/RWE при разработке лекарств в следующих

основных шести категориях:

- лекарственные взаимодействия (drug–drug interaction, DDI);
- подбор дозы ЛС в особых группах населения, таких как пациенты с нарушением функции органов элиминации;
- дозирование ЛС у детей;
- использование количественной клинической фармакологии в разработке ЛС на основе моделей (model-informed drug development, MIDD);
- использование RWE в качестве параллельного источника данных, дополняющего результаты рандомизированных контролируемых исследований, для расширения показаний;
- RWD/RWE для создания внешнего контроля при редких заболеваниях.

Лекарственные взаимодействия (DDI)

В реальной клинической практике лекарственные взаимодействия могут привести к росту заболеваемости, нежелательным реакциям, госпитализации, увеличению длительности пребывания пациента в медицинской

организации или ухудшению исходов. Оценка риска DDI имеет решающее значение и при планировании предрегистрационных клинических исследований, поскольку может повлиять на критерии включения/исключения сопутствующих ЛС, набор пациентов и т.д. Важно также точно определить профиль DDI перед введением той или иной дозы ЛС пациентам.

Одним из источников информации о DDI могут быть и данные реальной клинической практики. Так, J.D. Duke и соавт. (2012) идентифицировали потенциальные пары лекарство-лекарство, которые могут привести к миопатии из-за лекарственных взаимодействий, опосредованных изоферментами цитохрома (CYP) 450 [10]. Первоначально авторы составили список из 13197 потенциальных пар ЛС, которые, по прогнозам и по опубликованным данным фармакологических экспериментов *in vitro*, могут иметь высокий потенциал DDI. Затем они определили 3670 пар ЛС, принимаемых в условиях реальной клинической практики, на основе базы RWD, содержащей более 800 000 пациентов. Наконец, на основе статистической оценки были идентифицированы пять пар ЛС, которые имели повышенный риск миопатии и характеризовались клинически значимыми DDI, реализуемыми через изоферменты CYP. Авторы пришли к выводу, что аналогичный алгоритм использования RWD может быть полезен и для выявления клинически значимых лекарственных взаимодействий уже одобренного ЛС. Другой пример показал, что комбинированная терапия цефтриаксоном и лансоприазолом увеличивает риск приобретенного синдрома удлиненного интервала QT [11]. Исследователи выявили 889 пар комбинаций ЛС, после применения которых сигналы о риске синдрома удлиненного интервала QT поступали в систему сообщений о нежелательных явлениях FDA (FDA Adverse Event Reporting System, FAERS). Затем для сужения идентифицированных пар DDI до 8 комбинаций, включая комбинацию цефтриаксона и лансоприазола, использовали базу данных ЭМК с 1,6 миллионами ЭКГ 380 000 пациентов. Более того, далее были проведены эксперименты с использованием патч-клэмп, которые показали значительное ингибирование генного канала у пациентов за счет синергетического эффекта комбинации этих ЛС. В данном примере было показано, что использование RWD для оценки риска DDI и последующие лабораторные эксперименты для выяснения механизмов DDI могут быть высокоэффективным подходом [4].

Подбор дозы лекарств в особых группах населения, таких как пациенты с нарушением функции органов элиминации

Учет органной недостаточности имеет решающее значение при разработке рекомендаций по дозированию ЛС для пациентов с сопутствующими заболеваниями. Коррекция дозы ЛС основана либо на фармакокинетических (ФК) исследованиях, либо на моделировании и симуляции. При этом, типичной практикой при разработке ЛС является исключение участников с выражен-

ной органной недостаточностью из исследований фаз II и III. По мнению экспертов, дозирование у пациентов с органной недостаточностью можно изучать после регистрации ЛС с использованием RWD/RWE [8]. RWD могут использоваться и для оценки распространенности органной недостаточности в тех случаях, когда она не является сопутствующей патологией у целевой популяции. Так, R. Sane и соавт. (2022) провели ретроспективный анализ с использованием данных Flatiron Health EHR (технологическая компания, занимающаяся улучшением лечения рака) для оценки распространенности печеночной недостаточности до начала терапии первой линии у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком простаты (мКРРПЖ) и положительным по рецептору гормонов/отрицательным по рецептору эпидермального фактора роста человека 2 (HR+/HER2-) метастатическим раком молочной железы (мРМЖ) [12,13]. Доля пациентов с легкой и тяжелой печеночной недостаточностью составила 12,4% и 0,7%, соответственно, в когорте пациентов с мКРРПЖ и 18,8% и 1,4%, соответственно, в когорте пациенток с мРМЖ. На основании этого исследовательская группа пришла к выводу, что легкая печеночная недостаточность достаточно часто встречается у пациентов с мКРРПЖ и мРМЖ, тогда как распространенность тяжелой печеночной недостаточности не так велика. Этот анализ предоставил доказательства для принятия решений относительно необходимости проведения фармакокинетического исследования исследуемого ЛС у данной категории пациентов [12]. Таким образом, RWD могут использоваться для получения совокупных данных о результатах оценки безопасности и эффективности у пациентов с органной недостаточностью после одобрения исследуемого ЛС. Затем, используя эти данные, можно планировать дополнительные вмешательства в проводимом клиническом испытании.

RWD могут быть эффективным инструментом для оценки прогрессирования поражения органов, особенно при редких заболеваниях, и последующей разработки клинических руководств по выбору времени коррекции дозы в зависимости от динамики поражения органов. Так, R. Sybing и соавт. (2022) использовали RWD для изучения динамики клубочковой гиперfiltrации у детей и взрослых пациентов с серповидно-клеточной анемией. Гиперfiltrация — частая причина повреждения почек у пациентов с серповидно-клеточной анемией [14]. Начало и пик клубочковой гиперfiltrации, а также последующее снижение функции почек исследовали на основе регистра таких пациентов. Анализ показал, что гиперfiltrация наблюдается у больных с генотипом гемоглобина (Hb) SS (распространенный тип серповидно-клеточной анемии) уже в возрасте 1 года, а пик гиперfiltrации приходился на возраст от 8 до 10 лет. В дальнейшем она неуклонно снижалась, и в возрасте 40–50 лет расчетная скорость клубочковой filtration становилась даже ниже, чем у пациентов без серповидно-клеточной анемии.

Подбор дозы лекарственных средств у детей

Дозирование в педиатрии часто экстраполируют путем сопоставления экспозиции с информацией о физиологических, анатомических и онтогенетических различиях между педиатрической и взрослой популяциями пациентов [15]. В руководстве E11A ICH (Международный совет по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения у людей, The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use), опубликованном в 2022 году, рекомендуется использовать несколько источников информации для внесения информации по дозированию у детей, при этом применение RWD считается крайне важным [16]. P. Chanu и соавт. (2020) использовали RWD/RWE в качестве дополнения к моделированию, основанному на рандомизированных клинических исследованиях, для оптимизации плана педиатрической разработки и дизайна исследования активатора рецепторов эритропоетина длительного действия [17]. Первоначальный педиатрический план предполагал проведение исследования фазы II по подбору дозы внутривенного активатора рецепторов эритропоетина длительного действия с последующим изучением как внутривенного, так и подкожного путей введения по сравнению с группой сравнения. Затем план был оптимизирован с использованием математической модели, которая была построена на основании данных, полученных из регистров Международной педиатрической диализной сети (International Pediatric Dialysis Network, IPDN). Эти данные подтвердили прогнозируемые моделью результаты лечения у педиатрических пациентов, получающих активатор рецепторов эритропоетина длительного действия внутривенно и подкожно [17].

Другим примером было использование RWD для дозирования у детей младшего возраста, у которых рекомендации по дозированию отсутствуют. Так, лакосамид, противоэпилептический лекарственный препарат, был одобрен для лечения фокальных судорог у детей в возрасте ≥ 4 лет и взрослых. Исследователи использовали реальные данные терапевтического мониторинга ЛС у 315 педиатрических пациентов (в возрасте от >1 месяца до <18 лет), получавших лакосамид, для построения популяционной фармакокинетической модели с аллометрическим масштабированием массы тела и ковариатным анализом (включая возраст). Используя этот подход, авторы предложили рекомендации по дозированию ЛС для детей в возрасте от 1 месяца до <4 лет [18].

Использование количественной клинической фармакологии в разработке ЛС на основе моделей (model-informed drug development, MIDD)

За последнее десятилетие экспоненциально возросло использование количественных методологий и MIDD в клинической фармакологии для принятия решений при разработке и одобрении ЛС [4,19]. Такие подходы, как

фармакометрическое моделирование и моделирование количественной системной фармакологии (quantitative systems pharmacology, QSP), позволили исследователям ответить на вопросы, которые не могут быть решены с помощью традиционной клинической фармакологии или статистических подходов. Растущая доступность RWD расширила возможности многогранного моделирования. RWD могут использоваться для разработки модели (например, отдельно или в сочетании с данными клинических испытаний), проверки модели (например, внешнего источника данных для проверки модели, построенной только на основе данных клинических исследований), а также для поддержки построения и оценки модели (например, информировать о создании виртуальной популяции при моделировании QSP) [19]. RWD/RWE могут быть источником информации о прогрессировании заболевания. В отличие от предрегистрационных клинических исследований, RWD при длительном наблюдении могут лучше отражать естественное течение и/или прогрессирование заболевания, а также потенциальные факторы риска, которые могут повлиять на его течение. Например, исследователи использовали RWD из базы данных Инициативы по нейровизуализации болезни Альцгеймера (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, ADNI) вместе с данными интервенционных клинических испытаний, чтобы предсказать прогрессирование заболевания [20,21]. Прогнозируя индивидуальные траектории развития заболевания при отсутствии лечения, модель помогла оценить влияние ЛС на течение заболевания. Использование когорты пациентов с RWD позволило увеличить размер выборки, сделать более разнообразной популяцию пациентов и продлить период наблюдения по сравнению с рандомизированными клиническими исследованиями. Объединение данных клинических испытаний с RWD позволило получить набор данных для построения модели, а проведение внешней проверки помогло оценить прогностическую эффективность модели [21].

Помимо моделей прогрессирования заболевания, RWD могут использоваться для обогащения и использования других типов моделей для разработки ЛС. Например, для болезни Гоше I типа была построена модель с целью предсказания ответа на лечение в неоднородной популяции пациентов [22]. Исследователи использовали данные из различных источников, включая RWD из Международного регистра пациентов с болезнью Гоше (International Collaborative Gaucher Group Gaucher Registry, ICGG). Этот реестр состоит более чем из 6000 пациентов из более чем 60 стран, что позволяет интегрировать и оценивать реакцию более разнообразных и репрезентативных групп пациентов по сравнению с теми, кто участвует в клинических исследованиях. Хотя определялись различия между данными регистра и данными клинических исследований, были предприняты шаги для уменьшения систематической ошибки при использовании данных реестра для создания виртуальных пациентов с

интересующими фенотипами заболеваний. Это, в свою очередь, позволило моделировать QSP, отражающую конкретные клинические признаки заболевания, включая маркеры тяжести заболевания,

В онкологии существует хорошо зарекомендовавшая себя система моделирования и симуляции, которая связывает дозу, воздействие, динамику опухоли и общую выживаемость [23]. Показатели ингибирования роста опухоли можно использовать для определения эффекта лечения и прогнозирования общей выживаемости в системе моделирования заболеваний. В последние годы RWD использовали для моделирования показателей ингибирования роста опухоли и их связи с общей выживаемостью, что позволяет делать ранние прогнозы эффективности определенных молекул на основе динамики опухоли. Например, P. Chanu и соавт. (2021) использовали сывороточный маркер опухолевой нагрузки М-белок и данные по общей выживаемости от Flatiron Health для создания лекарственно-независимой модели заболевания для множественной миеломы. Эта модель заболевания может помочь в разработке ЛС от множественной миеломы путем прогнозирования общей выживаемости на основе ранних данных о динамике М-белка при применении исследуемого ЛС.

RWD можно использовать для выявления факторов прогноза заболевания или для классификации субпопуляций пациентов. С. Julian и соавт. (2022) использовали ретроспективные данные пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легких (НМРЛ), чтобы разработать модель оценки прогностических факторов для общей выживаемости [25]. В анализ были включены RWD, полученные у 4049 пациентов с распространенным НМРЛ, получавших монотерапию второй линии анти-PD1/PDL1 (атезолизумаб, ниволумаб или пембролизумаб). С помощью этой модели было выявлено множество факторов (например, исходные демографические данные, клинические характеристики и результаты лабораторных исследований), которые повышают или снижают риск смерти.

RWE в качестве параллельного источника данных, дополняющего рандомизированные клинические исследования, для расширения показаний

В настоящее время для лицензирования ЛС и их одобрения регулирующими органами необходимы данные адекватных хорошо контролируемых рандомизированных клинических исследований [1,8]. Однако для ультраредких и редких заболеваний используют другие типы клинических исследований [26]. Так, RWD использовали для оценки эффективности комбинаций иммуносупрессивных схем на основе такролимуса у взрослых реципиентов трансплантата легких. RWE были получены при ретроспективном анализе базы данных Научного реестра реципиентов трансплантатов (Scientific Registry of Transplant Recipients, SRTR) [8]. У реципиентов трансплантата легких, получавших комбинацию такролимуса с микофенолата мофетилем или азатиоприном при выписке из больницы, было выявлено

увеличение выживаемости через 1 год после трансплантации, что подтверждает целесообразность использования такролимуса для поддерживающей иммуносупрессивной терапии у взрослых реципиентов трансплантата легких [27].

В другом исследовании на основании RWD было показано, что у мужчин с HR+/HER2- метастатическим раком груди наблюдается положительный эффект палбоциклиба в сочетании с эндокринной терапией [28]. Результаты лечения палбоциклибом оценивали с использованием трех независимых источников RWD: базы данных IQVIA Insurance (аптеки и медицинские претензии, n=1139), базы данных Flatiron Health (EHR, n = 59) и международной базы данных по безопасности. Профиль безопасности ЛС соответствовал таковому у женщин с мРМЖ. Аналогичный клинический эффект палбоциклиба был продемонстрирован у мужчин и женщин с помощью популяционного фармакокинетического анализа [29]. Таким образом, RWE вместе с данными клинических исследований привели к расширению показаний к применению палбоциклиба (мужчины с HR+/HER2- метастатическим раком груди) в США.

RWD/RWE для формирования внешнего контроля при редких заболеваниях

Рандомизированные клинические исследования по определению предполагают наличие контрольной группы пациентов, которые получают плацебо или стандартное лечение. Рандомизация обеспечивает распределение пациентов на сопоставимые группы. Различные факторы могут затруднить набор и удержание пациентов в контрольной группе [3,8], а при редких заболеваниях количество подходящих пациентов может быть слишком мало, чтобы адекватно набрать даже группу лечения. Стандарты лечения некоторых редких заболеваний не существуют, а пациенты могут неохотно присоединяться к контрольной группе или оставаться в ней. В некоторых случаях лечение плацебо может быть неэтичным. Из-за этих проблем в качестве альтернативы можно рассматривать группы контроля, основанные на внешних данных [30,31]. В качестве внешнего контроля могут быть выбраны когорты пациентов из одного или нескольких внешних источников данных. Они могут быть модифицированы с использованием статистических методологий (этот метод также называют синтетическим контролем) [8,30]. Так, авелумаб был одобрен для лечения метастатической карциномы Меркеля — редкой злокачественной эпителиальной опухоли кожи. Данные из базы данных ЭМК использовали для создания внешней контрольной группы и рассматривали как исследовательский компонент для “дальнейшей характеристики профиля риска/пользы авелумаба” [32]. Другим примером может быть блинатумомаб, который показан при рецидивирующем или рефрактерном остром лимфобластном лейкозе. Ретроспективные данные пациентов с острым лимфобластным лейкозом были использованы для создания

внешней контрольной группы для исследования эффективности блинатумомаба [33].

Обсуждение

Американское общество по клинической фармакологии и терапии (ASCPT) в 2023 году выделило шесть трендов клинической фармакологии: фармакометрия и машинное обучение, фармакогеномика и RWD, регуляторная наука в области клинической фармакологии, изучение ферментов и транспортеров, лекарственные взаимодействия [9]. Таким образом, RWD считают ведущим направлением в клинической фармакологии. При этом в период с 2015 по 2023 гг. RWD были лидером и по количеству проведенных оригинальных исследований – двухкратный рост с 6% до 13% [9]. Использование RWD для получения RWE не является чем-то новым, фармакоэпидемиология имеет многолетний опыт разработки и проведения исследований для выполнения нормативных постмаркетинговых обязательств по изучению безопасности лекарственной терапии.

На профессиональной платформе DrugDiscovery (www.drugdiscoverytrends.com) в марте 2023 года была обобщена роль RWD/RWE в жизненном цикле разработки ЛС [34–38]. На доклиническом этапе RWE могут быть использованы для понимания эпидемиологии и естественного течения заболевания, характеристики пациентов и количественной оценки неудовлетворенных потребностей и пробелов в медицинской помощи (рис. 1). RWE могут помочь определить значимые конечные точки, используя данные, полученные от пациентов и лиц, осуществляющих уход, ориентируясь на то, что для них важно. Можно сосредоточиться на отдельных подгруппах, чтобы уточнить определение целевой группы населения и оптимизировать дизайн клинических исследований [34–38]. На этапе клинических испытаний RWE предлагают использовать для планирования и проведения проверочных исследований клинических, суррогатных и ориентированных на пациента конечных точек (рис. 1). Профилирование пациентов и скрининговые исследования с использованием RWE также могут проводиться для информирования о клинических разработках и выбора пациентов для включения в исследование [34–38]. RWE можно использовать для расширения клинических исследований несколькими способами, например, для улучшения дизайна клинических исследований, определения значимых конечных точек и оптимизации набора пациентов.

Каждый источник RWD имеет свои сильные и слабые стороны [1]. Эксперты международного консорциума по инновациям и качеству в фармацевтической отрасли (IQ) провели анализ источников RWD в США [8]. Так, базы данных страховых компаний могут предоставить обширную информацию о взрослых трудоспособного возраста, но исключают субъектов, застрахованных в других компаниях и программах. В свою очередь, общим недостатком данных, полученных из ЭМК, считают частое отсутствие определенных эле-

ментов данных. ЭМК также могут содержать противоречивую или неточную информацию. Кроме того, эти базы данных часто ограничиваются поставщиками медицинских услуг, которые используют определенный тип системы ЭМК или имеют соглашение о совместном использовании данных, и поэтому могут не включать всю медицинскую помощь, полученную пациентом. Данные об использовании ЛС в ЭМК обычно отражают препараты, которые назначаются, а не потребляются. Хотя некоторые базы данных ЭМК включают результаты основных лабораторных тестов (например, общий и биохимический анализы крови), доступна ограниченная информация о конкретных методах тестирования, а базы данных ЭМК обычно не содержат подробных результатов более сложных диагностических тестов (например, визуализация, биопсия и генотипирование). Следует также отметить, что неструктурированные данные ЭМК, которые могут представлять наибольший интерес для исследователей, часто не могут быть переданы поставщикам данных из соображений конфиденциальности. Такие исследования могут быть очень дорогостоящими и их часто приходится повторять для каждого интересующего заболевания. Регистры пациентов часто содержат стандартизованную информацию о пациентах с конкретными заболеваниями или о тех, кто получает специфическую терапию. Данные из реестров пациентов могут использоваться в клинической фармакологии для разработки фармакометрических моделей (например, модели прогрессирования заболевания), создания внешнего контроля для односторонних исследований или *in silico*. Одним из особых ограничений регистров пациентов является отсутствие сопоставимой контрольной группы (т.е. пациентов без интересующего заболевания или терапии). В результате сравнительные исследования с использованием данных регистров часто объединяют с другими источниками для создания соответствующей контрольной группы.

Учитывая эти ограничения, при выборе источника RWD для целей клинической фармакологии может возникнуть необходимость объединить информацию из нескольких источников данных, чтобы ответить на все вопросы исследования. Однако этот процесс может оказаться сложным, поскольку поставщики данных обычно деидентифицируют RWD перед их публикацией. Поэтому поставщики данных (в США, например, IQVIA), имеющие доступ к идентификаторам пациентов (например, имени, дате рождения и идентификатору плана медицинского страхования), должны быть вовлечены в процесс объединения баз данных RWD. Традиционно это достигалось путем лицензирования нескольких типов RWD у одного поставщика данных, который связывал базы данных с общим идентификатором пациента перед деидентификацией и обменом данными. Совсем недавно “токенизация” пациентов (создание уникального идентификатора пациента, который невозможно использовать для повторной его идентификации без фирменного программного обеспечения) открыла новые возможности для объединения

источников RWD. Поскольку все больше поставщиков RWD используют технологию токенизации, количество и типы баз данных, которые можно связать для обеспечения более полного понимания состояния здоровья пациентов, будут увеличиваться. Возможно, что еще важнее, эта технология позволит биофармацевтическим компаниям и контрактным исследовательским организациям связывать участников испытаний с внешними источниками RWD, использовать гибридные дизайны исследований (например, продление клинических испытаний с помощью RWD).

Следует отметить, что проблемы качества и полноты данных (например, отсутствие данных) являются хорошо известными проблемами использования RWD. Поскольку коммерчески доступные источники RWD обычно содержат данные, в которых личность пациента и поставщика медицинских услуг неидентифицированы, пользователь, как правило, не может отправлять запросы по поводу неполных, отсутствующих или сомнительных данных. Исследователи, использующие RWD, должны знать об этом, признавать, что есть ограничения обобщения за пределами исследуемой популяции, выполнять технико-экономическое обоснование для определения наличия конкретных переменных, представляющих интерес.

Заключение

В настоящее время RWD/RWE занимают существенное место в авангарде фармацевтических инноваций на протяжении всего жизненного цикла лекарственного препарата [3]. Клинические фармакологи могли бы использовать RWD/RWE в следующих направлениях.

Во-первых, содействовать эффективному сотрудничеству с эпидемиологами, биостатистиками, специалистами в области фундаментальных исследований, использовать их опыт в оценке осуществимости и выборе источника RWD, идентификации популяции пациентов, а также извлечении и очистке данных, чтобы обеспечить успешное использование RWD для получения RWE. В идеале анализ RWD должен проводиться межфункциональной командой, обладающей опытом в различных областях.

Во-вторых, разработать удобные для пользователя информационные панели/интерфейсы RWD, чтобы повысить их доступность. Кроме того, использовать RWD/RWE на ранних стадиях разработки ЛС.

Конфликт интересов: нет.

1. Исследования реальной клинической практики. Обновленные рекомендации 2023 года. Под редакцией Колбина А.С. М.: Издательство ОКИ, 2023, 222 с.
2. Решение Совета ЕЭК № 78 (ред. от 17.03.2022) "О внесении изменений в Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения". https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01431480/erg_18032022_36.
3. Subbiah V. The next generation of evidence-based medicine. *Nat Med* 2023; 29(1):49–58.
4. Liu Q, Ramamoorthy A, Huang SM. Real-world data and clinical pharmacology: a regulatory science perspective. *Clin Pharmacol Ther* 2019;106: 67–71.
5. Ramamoorthy A, Huang SM. What does it take to transform real-world data into real-world evidence? *Clin Pharmacol Ther* 2019;106:10–8.
6. Zhao X, Iqbal S, Valdes IL, et al. Integrating real-world data to accelerate and guide drug development: a clinical pharmacology perspective. *Clin Transl Sci*

- 2022;15:2293–302.
7. FDA: The Drug Development Process. <https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/drug-development-process>.
8. Zhu R, Vora B, Menon S, et al. Clinical pharmacology applications of real-world data and real-world evidence in drug development and approval - an industry perspective. *Clin Pharmacol Ther* 2023 Jul 2. doi: 10.1002/cpt.2988.
9. Minichmayr IK, Smith DM, Giacomini KM, et al. Trends in clinical pharmacology and therapeutics. *Clin Pharmacol Ther* 2023;114(1):11–4.
10. Duke JD, Han X, Wang Z, et al. Literature based drug interaction prediction with clinical assessment using electronic medical records: novel myopathy associated drug interactions. *PLoS Comput Biol* 2012;8:e1002614.
11. Lorberbaum T, Sampson KJ, Chang JB, et al. Coupling data mining and laboratory experiments to discover drug interactions causing QT prolongation. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1756–64.
12. Sane R, Malhi V, Sutaria DS, et al. Pharmacokinetics of Ipatasertib in subjects with hepatic impairment using 2 methods of classification of hepatic function. *J Clin Pharmacol* 2022; 62:171–81.
13. <https://flatiron.com/>
14. Sybing R, et al. Characterization of hyperfiltration in sickle cell disease using real world data. *Clin Pharmacol Ther* 2022;111:(Suppl 1):S74.
15. Колбин А.С. Клиническая фармакология для педиатров: учебное пособие. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021, 288 с.
16. European Medicines Agency. ICH guideline E11A on pediatric extrapolation, Step 2b (2022).
17. Chanu P, Schaefer F, Warady BA, et al. Model-based approach for methoxy polyethylene glycol-epoetin beta drug development in paediatric patients with anaemia of chronic kidney disease. *Br J Clin Pharmacol* 2020;86:801–11.
18. Lukka PB, Woods M, Chhim R, et al. Use of real-world data and pharmacometric modeling in support of Lacosamide dosing in pediatric patients under 4 years of age. *J Clin Pharmacol* 2021;61:881–8.
19. Madabushi R, Seo P, Zhao L, et al. Review: role of model-informed drug development approaches in the lifecycle of drug development and regulatory decision-making. *Pharm Res* 2022;39:1669–80.
20. Delor I, Charoin JE, Gieschke R, et al. Modeling Alzheimer's disease progression using disease onset time and disease trajectory concepts applied to CDR-SOB scores from ADNI. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2013;2: e78.
21. Jamalian S, Dolton M, Chamu P, et al. Development of a disease progression model for Alzheimer's disease informed by multiple clinical trials and ADNI to predict longitudinal trajectory of CDR-SB score. *Clinical Trials on Alzheimer's Disease (CTAD)* (2020).
22. Abrams R, Kaddi CD, Tao M, et al. A quantitative systems pharmacology model of Gaucher disease type 1 provides mechanistic insight into the response to substrate reduction therapy with eliglustat. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2020;9:374–83.
23. Bruno R, Bottino D, de Alwis DP, et al. Progress and opportunities to advance clinical cancer therapeutics using tumor dynamic models. *Clin Cancer Res* 2020;26 1787–95.
24. Chanu P, et al. A disease model for multiple myeloma developed using real world data. *Population Approach Group Europe (PAGE)*;2021:Abstract 9878.
25. Julian C, Machado RJM, Girish S, et al. Real-world data prognostic model of overall survival in patients with advanced NSCLC receiving anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors as second-line monotherapy. *Cancer Rep (Hoboken)* 2022;5:e1578.
26. Hatswell A, Baio G, Berlin J, et al. Regulatory approval of pharmaceuticals without a randomised controlled study: analysis of EMA and FDA approvals 1999–2014. *BMJ Open* 2016;6(6):e011666.
27. Erdman J, Wolfram J, Nimke D, et al. Lung transplant outcomes in adults in the United States: retrospective cohort study using real-world evidence from the SRTR. *Transplantation* 2022;106:1233–42.
28. Wedam S, Fashoyin-Aje L, Bloomquist E, et al. FDA approval summary: palbociclib for male patients with metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2020; 26:1208–12.
29. Pfizer: IBRANCE — palbociclib capsule (2022)
30. Журавков А.А., Колбин А.С. Внешний контроль при проведении исследований RWD/RWE: методологический подход. *Качественная клиническая практика* 2022;(2):21–7.
31. ICH E10. Choice of control group and related issues in clinical trials <https://database.ich.org/sites/default/files/E10_Guideline.pdf> (2000).
32. The US Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research: Avelumab BLA 761049 Multidisciplinary Review and Evaluation <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/761049Orig1s000MultidisciplineR.pdf> (2017). Accessed August 15, 2022.
33. The US Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research: Blinatumomab BLA 125557 S-013 Multidisciplinary Review and Evaluation <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/125557Orig1s013.pdf> (2018). Accessed August 15, 2022.
34. <https://www.drugdiscovetrends.com/incorporating-real-world-evidence-into-the-life-cycle-of-drug-development/>
35. U.S. Food and Drug Administration. Framework for FDA's real-world evidence program (2018). Accessed October 28, 2022.
36. NICE real-world evidence framework (23 June 2022). Accessed March 19, 2023.
37. U.S. Food and Drug Administration. Submitting Documents Using Real-World Data and Real-World Evidence to FDA for Drug and Biological Products (2022). Accessed October 29, 2022.
38. EMA endorsed international collaboration to enable generation of RWE for regulatory decision making (International Coalition of Medicines Regulatory Authorities ICMRA 2022).

Use of real-world data for drug development

A.S. Kolbin^{1,2}, R.R. Niyazov³, V.V. Kalinichenko⁴,
S.V. Glagolev⁴

¹Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg,

²St. Petersburg State University, St. Petersburg, ³Center for Scientific Consulting, Moscow, ⁴Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

The use of real-world data (RWD) and real-world evidence (RWE) is an international trend in the modern healthcare system. In a review article, the authors highlight the use of RWD/RWE for drug development in the following categories: drug-drug interactions; dose selection in special populations such as patients with elimination organ dysfunction; dosing optimization in children; the use of quantitative clinical phar-

macology in model-based drug development; use of RWE as a parallel data source to complement a randomized controlled trial to extend indications; RWD/RWE to create an external control group for rare diseases.

Key words. *Clinical pharmacology, real-world data, real-world evidence, discovery and preclinical stages, clinical trials.*

Conflict of interest: none declared.

For correspondence: A. Kolbin. Lev Tolstoy str., 6-8, St Petersburg, Russia. alex.kolbin@mail.ru.

To cite: Kolbin AS, Niyazov RR, Kalinichenko VV, Glagolev SV. Use of real-world data for drug development. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(4):16-23 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2023-4-16-23.

Применение тиксагевимаба и цилгавимаба (Эвушелд) для доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами: проспективное исследование

М.А. Литвинова, Н.М. Буланов, П.И. Новиков, Е.Е. Филатова,
А.В. Скворцов, И.С. Климкина, С.В. Моисеев

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

Для корреспонденции:

М.А. Литвинова. Москва,
119435, Россолимо,
11/5. maria.litvinova.
2015@yandex.ru.

Для цитирования:

Литвинова М.А., Буланов Н.М., Новиков П.И. и др. Применение тиксагевимаба и цилгавимаба (Эвушелд) для доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами: проспективное исследование. *Клин фармакол тер* 2023;32(4):24-29 [Litvinova M, Bulanov N, Novikov P, et al. Tixagevimab/cilgavimab (Evusheld) for pre-exposure prophylaxis of COVID-19 in patients with ANCA-associated vasculitis: a prospective study. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(4):24-29 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2023-4-24-29.

Цель. Изучение эффективности применения тиксагевимаба/цилгавимаба для доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами.

Материалы и методы. В проспективное наблюдательное исследование, проводившееся с 1 мая 2022 года по 31 марта 2023 года, включали взрослых (≥ 18 лет) пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами. Всех пациентов, получивших тиксагевимаб/цилгавимаб (Эвушелд), наблюдали в течение по крайней мере 6 мес. Группу сравнения составили пациенты с АНЦА-ассоциированными васкулитами, которым данный препарат не вводили. Первичной конечной точкой в исследовании были случаи COVID-19, подтвержденного с помощью ПЦР или антигенного теста, вторичной — случаи тяжелого COVID-19 (необходимость в госпитализации, перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии, интубация и/или смерть). Конечные точки анализировали в течение 6 мес после введения Эвушелда путем ежемесячных очных визитов в клинику или с помощью телефонных звонков.

Результаты. В исследование были включены 94 пациента с АНЦА-ассоциированным васкулитом. Иммуносупрессивную терапию на момент включения в исследование получали 88 (94%) из них, в том числе 27 (28,7%) — ритуксимабом. Пассивная иммунизация тиксагевимабом/цилгавимабом была проведена у 32 из 94 пациентов, у 5 пациентов через 6 мес было выполнено повторное введение Эвушелда. Частота подтвержденного COVID-19 в основной группе была примерно в два раза ниже

(2/37; 5,4%), чем в группе сравнения (7/62; 11,3%), однако снижение риска первичной конечной точки не достигло статистической значимости (отношение шансов 0,429; 95% доверительный интервал 0,084-2,188). Среди пациентов, получавших ритуксимаб, применение тиксагевимаба/цилгавимаба сопровождалось снижением частоты подтвержденной новой коронавирусной инфекции по сравнению с контролем (2/16; 12,5% и 2/9; 22,2%, соответственно), хотя разница была недостоверной ($p=0,6$). Тяжелый COVID-19 был зарегистрирован только в 1 случае (смерть) в контрольной группе. Легкие нежелательные явления после введения моноклональных антител наблюдались в 2 (5,4%) из 37 случаев.

Заключение. Результаты исследования показали безопасность и потенциальную эффективность тиксагевимаба/цилгавимаба в профилактике развития и тяжелого течения COVID-19 у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами, в том числе на фоне терапии ритуксимабом.

Ключевые слова. АНЦА-ассоциированный васкулит, тиксагевимаб/цилгавимаб, Эвушелд, COVID-19.

Пандемия COVID-19 стала вызовом для научного и медицинского сообщества, потребовав в кратчайшие сроки решить целый ряд проблем, связанных с диагностикой, лечением и профилактикой новой коронавирусной инфекции. Хотя в общей популяции разработанные вакцины снижали риск заражения

SARS-CoV-2 и тяжелого течения COVID-19, они оказались менее эффективными у пациентов с иммуновоспалительными ревматологическими заболеваниями, получающих иммуносупрессивные препараты [1-3].

В ноябре 2022 г. в Российской Федерации для доконтактной профилактики COVID-19 у лиц с умеренным или тяжелым иммунодефицитом был разрешен к применению комбинированный препарат тиксагевимаб/цилгавимаб (Эвушелд). В состав его входят длительно действующие человеческие моноклональные антитела класса IgG1κ, которые связываются с шиповидным белком SARS-CoV-2, блокируя его взаимодействие с рецептором ангиотензинпревращающим ферментос 2 (АПФ2) человека, в результате чего происходит предотвращение проникновения вируса в клетку хозяина и нейтрализация SARS-CoV-2 [4]. Эффективность доконтактной профилактики COVID-19 тиксагевимабом/цилгавимабом была установлена в двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании PROVENT, в которое были включены почти 5200 участников с повышенным риском заражения SARS-CoV-2 (например, медицинские работники, студенты, проживающие в общежитиях, военные и др.) и/или неадекватного ответа на вакцинацию (возраст старше 60 лет, хроническая болезнь почек, ожирение, подавленный иммунитет, хроническая obstructивная болезнь легких и др.) [5]. По крайней мере один фактор риска тяжелого течения COVID-19 имелся у 78% участников этого исследования, однако доля пациентов, получавших иммуносупрессивные препараты, составила всего 3%. В течение 6 мес после однократного введения исследуемого препарата была выявлено снижение относительного риска развития клинически явного COVID-19, подтвержденного с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), на 82,8% по сравнению с плацебо. Случаи тяжелого течения COVID-19 и смерти от вирусной инфекции наблюдались только в группе плацебо и не были зарегистрированы в основной группе. Нежелательные явления были в основном легкими или умеренно выраженными, а частота их оказалась сопоставимой в группах тиксагевимаба/цилгавимаба и плацебо. Первоначально тиксагевимаб/цилгавимаб для доконтактной профилактики новой коронавирусной инфекции применяли в дозе 150/150 мг, однако на фоне распространения мутантных штаммов SARS-CoV-2 было рекомендовано увеличить дозу до 300/300 мг каждые 6 мес.

Системные васкулиты, ассоциированные с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА), в том числе гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА), развиваются чаще у людей среднего и пожилого возраста и характеризуются тяжелым поражением верхних дыхательных путей, легких, почек, кожи и других органов. Как для индукции ремиссии АНЦА-ассоциированных васкулитов, так и поддерживающей терапии применяют различные иммуносупрессивные препараты (циклофосфамид, ритукси-

маб, микофенолат мофетил, азатиоприн и др.) и глюкокортикостероиды, которые не только ухудшают иммунный ответ на вакцинацию, но и способствуют более тяжелому течению COVID-19.

Целью исследования было изучение эффективности применения тиксагевимаба/цилгавимаба для доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы

В проспективное наблюдательное исследование включали взрослых (≥ 18 лет) пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами, диагноз которых соответствовал определением, принятым на конференции в Чепел-Хилле в 2012 г., а также алгоритму Европейского агентства по лекарствам (EMA) [6,7]. Все пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, которое было одобрено локальным этическим комитетом Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (09.12.2021, №22-21).

Набор пациентов проводился с 1 мая 2022 года по 31 марта 2023 года. Всех пациентов, получивших исследуемый препарат, наблюдали в течение по крайней мере 6 мес после его введения. Тиксагевимаб/цилгавимаб применяли в дозе, рекомендуемой на момент введения: 150/150 мг с мая по сентябрь 2022 года и 300/300 мг с октября 2022 года по март 2023 года. Группу сравнения составили пациенты с АНЦА-ассоциированными васкулитами, которым не вводили тиксагевимаб/цилгавимаб.

Первичной конечной точкой в исследовании были случаи клинически явного COVID-19, подтвержденного с помощью ПЦР или антигенного теста, вторичной конечной точкой – случаи тяжелого течения COVID-19 (необходимость в госпитализации, перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии, интубация и/или смерть). Конечные точки анализировали в течение 6 мес после введения тиксагевимаба/цилгавимаба (этот срок соответствует длительности действия препарата). Динамическое наблюдение осуществляли ежемесячно во время очных визитов пациентов в клинику или с помощью телефонных звонков, в ходе которых использовали стандартизованный набор вопросов.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.8 (ООО “Статтех”, Россия). Нормальность распределения количественных показателей проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные переменные представлены в виде медианы и межквартильного размаха, качественные – в виде доли в процентах. Сравнение качественных переменных при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера. Для сравнения непрерывных переменных использовали t-критерий Фишера (для переменных с нормальным распределением) или критерий Манна-Уитни (при распределении, отличающемся от нормального). Для оценки вероятности развития исхода в двух группах использовали метод бинарной логистической регрессии. Статистически значимыми считали результаты тестов при значении $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика пациентов. В исследование были включены 94 пациента с АНЦА-ассоциированным васкулитом, среди которых преобладали женщины (69%). Медиана возраста составила 56 (18-88) лет. Сопутствующие заболевания были выявлены у 84 (89%) паци-

ТАБЛИЦА 1. Исходная характеристика пациентов

	Тиксагевимаб/ цилгавимаб (n=32)	Контроль (n=62)	p
Женщины, n (%)	20 (62)	45 (73)	0,321
Возраст, лет	51 (18-88)	58 (20-87)	0,365
Диагноз, n (%)			0,096
ГПА	23 (72)	38 (61)	
МПА	9 (28)	16 (26)	
ЭГПА	0	8 (13)	
Иммуносупрессия, n (%)			
Нет	1 (3)	5 (8)	0,359
Азатиоприн	5 (16)	10 (16)	0,950
Микофенолата мофетил	4 (13)	6 (10)	0,678
Метотрексат	0	10 (16)	0,016
Глюкокортикостероиды	26 (81)	50 (81)	0,944
Циклофосфамид	4 (13)	7 (11)	0,865
Ритуксимаб	16 (50)	9 (15)	<0,001
Сопутств. болезни, n (%)			
По крайней мере одно	29 (81)	55 (89)	0,778
Сахарный диабет	2 (6)	5 (8)	0,359
Гипертония	17 (53)	39 (63)	0,365
ФП	1 (3)	4 (6)	0,501
ХБП 3-4 стадии	9 (28)	15 (24)	0,797
Бронхиальная астма	3 (9)	10 (16)	0,374
ХОБЛ	3 (9)	4 (6)	0,635
Ожирение	8 (25)	19 (31)	0,468
Хр. лимфолейкоз	0	1 (2)	0,475
Вакцинации от COVID-19 в течение 12 мес, n (%)			0,073
Не вакцинирован	17 (53)	43 (69)	
Спутник V, n (%)	12 (38)	16 (26)	
Спутник Лайт, n (%)	3 (9)	3 (5)	
COVID-19 в течение 12 мес	10 (31)	15 (24)	0,468

Примечание: ГПА — гранулематоз с полиангиитом, МПА — микроскопический полиангиит, ЭГПА — эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, ФП — фибрилляция предсердий

ентов; среди них наиболее распространенными были артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек (ХБП) и ожирение. Иммуносупрессивную терапию на момент включения в исследование получали 88 (94%) пациентов, в том числе 27 (28,7%) — ритуксимабом (кумулятивная доза от 0,5 до 11 г). Доля пациентов, которые не были вакцинированы против новой коронавирусной инфекции, составила 64%.

Пассивная иммунизация тиксагевимабом/цилгавимабом была проведена у 32 из 94 пациентов, в том числе в дозе 150/150 мг у 19 и в дозе 300/300 мг у 13. У 5 пациентов через 6 мес было выполнено повторное введение тиксагевимаба/цилгавимаба в дозе 300/300 мг. В соответствии с протоколом случаи 6-месячного наблюдения после повторного введения моноклональных антител рассматривали отдельно, т.е. частоту конечных точек рассчитывали по отношению к 37 слу-

чаям применения исследуемого препарата. Группы пациентов, получавших и не получавших тиксагевимаб/цилгавимаб, были сопоставимы по демографическим и различным клиническим показателям, включая частоту сопутствующих заболеваний, ухудшающих течение COVID-19, вакцинации и перенесенного COVID-19 в течение предыдущего года (табл. 1). Практически все пациенты обеих групп получали иммуносупрессивные препараты в сочетании с глюкокортикостероидами. Частота применения азатиоприна, микофенолата мофетила и циклофосфамида была практически одинаковой в двух группах, в то время как доля пациентов, получавших ритуксимаб, в основной группе была достоверно выше, чем в группе сравнения (50% и 15%, соответственно; $p < 0,001$), а частота применения метотрексата, наоборот, ниже (0 и 16%; $p = 0,016$).

Эффективность доконтактной профилактики тиксагевимабом/цилгавимабом. Частота подтвержденного COVID-19 в основной группе была примерно в два раза ниже (2/37; 5,4%), чем в группе сравнения (7/62; 11,3%), однако снижение риска первичной конечной точки не достигло статистической значимости (отношение шансов 0,429; 95% доверительный интервал 0,084-2,188).

Во всей выборке частота COVID-19 у пациентов, получавших ритуксимаб, была недостоверно выше (4/27; 14,8%), чем у пациентов, которым проводилась терапия другими иммуносупрессивными препаратами (5/67; 7,5%; $p = 0,27$). Среди пациентов, получавших ритуксимаб, применение тиксагевимаба/цилгавимаба сопровождалось снижением частоты подтвержденной новой коронавирусной инфекции по сравнению с контролем (2/16; 12,5% и 2/9; 22,2%, соответственно), хотя разница была недостоверной ($p = 0,6$).

У обоих пациентов основной группы наблюдалось легкое течение COVID-19, не потребовавшее госпитализации (табл. 2), в то время как 1 из 7 пациентов группы сравнения был госпитализирован и умер в отделении реанимации и интенсивной терапии от дыхательной недостаточности. Соответственно, частота вторичной конечной точки в двух группах составила 0 и 1,6%, соответственно. Среди заболевших COVID-19 не были вакцинированы против новой коронавирусной инфекции оба пациента основной группы и 3 из 7 пациентов группы сравнения (4 пациента были иммунизированы вакцинами Спутник V или Спутник Лайт в течение от 5 до 12 мес до заболевания).

Переносимость тиксагевимаба/цилгавимаба. Нежелательные явления после введения моноклональных анти-

ТАБЛИЦА 2. Пациенты, заболевшие COVID-19 после введения Эвушелда

Возраст, лет/пол	Диагноз	Терапия	Сопутствующие заболевания	Вакцинация против COVID-19	Время от введения Эвушелда до COVID-19 (дни)	Лечение COVID-19
37/жен	ГПА, ремиссия	Преднизолон 2,5 мг/сут, ритуксимаб	Нет	Нет	85	НПВП, фавипиравир
28/жен	ГПА, ремиссия	Азатиоприн 50 мг/сут, преднизолон 5 мг/сут, ритуксимаб	ХБП С3а	Нет	96	НПВП, фавипиравир, отмена азатиоприна

тел были зарегистрированы в 2 (5,4%) из 37 случаев (лихорадка, озноб, артралгии и миалгии в течение суток у одного пациента и боль в месте инъекции в течение 2 суток у второго). Оба нежелательных явления были легкими и не потребовали медицинского вмешательства.

Обсуждение

В нашем исследовании у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами, получавших иммуносупрессивную терапию, частота подтвержденного COVID-19 в течение 6 мес после введения тиксагевимаба/цилгавимаба была в два раза ниже, чем в группе сравнения (5,4% и 11,3%, соответственно), а случаев смерти от новой коронавирусной инфекции зарегистрировано не было. Различия частоты конечных точек между двумя группами не достигли статистически значимого уровня, что обусловлено недостаточной мощностью исследования. Полученные нами результаты согласуются с ранее опубликованными данными и подтверждают хороший профиль безопасности тиксагевимаба/цилгавимаба у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами, получающих иммуносупрессивную терапию [8-12].

В наших предыдущих работах и исследованиях других авторов были продемонстрированы переносимость и безопасность вакцины Гам-КОВИД-Вак у пациентов с аутоиммунными заболеваниями [13-17]. Однако эффективность вакцинации у таких больных обычно снижена, что может отражать эффект как самого заболевания, так и иммуносупрессивной терапии. А. Jena и соавт. провели мета-анализ 25 исследований, в которых изучался иммунный ответ на вакцинацию против SARS-CoV-2 у пациентов с различными иммуновоспалительными заболеваниями [18]. У пациентов с системными васкулитами частота сероконверсии была ниже (70,5%), чем у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (95,2%), спондилоартритом (95,6%) и системной красной волчанкой (90,7%). Частота сероконверсии не менялась (>90%) под влиянием ингибиторов фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина-6 и интерлейкина 12/23, была приемлемой (70-90%) при лечении глюкокортикостероидами, гидроксихлорохином, ингибиторами янус-киназ, микофенолата мофетилом и лефлуномидом и значительно снижалась (<70%) при применении ритуксимаба (антител к CD20) и абатацепта. Сходные данные приводят и другие авторы. Е. Vargas и соавт. оценивали иммунный ответ на вакцинацию против SARS-CoV-2 у 2686 пациентов с различными заболеваниями, сопровождающимися подавлением иммунитета [19]. Антительный ответ на введение вакцины отсутствовал или был слабым примерно у трети пациентов. Чаще всего (в 72% случаев) не удавалось достичь иммунного ответа у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами, получавших ритуксимаб. По данным L. Frommert и соавт., обследовавших 308 вакцинированных пациентов с аутоиммунными ревматическими заболеваниями, эффективность вакцинации против SARS-CoV-2 зависит в большей степени не от диагноза, а от типа иммуносупрессивной терапии [20].

В этом исследовании антительный ответ на вакцинацию также в наибольшей степени ухудшался под влиянием ритуксимаба и в меньшей степени при применении микофенолата мофетила, метотрексата или ингибиторов янус-киназ. Лечение ритуксимабом не только снижает ответ на вакцинацию против SARS-CoV-2, но и ухудшает исходы COVID-19 у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями [21]. По данным мета-анализа, применение ритуксимаба сопровождалось значительным увеличением риска тяжелого течения COVID-19 (отношение шансов 2,95; 95% доверительный интервал 2,30-3,78) и смерти от этого заболевания (отношение шансов 2,14; 95% доверительный интервал 1,37-3,35).

В отличие от вакцинации, пассивная иммунизация нейтрализующими моноклональными антителами обеспечивает быструю защиту от COVID-19 независимо от статуса иммунной системы пациента и позволяет не только снизить риск тяжелого течения COVID-19, но и продолжить поддерживающую иммуносупрессивную терапию, что особенно важно в контексте сохранения ремиссии у пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом. Следует отметить, что ритуксимаб в Российской Федерации, как и в других странах, разрешен к применению у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами и достаточно широко используется при этих заболеваниях как для достижения ремиссии, так и поддерживающей терапии. Количество пациентов, получавших ритуксимаб, в нашем исследовании было недостаточным для адекватного анализа эффективности тиксагевимаба/цилгавимаба в этой выборке. Тем не менее, как и во всей популяции исследования, применение моноклональных антител против SARS-CoV-2 на фоне терапии ритуксимабом сопровождалось двукратным снижением частоты подтвержденного COVID-19 (12,5% против 22,2% в группе сравнения).

Набор пациентов в наше исследование был начат в мае 2022 г., когда в Российской Федерации среди вариантов SARS-CoV-2 доминировал штамм Омикрон. По мере распространения этого варианта SARS-CoV-2 в мире стали появляться публикации о его пониженной чувствительности к тиксагевимабу/цилгавимабу, что поставило под сомнение эффективность препарата в текущей эпидемиологической обстановке [22-24]. В январе 2023 года Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) отозвало разрешение на применение тиксагевимаба/цилгавимаба на территории США из-за преобладания невосприимчивых вариантов SARS-CoV-2 [25]. Тем не менее, в Российской Федерации и Европейском Союзе применение тиксагевимаба/цилгавимаба было продолжено, учитывая сохранение чувствительности к препарату циркулирующих штаммов вируса.

В настоящее время комбинация тиксагевимаба/цилгавимаба является единственным доступным методом доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов со сниженным иммунным ответом. Пассивная иммуниза-

ция имеет значение и с точки зрения профилактики развития постковидного синдрома. По данным исследования, проводившегося в Москве, о наличии хотя бы одного симптома (чаще всего встречались респираторные симптомы и утомляемость), сохраняющегося или появившегося после перенесенного COVID-19, через 6 мес после выписки сообщили около половины взрослых пациентов, а через 12 мес – около трети [26]. Обращает на себя внимание возможность более тяжелого течения постковидного синдрома (распространенное поражение легких, случаи синдрома Гийена–Барре и распространенного поражения кожи) у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами [27].

Основными достоинствами нашего исследования были проспективный дизайн, однородная выборка пациентов и достаточный срок динамического наблюдения, которое проводилось по стандартному протоколу. Тем не менее, исследование имело и ограничения, прежде всего отсутствие рандомизации и относительно небольшую по численности выборку включенных пациентов, которая отражала редкость АНЦА-ассоциированных васкулитов в популяции.

Заключение

Результаты проспективного исследования подтвердили безопасность тикасегвимаба/цилгавимаба и свидетельствуют о его потенциальной эффективности в профилактике развития и тяжелого течения COVID-19 у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами, в том числе на фоне терапии ритуксимабом. Среди иммуносупрессивных препаратов, которые применяются при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях, ритуксимаб оказывает наиболее выраженное негативное действие на эффективность вакцинации против SARS-CoV-2 и значительно повышает риск неблагоприятных исходов COVID-19. Применение тикасегвимаба/цилгавимаба обеспечивает быструю пассивную иммунизацию против SARS-CoV-2 независимо от состояния иммунной системы пациента и позволяет продолжить иммуносупрессивную терапию, которая необходима для достижения или поддержания ремиссии АНЦА-ассоциированного васкулита. Учитывая неизбежное постепенное снижение эффективности нейтрализующих моноклональных антител в отношении постоянно мутирующего SARS-CoV-2, необходима модификация существующих или разработка новых препаратов. В настоящее время в исследовании SUPERNOVA изучаются эффективность и безопасность длительно действующих моноклональных антител следующего поколения, которые в лабораторных исследованиях нейтрализовали все протестированные варианты вируса, в том числе резистентные к другим подобным препаратам.

Конфликт интересов: нет.

- De Santis M, Motta F, Isailovic N, et al. Dose-dependent impairment of the immune response to the Moderna-1273 mRNA vaccine by mycophenolate mofetil in patients with rheumatic and autoimmune liver diseases. *Vaccines (Basel)* 2022;10(5):801.
- Singson JRC, Kirley PD, Pham H, et al. Factors associated with severe outcomes

- among immunocompromised adults hospitalized for COVID-19 – COVID-NET, 10 states, March 2020–February 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71(27):878–884. Published 2022 Jul 8. doi:10.15585/mmwr.mm7127a3.
- Floyd L, Elsayed ME, Seibt T, et al. SARS-CoV-2 vaccine response in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis. *Kidney Int Rep* 2022;7:629–32.
 - Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 17.
 - Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, et al. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for prevention of Covid-19. *N Engl J Med* 2022;386:2188–200.
 - 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.
 - Watts R, Lane S, Hanslik T, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis* 2007;66(2):222–7.
 - Ageel F, Geetha D. Tixagevimab and cilgavimab (Evusheld™) in rituximab-treated ANCA vasculitis patients. *Kidney Int Rep* 2022;7:2537–8.
 - Oeon AJ, Mustafa SS. Real-world experience of tixagevimab and cilgavimab (Evusheld) in rheumatologic patients on rituximab. *J Clin Rheumatol* 2023; 29(2):109–11.
 - Jakimovski D, Eckert SP, Mirmosayyeb O, et al. Tixagevimab and cilgavimab (Evusheld™) prophylaxis prevents breakthrough COVID-19 infections in immunosuppressed population: 6-month prospective study. *Vaccines (Basel)* 2023 Feb 3;11(2):350.
 - Thomas M, Masson M, Bitoun S, et al. Prophylaxis with tixagevimab/cilgavimab is associated with lower COVID-19 incidence and severity in patients with autoimmune diseases. *Rheumatology (Oxford)*, 2023; kead49.
 - Бекетова Т.В., Левина Н.О., Дубинская М.В. и др. Опыт применения тикасегвимаба и цилгавимаба (Эвюшелд) у 86 ревматологических пациентов, получающих анти-В-клеточную терапию ритуксимабом. *Научно-практическая ревматология* 2023;61(2):158–64 [Beketova TV, Levina NO, Dubinskaja MV, et al. Experience with Tixagevimab and Cilgavimab (Evusheld) in 86 rheumatic patients undergoing anti-B cell therapy with rituximab. *Rheumatology Science and Practice* 2023;61(2):158–64 (In Russ.)].
 - Надточеева В.Б., Буланов Н.М., Акулкина Л.А. и др. Эффективность вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) в профилактике тяжелого течения COVID-19 и смерти у госпитализированных взрослых пациентов. *Клин фармакол тер* 2022;31(2):20–26 [Nadtocheeva V, Bulanov N, Akulkina L, et al. Outcomes of breakthrough COVID-19 in hospitalized adult patients vaccinated with GamCOVID-Vac (Sputnik V). *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2022; 31(2):20–26 (In Russ.)].
 - Буланов Н.М., Новиков П.И., Гуляев С.В. и др. Переносимость вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) у взрослых пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями. *Клин фармакол тер* 2021;30(4): 23–28 [Bulanov N, Novikov P, Gulyaev S, et al. Tolerability and safety of GamCOVID-V (Sputnik V) vaccine in adult patients with autoimmune rheumatic diseases. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2021; 30(4):23–28 (In Russ.)].
 - Куликов А.Н., Муравьева Н.В., Белов Б.С. Безопасность комбинированной векторной вакцины ГамКОВИД-Вак (Спутник V) у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями: предварительные данные. *Антибиотики и химиотерапия* 2022;67(7–8):33–9 [Kulikov AN, Muravyeva NV, Belov BS. Safety of Gam-COVID-Vac (Sputnik V) combined vector vaccine in patients with immunoinflammatory rheumatic diseases: preliminary data. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy* 2022;67(7–8):33–9 (In Russ.)].
 - Куликов А.Н., Муравьева Н.В., Белов Б.С. Безопасность вакцин против COVID-19 у больных с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (предварительные данные). *Современная ревматология* 2022;16(1): 26–31 [Kulikov AN, Muravyeva NV, Belov BS. Safety of COVID-19 vaccines in patients with immunoinflammatory rheumatic diseases (preliminary data). *Modern Rheumatology Journal* 2022;16(1):26–31 (In Russ.)].
 - Куликов А.Н., Муравьева Н.В., Белов Б.С., Глухова С.И. Применение комбинированной векторной вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) у больных иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями: вопросы безопасности. *Научно-практическая ревматология* 2023;61(3):268–75 [Kulikov AN, Muravyeva NV, Belov BS, Glukhova SI. The use of the combined vector vaccine GamCOVID-Vac (Sputnik V) in patients with immuno-inflammatory rheumatic diseases: safety issues. *Rheumatology Science and Practice* 2023;61(3): 268–75 (In Russ.)].
 - Jena A, Mishra S, Deepak P, et al. Response to SARS-CoV-2 vaccination in immune mediated inflammatory diseases: Systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2022;21(1):102927
 - Barnes E, Goodyear CS, Willicombe M, et al. SARS-CoV-2-specific immune responses and clinical outcomes after COVID-19 vaccination in patients with immune-suppressive disease. *Nat Med* 2023;29(7):1760–74.
 - Frohmert LM, Arumhandi de Silva AN, et al. Type of vaccine and immunosuppressive therapy but not diagnosis critically influence antibody response after COVID-19 vaccination in patients with rheumatic disease. *RMD Open* 2022;8(2):e002650
 - Sparks JA, Wallace ZS, Seet AM, et al; COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Associations of baseline use of biologic or targeted synthetic DMARDs with COVID-19 severity in rheumatoid arthritis: Results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician registry. *Ann Rheum Dis* 2021;80(9): 1137–46.
 - Benotmane I, Velay A, Vargas GG, et al. Pre-exposure prophylaxis with 300 mg Evusheld™ elicits limited neutralizing activity against the Omicron variant. *Kidney Int* 2022;102:442–4.
 - Bruel T, Hadjadj J, Maes P, et al. Serum neutralization of SARS-CoV-2 Omicron

- sublineages BA. 1 and BA. 2 in patients receiving monoclonal antibodies. *Nat Med* 2022;28:1297–302.
24. Stuver R, Shah GL, Korde NS, et al. Activity of AZD7442 (tixagevimab-cilgavimab) against Omicron SARS-CoV-2 in patients with hematologic malignancies. *Cancer Cell* 2022;40:590–1.
 25. FDA announces Evusheld is not currently authorized for emergency use in the U.S. URL: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda/announces-evusheld-not-currently-authorized-emergency-use-us> (30.09.2023)
 26. Pazukhina E, Andreeva M, Spiridonova E, et al. Prevalence and risk factors of post-COVID-19 condition in adults and children at 6 and 12 months after hospital discharge: a prospective, cohort study in Moscow (StopCOVID). *BMC Med* 2022;20(1):244.
 27. Бекетова М.Ф., Бабак В.В., Супрун М.Д. и др. К вопросу поздних осложненных COVID-19 у пациентов с ревматическими заболеваниями. Научно-практическая ревматология 2022;60(2):162–4 [Beketova MF, Babak VV, Suprun MD, et al. On the issue of post COVID-19 condition in patients with rheumatic diseases. *Rheumatology Science and Practice* 2022;60(2):162-4 (In Russ.)].

Tixagevimab/cilgavimab (Evusheld) for pre-exposure prophylaxis of COVID-19 in patients with ANCA-associated vasculitis: a prospective study

M. Litvinova, N. Bulanov, P. Novikov, E. Filatova,
A. Skvortsov, I. Klimkina, S. Moiseev

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

Aim. To evaluate the efficacy of tixagevimab/cilgavimab (Evusheld) for pre-exposure prophylaxis of COVID-19 in patients with ANCA-associated vasculitis in a prospective study.

Material and methods. In a prospective observational study that was conducted from May 1, 2022 to March 31, 2023, we recruited adult (≥ 18 years old) patients with ANCA-associated vasculitis, that is, granulomatosis with polyangiitis, microscopic polyangiitis or eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. All patients who received tixagevimab/cilgavimab were followed for at least 6 months after its administration (monthly visits or phone contacts). The primary endpoint was defined as the occurrence of clinically evident COVID-19 confirmed by PCR or antigen test over 6-month fol-

low-up, whereas the secondary endpoint was severe COVID-19 (hospitalization, transfer to the intensive care unit, intubation and/or death).

Results. 94 patients with ANCA-associated vasculitis were enrolled in the study. 88 (94%) of them were treated with immunosuppressive agents, including rituximab in 27 patients. Passive immunization with tixagevimab/cilgavimab was performed in 32 out of 94 patients. At 6 month after the first infusion, tixagevimab/cilgavimab was re-administered in 5 patients. The occurrence of COVID-19 in the study group was about two-fold lower (2/37; 5.4%) than in the control group of patients who did not underwent pre-exposure prophylaxis (7/62; 11.3%). However, the reduction in the risk of the primary endpoint did not reach statistical significance (odds ratio 0.429; 95% confidence interval 0.084-2.188). Among patients who were treated rituximab, administration of tixagevimab/cilgavimab was associated with a trend to a lower occurrence of COVID-19 compared to control (2/16; 12.5% vs. 2/9; 22.2%; $p=0,6$). Adverse events after administration of monoclonal antibodies were registered in 2 (5.4%) of 37 cases. Both of them were mild and did not require medical intervention.

Conclusion. The results of the study showed the favorable safety profile and potential efficacy of tixagevimab/cilgavimab for pre-exposure prophylaxis of COVID-19 in patients with ANCA-associated vasculitis.

Keywords. ANCA-associated vasculitis, tixagevimab / cilgavimab, Evusheld, COVID-19.

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: M. Litvinova. Rossolimo, 11/5, Moscow 119435, Russia. maria.litvinova.2015@yandex.ru.

To cite: Litvinova M, Bulanov N, Novikov P, et al. Tixagevimab/cilgavimab (Evusheld) for pre-exposure prophylaxis of COVID-19 in patients with ANCA-associated vasculitis: a prospective study. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(4):24-29 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2023-4-24-29.

Прогностическое значение различных критериев дефицита железа у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности

Ж.Д. Кобалава, А.А. Лапшин, С.А. Галочкин

Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва

Для корреспонденции:
А.А. Лапшин, 117292, Москва, ул. Вавилова, 61. lapshin_aa@pfur.ru

Для цитирования:
Кобалава Ж.Д., Лапшин А.А., Галочкин С.А. Прогностическое значение различных критериев дефицита железа у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности. *Клин фармакол тер* 2023;32(4):30-35 [Kobalava Zh, Lapshin A, Galochkin S. Prognostic value of various iron deficiency criteria in patients with decompensated heart failure. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(4):30-35 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2023-4-30-35.

Цель. Оценить прогноз госпитализированных пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности (СН) и дефицитом железа (ДЖ) и динамику частоты ДЖ в результате оптимальной медикаментозной терапии СН без препаратов железа.

Материал и методы. В исследование были включены 223 пациента с декомпенсацией СН (медиана возраста 73 [65; 82] года). У всех пациентов определяли показатели феррокинетики (сывороточное железо, трансферрин, ферритин, коэффициент насыщения трансферрина железом — КНТЖ) и NT-proBNP. Наличие ДЖ оценивали на основании двух критериев: (1) ферритин < 100 нг/мл или 100–299 нг/мл при КНТЖ < 20%; (2) КНТЖ < 20% и сывороточное железо < 13 мкмоль/л. Первичной комбинированной конечной точкой служили повторная госпитализация и смерть от любых причин в течение 12 мес после госпитализации, вторичными — отдельные компоненты первичной конечной точки.

Результаты. По критериям 1 и 2 ДЖ был выявлен у 199 (89%) и 156 (70%) пациентов, соответственно. Наличие ДЖ по критерию 2 сопровождалось увеличением риска комбинированной первичной конечной точки (отношение рисков [ОР] 2,38; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,52–7,49, $p=0,003$) и госпитализации по любой причине (ОР 2,40; 95% ДИ 1,01–5,69, $p=0,047$). Наличие ДЖ по критерию 1 не оказывало значимого влияния на прогноз. Увеличение риска смерти от любых причин было отмечено при снижении КНТЖ (ОР 0,91; 95% ДИ 0,87–0,96, $p<0,001$) и повышении содержания ферритина (ОР 1,01; 95% ДИ 1,00–1,01, $p<0,001$). Частота ДЖ у пациентов с декомпенсацией СН снизилась от момента госпитализации до выписки (на 9% по критерию ДЖ 1 и на 10% по критерию ДЖ 2) и через 3 месяца (на 14% и 17%, соответственно). Значимые предикторы разрешения ДЖ без назначения препаратов железа не были установлены.

Заключение. Критерий 2 ДЖ имеет про-

гностическую значимость, в отличие от критерия 1. О неблагоприятном прогнозе свидетельствует снижение КНТЖ, а не уровня ферритина. На фоне оптимальной терапии СН через 3 мес отмечено снижение частоты ДЖ.

Ключевые слова. Сердечная недостаточность, дефицит железа, коэффициент насыщения трансферрина железом.

Дефицит железа (ДЖ) у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) сопровождается снижением качества жизни, толерантности к физической нагрузке, повышением частоты повторных госпитализаций и смертности независимо от наличия анемии [1]. Данные наблюдательных исследований свидетельствуют о высокой частоте ДЖ среди пациентов со стабильной СН и еще более высокой при декомпенсированной СН [2,3]. Для диагностики ДЖ традиционно определяют содержание железа и ферритина в сыворотке и коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТЖ). Следует учитывать, что ферритин не только отражает запасы железа в организме, но может повышаться как белок острой фазы, что затрудняет диагностику ДЖ [4,5]. Немногочисленные работы свидетельствуют о том, что частота ДЖ у пациентов с СН зависит от компенсации СН [6]. Учитывая высокую стоимость внутривенных препаратов железа, важным с фармакоэкономической точки зрения представляется проблема оптимального времени назначения таких препаратов [7].

В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов и Российского кардиологического общества ДЖ может быть установлен при снижении содержания ферритина < 100 нг/мл (абсолютный ДЖ) или при его содержании 100–299 нг/мл в сочетании с КНТЖ < 20% (функциональный ДЖ) [8,12]. Хотя этот критерий успешно использовали в ряде крупных рандомизированных контролируе-

мых исследований [9-11], он не был валидирован при биопсии костного мозга. В результате валидации маркеров обмена железа с помощью биопсии костного мозга в качестве признаков ДЖ было предложено использовать КНТЖ <20% и содержание железа сыворотки <13 мкмоль/л [13].

Целью исследования было оценить прогноз госпитализированных пациентов с декомпенсацией СН и дефицитом железа (ДЖ) и динамику частоты ДЖ у пациентов в результате оптимальной медикаментозной терапии СН без препаратов железа.

Материал и методы

Популяция исследования. В проспективное исследование включали пациентов с декомпенсацией СН (независимо от фракции выброса левого желудочка – ФВ ЛЖ), госпитализированных с октября 2020 г. по апрель 2021 г. Наличие СН подтверждалось повышенным уровнем NT-proBNP >125 нг/мл у пациентов с синусовым ритмом и >600 нг/мл у пациентов с фибрилляцией или трепетанием предсердий. Критериями исключения были язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, острый коронарный синдром, онкологические заболевания, острый гепатит, лечение гемодиализом, беременность, пневмония любой этиологии, включая COVID-19, прием препаратов железа за 3 месяца до включения в настоящее исследование.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Медицинского института РУДН.

Оцениваемые параметры. У всех пациентов исходно определяли содержание железа, трансферрина и ферритина в сыворотке и КНТЖ. У 100 пациентов содержание ферритина, КНТЖ и железа сыворотки измеряли также в день выписки и спустя 3 месяца после госпитализации. При этом пациенты не получали препараты железа. Наличие ДЖ оценивали на основании двух критериев: (1) ферритин <100 нг/мл или ферритин 100-299 нг/мл в сочетании с КНТЖ <20% (критерий 1) и (2) КНТЖ <20% и сывороточное содержание железа <13 мкмоль/л (критерий 2).

NT-proBNP в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа ELISA с использованием тест системы NT-proBNP-ИФА-БЕСТ и набора реагентов А-9102 (Россия, ЗАО “Вектор-Бест”).

Фенотип СН определяли в соответствии в ФВ ЛЖ: ≤40% – низкая, 41–49% – умеренно сниженная и ≥50% – сохраняющая. Тяжесть состояния пациентов с СН определяли с помощью шкалы оценки клинического состояния (ШОКС). Функциональный класс (ФК) СН по NYHA оценивали в соответствии с пройденной в течение 6 минут дистанцией (6МТХ).

Конечные точки. Первичной конечной точкой исследования были повторная госпитализация по любым причинам и смерть от любых причин, вторичными – два компонента первичной конечной точки по отдельности. Исходы определяли посредством телефонных контактов через 3, 6 и 12 мес после выписки.

Статистический анализ. Для статистической обработки данных использовали программу IBM SPSS Statistics 26.0. Проверка на нормальность распределения выполнялась с помощью W-теста Шапиро-Уилка. Данные представлены как Me (IQR) при ненормальном распределении и как $M \pm SE$ при нормальном распределении. Прогностические

модели были построены с помощью бинарной логистической регрессии с пошаговым исключением на основании статистики Вальда. Анализ выживаемости выполнен путем построения кривых Каплана-Мейера и оценкой разницы лог-ранк критерием с расчетом относительного риска. Влияние независимых предикторов на исход оценивали с помощью регрессионного анализа Кокса. Значение $p < 0,05$ считали статистически достоверным.

Результаты

Характеристика пациентов. В исследование были включены 223 пациента с декомпенсацией СН (медиана возраста 73 [65; 82] года). Клинико-демографическая и лабораторная характеристика пациентов представлена в табл. 1.

По критерию 1 ДЖ был выявлен у 199 (89%) пациентов, в том числе абсолютный у 153 (69%) и функциональный у 46 (20%). По критерию 2 ДЖ имелся у 156 (70%) пациентов. При использовании критерия 1 ДЖ без анемии выявили у 106 (47%) пациентов, ДЖ с анемией – у 93 (42%), анемию без ДЖ – у 9 (4%). У 15 (7%) пациентов содержание гемоглобина и сывороточных маркеров обмена железа было нормальным. При анализе критерия 2 ДЖ без анемии определялся у 77 (35%) пациентов, ДЖ с анемией – у 79 (35%), анемия без ДЖ – у 24 (11%). У 43 (19%) пациентов отклонений содержания гемоглобина и сывороточных маркеров обмена железа от нормы не выявили.

ТАБЛИЦА 1. Клинико-демографическая и лабораторная характеристика 223 пациентов с декомпенсацией СН

Параметр	Значение
Мужчины, n (%)	129 (58)
Возраст, лет	73 (65; 82)
Курение, n (%)	36 (16)
ФВ ЛЖ, %	44 (30; 55)
ФВ ЛЖ, n (%)	
≤40%	99 (44)
41-49%	40 (18)
≥50%	84 (38)
Функциональный класс по NYHA, n (%)	
II	37 (25)
III	77 (53)
IV	32 (22)
Госпитализации за последние 6 мес, n (%)	64 (29)
ШОКС, баллы	7 (5; 8)
Сопутствующие заболевания, n (%)	
Артериальная гипертония	196 (88)
Ишемическая болезнь сердца	121 (54)
Перенесенный инфаркт миокарда	89 (40)
Инсульт в анамнезе	25 (11)
Фибрилляция предсердий	136 (61)
Сахарный диабет	71 (32)
Анемия	102 (46)
ХОБЛ или бронхиальная астма	36 (16)
ХБП	82 (37)
Лабораторные показатели	
Эритроциты, млн/мкл	4,4 (3,9; 4,7)
Гемоглобин, г/л	126 (113; 138)
Ферритин, нг/мл	60,6 (35,7; 115,7)
КНТЖ, %	12,5 (7,2; 18,6)
Сывороточное железо, мкмоль/л	8,8 (5,7; 13,2)
Трансферрин, г/л	2,8 (2,4; 3,2)
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	53,5 (40,0; 68,3)
NT-proBNP, пг/мл	4076 (1911; 9651)

ТАБЛИЦА 2. Результаты многофакторного регрессионного анализа Кокса

Предиктор	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка	p	Exp(B)	95% ДИ
<i>Повторные госпитализации по любым причинам</i>					
ФВ ЛЖ ≤40%	0,840	0,318	0,008	2,315	1,241-4,318
ДЖ критерий 2	0,874	0,441	0,047	2,397	1,010-5,691
<i>Смерть от любых причин</i>					
ФП	1,047	0,363	0,004	2,850	1,398-5,81
КНТЖ	-0,092	0,025	<0,001	0,912	0,869-0,957
Ферритин	0,005	0,001	<0,001	1,005	1,003-1,006
<i>Повторные госпитализации или смерть</i>					
Гемоглобин	-0,016	0,006	0,005	0,984	0,973-0,995
ДЖ критерий 2	1,217	0,406	0,003	3,378	1,524-7,488
ФВ ЛЖ ≤40%	0,911	0,251	<0,001	2,486	1,520-4,067
Ферритин	0,003	0,001	<0,001	1,003	1,001-1,004

В модель включены: пол, анемия, ДЖ по критериям 1 и 2, ФВ ЛЖ, %, ФВ ЛЖ ≤40%, ФВ ЛЖ <50%, ИБС, инфаркт миокарда в анамнезе, фибрилляция предсердий (ФП), артериальная гипертензия, ХБП, ХОБЛ, курение, ожирение, повышение объема циркулирующей крови более 5 л, возраст, уровни гемоглобина, ферритина, КНТЖ, трансферрина, сывороточного железа, гемоглобина

Конечные точки. За время 12-месячного наблюдения 48 (21,5%) пациентов были повторно госпитализированы по любым причинам и 57 (25,6%) пациентов умерли от любых причин.

По данным многофакторного регрессионного анализа Кокса (табл. 2), наличие ДЖ по критерию 2 сопровождалось увеличением риска первичной конечной точки в 3,4 раза (отношение рисков [ОР] 3,378; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,524-7,488) и госпитализации по любым причинам в 2,4 раза (ОР 2,397; 95% ДИ 1,010-5,691), но не влияло на риск смерти от любых причин. В то же время наличие ДЖ по критерию 1 не сопровождалось увеличением риска как первичной, так и вторичной конечных точек (рис. 1). Другие предикторы конечных точек указаны в таблице. Данные о выживаемости пациентов в зависимости от фенотипа ДЖ приведены на рис. 2.

Динамика частоты ДЖ. Показатели обмена железа определяли в динамике у 100 пациентов. По критерию 1 частота ДЖ снизилась с 83% (65% – абсолютный, 18% – функциональный) до 74% к моменту выписки (58% – абсолютный, 16% – функциональный) и до 69% через 3 мес (57% – абсолютный, 12% – функциональный). По критерию 2 частота ДЖ снизилась с 59% до 49% к моменту выписки и до 42% через 3 мес (рис. 3). Значимые предикторы разрешения ДЖ без назначения

препаратов железа по критериям 1 и 2 не были установлены.

Обсуждение

Мы выявили значительное снижение частоты ДЖ по критериям 1 и 2 у пациентов с декомпенсацией СН, не принимавших препараты железа, во время короткой госпитализации. Сходные данные были получены и другими исследователями [6]. Можно предположить, что декомпенсация СН является триггером развития ДЖ, а ее лечение приводит к разрешению ДЖ у части пациентов [14]. При декомпенсации СН усиливается застой крови по большому кругу кровообращения [15], что приводит к ухудшению кровотока по венам кишечника, отеку слизистой оболочки кишки и ее гипоперфузии, развитию ишемии, нарушению проницаемости сосудов и дисбактериозу [16]. Это влияет на всасывание различных веществ, в том числе железа [17].

Возможность разрешения ДЖ у пациентов с СН без лечения дорогостоящими препаратами железа позволяет обсуждать вопрос об их применении с учетом стадии компенсации СН [7]. Хотя в исследовании AFFIRM-АНФ внутривенное введение карбоксимальтозата железа привело к снижению риска повторных госпитализаций у пациентов с острой декомпенсацией СН [11], вероятно, не всем пациентам целесообразно

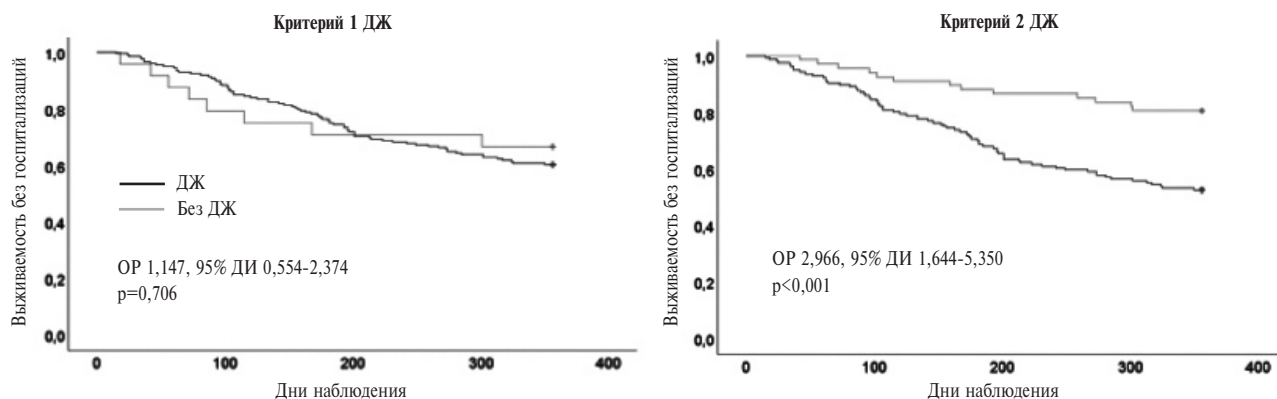


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования в зависимости от наличия ДЖ по критериям 1 (слева) и 2 (справа)

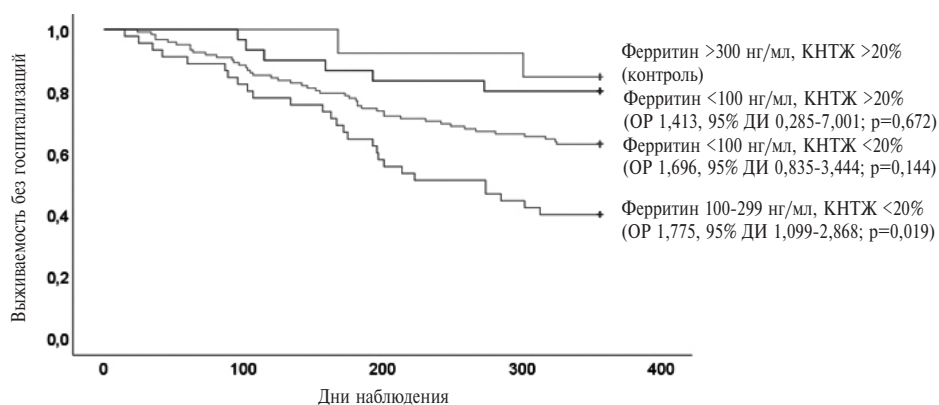


Рис. 2. Выживаемость без госпитализаций (кривые Каплана-Мейера) в зависимости от фенотипа ДЖ

назначать этот препарат во время декомпенсации, когда частота ДЖ самая высокая.

Пациентам с СН рекомендуют назначать препараты железа внутривенно, учитывая нарушение его всасывания в желудочно-кишечном тракте вследствие возможного застоя в венах кишечника и блокады ферропортина гепсидином. Повышение содержания гепсидина у пациентов с СН объясняется высоким воспалительным фоном, выражающемся в повышении уровней провоспалительных маркеров, таких как интерлейкины-1 и -6 и фактор некроза опухоли альфа. При парентеральном применении карбоксималтозат железа минует энтероциты кишечника. Комплекс карбоксималтозы и гидроксида железа поглощается клетками ретикуло-эндотелиальной системы, в частности макрофагами. В них создается значительный запас железа, которое должно высвобождаться по мере необходимости. Однако, высвобождение железа из клеток ретикулоэндотелиальной системы также может нарушиться вследствие связи гепсидина с ферропортином макрофагов [18]. Чтобы снять гепсидиновый блок, необходимо в первую очередь лечить основное заболевание, которое его вызвало – СН.

По данным многофакторного регрессионного анализа, снижение содержания гемоглобина в крови на 1 г/л

сопровождалось увеличением риска комбинированной первичной конечной точки на 1,6%. Эти данные свидетельствуют о необходимости своевременного лечения анемии, которая часто встречается у пациентов с СН и нередко обусловлена ДЖ [19].

Наличие ДЖ по критерию 2 сопровождалось увеличением риска первичной конечной точки в 3,4 раза и госпитализации по любым причинам в 2,4 раза, в то время как наличие ДЖ по критерию 1 не влияло на риск как первичной, так и вторичной конечных точек. Сходные результаты были получены в исследовании F. Graham и соавт. [20].

Снижение КНТЖ на 1% ассоциировалось с увеличением риска смерти от любых причин в течение 1 года на 8,8%. Это также согласуется с данными литературы последних лет, которые свидетельствуют о том, что именно КНТЖ, а не ферритин имеет более значимую прогностическую ценность в отношении неблагоприятных исходов [21]. В нашем исследовании увеличение содержания ферритина (а не снижение, характерное для ДЖ) на 1 нг/мл сопровождалось увеличением риска первичной конечной точки на 0,3% и риска смерти от любых причин на 0,5%, т.е. неблагоприятное прогностическое значение ферритина было связано с его ролью как маркера общего воспаления, а не ДЖ.

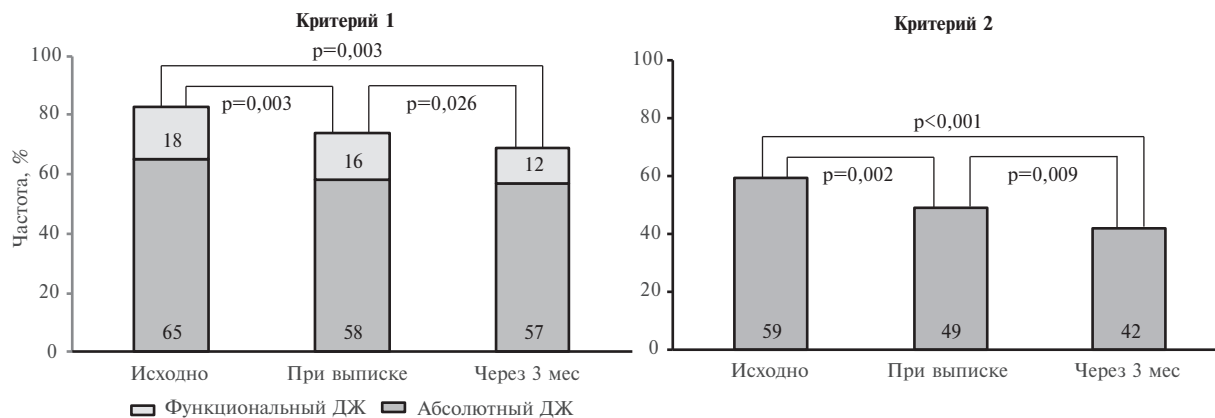


Рис. 1. Динамика частоты ДЖ по двум критериям без лечения препаратами железа. Для критерия 1 указана статистическая значимость (по критерию Мак Немара) изменений общей частоты ДЖ (как функционального, так и абсолютного)

Подобная закономерность ранее была описана другими авторами [22]. Кроме того, мы выявили ухудшение прогноза у пациентов с функциональным ДЖ, т.е. с высокими уровнями ферритина.

Недавно были опубликованы результаты мета-анализа крупных рандомизированных контролируемых исследований (CONFIRM-HF, AFFIRM-AHF, HEART-FID и IRONMAN), в которых изучалась эффективность карбоксимальтозата железа у пациентов с СН [9,11,23,24]. Внутривенное введение препарата железа привело к достоверному снижению риска повторных госпитализаций по поводу сердечно-сосудистого заболевания и смерти от сердечно-сосудистых причин (ОР 0,86, 95% ДИ 0,75-0,98, $p=0,029$). Наибольшее снижение риска этой конечной точки было выявлено у пациентов с КНТЖ <15% (ОР 0,72, 95% ДИ 0,57-0,69, $p=0,006$), в то время как у пациентов с КНТЖ $\geq 24\%$ он не изменился (ОР 1,17, 95% ДИ 0,91-1,50, $p=0,213$) [25]. Эти данные могут стать основанием для пересмотра показаний к внутривенному введению препаратов железа у пациентов с СН.

Заключение

Результаты исследования показали, что критерий 2 ДЖ (КНТЖ <20% и сывороточное железо <13 мкмоль/л), в отличие от критерия 1 (ферритин <100 нг/мл или 100-299 нг/мл при КНТЖ <20%), позволяет предсказать увеличение риска комбинированной первичной конечной точки и госпитализации по любой причине у пациентов с декомпенсацией СН. На ухудшение прогноза указывало также наличие анемии и снижение КНТЖ, а не содержания ферритина. Во время госпитализации и в течение 3 мес после выписки у части пациентов наблюдалось разрешение ДЖ, хотя препараты железа им не назначали.

Ограничения настоящего исследования

Нами не были установлены предикторы спонтанного разрешения ДЖ. Выявление таких предикторов позволило бы уточнить показания к внутривенному введению препаратов железа у пациентов с СН.

Конфликт интересов: нет.

- Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, et al. Iron deficiency predicts impaired exercise capacity in patients with systolic chronic heart failure. *J Card Fail* 2011;17(11):899-906.
- Cohen-Solal A, Damy T, Terbah M, et al. High prevalence of iron deficiency in patients with acute decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail* 2014;16:984-91.
- Okonko DO, Mandal AK, Missouris CG, et al. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(12):1241-51.
- Gentil JRS, Fabricio CG, Tanaka DM, et al. Should we use ferritin in the diagnostic criteria of iron deficiency in heart failure patients?. *Clin Nutr ESPEN* 2020;39:119-123.
- Kalantar-Zadeh K, Kalantar-Zadeh K, Lee GH. The fascinating but deceptive ferritin: to measure it or not to measure it in chronic kidney disease? *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1 Suppl 1:S9-S18.
- van Dalen DH, Kragten JA, Emans ME, et al. Acute heart failure and iron deficiency: a prospective, multicentre, observational study. *ESC Heart Fail* 2022;9(1):398-407.
- Недогода С.В., Саласюк А.С., Барыкина И.Н. и др. Фармакоэкономический анализ применения лекарственного препарата карбоксимальтозата железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и дефицитом железа в Российской Федерации. *Главврач* 2022;6:30-43 [Nedogoda SV, Salasyuk AS, Barykina IN, et al. Pharmacoeconomic analysis of the use of ferric carboxymaltose

- in patients with chronic heart failure and iron deficiency in Russian Federation. *Chief Physician* 2022;6:30-43 (In Russ.).]
- 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.
 - Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009;361(25):2436-48.
 - Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency†. *Eur Heart J* 2015;36(11):657-68.
 - Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet* 2020;396(10266):1895-1904.
 - Przybyłowski P, Wasilewski G, Golabek K, et al. Absolute and functional iron deficiency is a common finding in patients with heart failure and after heart transplantation. *Transplant Proc* 2016;48(1):173-6.
 - Grote Beverborg N, Klip IT, Meijers WC, et al. Definition of iron deficiency based on the gold standard of bone marrow iron staining in heart failure patients. *Circ Heart Fail* 2018;11(2):e004519.
 - Стуклов Н.И. Дефицит железа и анемия у больных хронической сердечной недостаточностью. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(5):651-60 [Stuklov NI. Iron deficiency and anemia in patients with chronic heart failure. *Rational pharmacotherapy in cardiology* 2017;13(5):651-60 (In Russ.)].
 - Jian J, Yang Q, Dai J, et al. Effects of iron deficiency and iron overload on angiogenesis and oxidative stress—a potential dual role for iron in breast cancer. *Free Radic Biol Med* 2011;50(7):841-7.
 - Sandek A, Bauditz J, Swidsinski A, et al. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(16):1561-9.
 - von Haehling S, Doehner W, Anker SD. Nutrition, metabolism, and the complex pathophysiology of cachexia in chronic heart failure. *Cardiovasc Res* 2007;73(2):298-309.
 - Toblli JE, Angerosa M. Optimizing iron delivery in the management of anemia: patient considerations and the role of ferric carboxymaltose. *Drug Des Devel Ther* 2014;8:2475-91.
 - Xia H, Shen H, Cha W, Lu Q. The prognostic significance of anemia in patients with heart failure: A meta-analysis of studies from the last decade. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:632318.
 - Graham FJ, Masini G, Pellicori P, et al. Natural history and prognostic significance of iron deficiency and anaemia in ambulatory patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2022;24(5):807-17.
 - Campodonico J, Nicoli F, Motta I, et al. Prognostic role of transferrin saturation in heart failure patients. *Eur J Prev Cardiol* 2021;28(15):1639-46.
 - Masini G, Graham FJ, Pellicori P, et al. Criteria for iron deficiency in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2022;79(4):341-51.
 - Mentz RJ, Garg J, Rockhold FW, et al. Ferric carboxymaltose in heart failure with iron deficiency. *N Engl J Med* 2023;389(11):975-86.
 - Kalra PR, Cleland JGF, Petrie MC, et al. Intravenous ferric derisomaltose in patients with heart failure and iron deficiency in the UK (IRONMAN): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet* 2022;400:2199-209.
 - Ponikowski P, Mentz RJ, Hernandez AF, et al. Efficacy of Ferric carboxymaltose in heart failure with iron deficiency: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J* 2023;ehad586.

Prognostic value of various iron deficiency criteria in patients with decompensated heart failure

Zh.D. Kobalava, A.A. Lapshin, S.A. Galochkin

Russian University of Peoples' Friendship, Moscow, Russia

Aim. To evaluate and prognosis of hospitalized patients with decompensated heart failure (HF) and iron deficiency (ID) and the changes in ID occurrence without iron supplementation.

Material and methods. In a prospective study, we enrolled 223 patients with decompensated heart failure (median age 73 [65; 82] years). Serum iron, transferrin, ferritin, transferrin iron saturation (TSAT) and NT-proBNP were determined in all patients. The presence of ID was assessed using two criteria: (1) ferritin <100 ng/ml or 100-299 ng/ml + TSAT <20%; (2) TSAT <20% and serum iron <13 μmol/L. The primary composite endpoint was rehospitalization and death from any cause within 12 months after hospitalization, whereas the secondary endpoints were individual components of the primary endpoint.

Results. According to criteria 1 and 2, ID was detected in

199 (89%) and 156 (70%) patients, respectively. The presence of ID according to criterion 2 was associated with an increased risk of the composite primary endpoint (hazard ratio [HR] 2.38; 95% confidence interval [CI] 1.52-7.49, $p=0.003$) and hospitalization for any cause (HR 2.40; 95% CI 1.01-5.69, $p=0.047$). The presence of ID according to criterion 1 did not have a significant effect on the occurrence of endpoints. Decreased TSAT (RR 0.91; 95% CI 0.87-0.96, $p<0.001$) and elevated ferritin levels (RR 1.01; 95% CI 1.00-1.01, $p<0.001$) were associated with a higher risk of death from any cause. The occurrence of ID in patients with decompensated HF decreased from hospitalization to discharge (by 9% according to ID criterion 1 and by 10% according to ID criterion 2) and at 3 months (by 14% and 17%, respectively). Significant predictors of ID resolution without administration of iron supplements have not been established.

Conclusion. Criterion 2 of ID had prognostic significance, in contrast to criterion 1. An unfavorable prognosis was indicated by a decrease in TSAT, and not in the level of ferritin. A decrease in the frequency of ID was found after 3 months in patients on guideline-directed treatment for HF without iron supplementation.

Keywords. *Heart failure, iron deficiency, transferrin saturation.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: A. Lapshin. Vavilova 61, Moscow 117292, Russia. lapshin_aa@pfur.ru.

To cite: Kobalava Zh, Lapshin A, Galochkin S. Prognostic value of various iron deficiency criteria in patients with decompensated heart failure. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(4):30-35 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2023-4-30-35.

Оптимальный режим дозирования препарата Ранквилон® для лечения пациентов с тревожными состояниями при неврастении и расстройствах адаптации: клиническое исследование II фазы

О.В. Гончаров^{1,2}, Д.Ч. Мавани³, А.А. Ледовских⁴, Л.А. Цукурова⁵, М.М. Гаврик⁶, И.В. Балабан⁷, А.А. Глобенко⁸, А.В. Капашин⁸, М.А. Пасько⁸

¹ООО “Мейли”, Санкт-Петербург, ²ФГБУ “НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева”, Санкт-Петербург, ³ООО “Медицинский Центр “Нова Вита”, Ростов-на-Дону, ⁴ООО “МК-Мед”, Санкт-Петербург, ⁵ООО “Центр профессиональной терапии”, Краснодар, ⁶ООО “НИЦ Эко-безопасность”, Санкт-Петербург, ⁷ООО “Аврора МедФорт”, Санкт-Петербург, ⁸АО “Валента Фарм”, Москва

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

Для цитирования:
Гончаров О.В., Мавани Д.Ч., Ледовских А.А. и др. Оптимальный режим дозирования препарата Ранквилон® для лечения пациентов с тревожными состояниями при неврастении и расстройствах адаптации: клиническое исследование II фазы. *Клин фармакол тер* 2023;32(4):36-40 [Goncharov OV, Mavani DCh, Ledovskikh AA, et al. Optimal dosage regimen of Ranquilon® for patients with anxiety associated with neurasthenia and adaptation disorders: phase II clinical trial. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(4):36-40 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2023-4-36-40.

Тревожные расстройства — одни из наиболее распространенных психопатологических состояний, значительно ухудшающих качество жизни пациентов. Ранквилон® (АО “Валента Фарм”) продемонстрировал статистически достоверное анксиолитическое действие на различных фармакологических моделях.

Цель. Обоснование оптимального режима дозирования в отношении эффективности и безопасности препарата Ранквилон® в лечении пациентов с тревожными состояниями при неврастении и расстройствах адаптации.

Материал и методы. В двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное проспективное исследование были включены 168 взрослых пациентов с тревожными состояниями при неврастении и расстройствах приспособительного спектра, которых рандомизировали на 4 группы. Пациенты из первой группы принимали 1 таблетку препарата Ранквилон® и 2 таблетки плацебо три раза в сутки (3 мг/сут), второй — 2 таблетки препарата Ранквилон® и 1 таблетку плацебо три раза в сутки (6 мг/сут), третьей — 3 таблетки препарата Ранквилон® три раза в сутки (9 мг/сут), четвертой — 3 таблетки плацебо три раза в сутки. Эффективность терапии оценивали через 28 дней на основании субшкалы общего клинического впечатления (Clinical Global Impression) — улучшения (CGI-i) и тяжести (CGI-s), а также шкалы для оценки тревоги Гамильтона (HARS) и шкалы оценки астении (MFI-20). Для оценки безопасности определяли параметры жизнедеятельности, лабораторные показатели и данные электрокардиограммы (ЭКГ), а также учитывали количество и тяжесть нежелательных явлений (НЯ) и серьезных нежелательных явлений (СНЯ).

Результаты. По первичному показателю эффективности (доля пациентов со значительным и выраженным улучшением по оценке врача [1 или 2 балла по шкале CGI-i] на День 29 ± 1) препарат Ранквилон® был наиболее

эффективным в суточной дозе 6 мг ($p=0,0148$ по сравнению с плацебо).

Заключение. Среди трех исследованных доз препарата Ранквилон® у пациентов с тревожными состояниями при неврастении и расстройствах адаптации оптимальной является суточная доза 6 мг, которая обеспечивает максимальные эффективность и безопасность и может быть рекомендована для изучения в клиническом исследовании III фазы.

Ключевые слова. Тревожные расстройства, неврастения, расстройства адаптации, Ранквилон®.

Тревожные расстройства часто сопровождают пациентов с неврологической и соматической (кардиологической, дерматологической, онкологической, гастроинтестинальной и др.) патологией. По данным Всемирной организации здравоохранения, тревожные расстройства входят в число десяти наиболее значимых проблем общественного здравоохранения. Популяционные исследования показывают, что на протяжении жизни с ними сталкивается от 25% до 50% населения [1]. В настоящее время тревогу рассматривают как независимый фактор риска развития неинфекционных хронических заболеваний, в том числе неврастении и расстройств адаптации [2].

Под неврастением подразумеваются проявления астении, причиной и движущим фактором развития которой является психогенное воздействие (травмирующее переживание) [3]. По этиологическому признаку выделяют первичную (реактивную) неврастению, которая возникает на фоне стресса, эмоциональных перегрузок, переживаний, и вторичную (симптоматическую) неврастению на фоне заболеваний различных органов и систем [4]. Для неврастении характерно разнообразие клинических симптомов: астенические жалобы (общая сла-

бость, быстрая утомляемость, сонливость, адинамия и др.), головная боль, головокружение, нарушения памяти, а также их сочетание с такими симптомами, как повышенная чувствительность к звукам, шуму и яркому свету. Важно отметить, что симптомы неврастения, как правило, не проходят после отдыха, что отличает ее от физиологической усталости [3,4].

Расстройства адаптации рассматриваются в качестве патологической реакции на эмоциональное стрессовое событие. В этих случаях стрессовый фактор не носит чрезмерный характер и не представляет непосредственной угрозы для жизни и здоровья человека. Чаще всего эмоциональное воздействие при данной патологии связано с бытовыми ситуациями, когда в силу различных причин меняется жизненный уклад или привычки, человек оказывается в условиях повышенных физических или эмоциональных нагрузок, возникают проблемы в межличностных отношениях и другие, подобные выше перечисленным, обстоятельства. В развитии дезадаптации важную роль играют индивидуальная предрасположенность к провоцирующему фактору, склонность к фиксации стрессовой ситуации и ее драматизации. Расстройства адаптации, по данным разных авторов, в популяции встречаются с частотой от 1% до 21%. В клинической картине у пациентов с данным расстройством наиболее часто отмечается тревожная или депрессивная симптоматика, а также их сочетание. Реже встречаются формы с преобладанием психовегетативных и астенических расстройств [5,6].

Развитие тревожных состояний опосредовано действием нейротрансмиттеров и биологически активных соединений, среди которых можно выделить γ -аминомасляную кислоту (ГАМК), серотонин, норадреналин, дофамин и др. [7]. Важная роль в патогенезе тревожных состояний отводится холецистокининергической системе регуляции. Холецистокинин – нейропептидный гормон, синтезируемый клетками слизистой оболочки двенадцатиперстной и тощей кишки и проксимального отдела подвздошной кишки и обладающий множеством функций, часть из которых связана с центральной нервной системой, где он оказывает влияние на процессы обучения и памяти, механизмы тревожности и болевой чувствительности (ноцицепции) [8].

Действующее вещество лекарственного препарата Ранквилон® (амид N-(6-фенилгексаноил)-глицил-L-триптофана) является блокатором центральных холецистокининовых рецепторов. В ходе доклинических исследований было показано наличие у препарата анксиолитического эффекта, при этом он не вызывал гипноседацию, миорелаксацию, угнетение спонтанной двигательной активности и когнитивных расстройств, что выгодно отличает Ранквилон® от классических анксиолитиков [7].

Целью исследования было обоснование оптимального режима дозирования лекарственного препарата Ранквилон® в отношении эффективности и безопасности в лечении пациентов с тревожными состояниями при неврастении и расстройствах адаптации.

Материал и методы

При планировании плацебо-контролируемого исследования учитывали положения Руководств Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) по клиническому изучению лекарственных препаратов, предназначенных для лечения тревожных расстройств [9,10]. Исследование было проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, нормативными актами Российской Федерации (РФ) и Евразийского экономического союза (Решение Евразийской экономической комиссии от 3.11.2016 г. №79), а также стандартами Надлежащей Клинической Практики ICH E6 GCP. Перед проведением исследования было получено одобрение Совета по этике Минздрава РФ (№269 от 23.03.2021 г.) и разрешение Минздрава РФ (Разрешение на проведение клинических исследований №208 от 15.04.2021 г.).

В исследование включали пациентов (мужчины и женщины в возрасте от 18 до 70 лет) с тревожными расстройствами, соответствующими диагнозам неврастения (F48.0) или расстройства приспособительных реакций (F43.2) согласно Международной классификации болезней (МКБ)-10. Все пациенты подписали письменное согласие на участие в данном исследовании. Критериями включения были выраженность симптомов тревоги по шкале оценки тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale – HARS) 18–24 балла, выраженность астении по шкале самооценки астении (MFI-20) более 50 баллов, сумма баллов по шкале Гамильтона для оценки депрессий (HAMD-17) менее 6, оценка по субшкале CGI-s не менее 4 баллов. До начала исследования было получено согласие пациентов на применение адекватных методов контрацепции на протяжении всего исследования и в течение 30 дней после его окончания. Для женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом обязательным критерием включения был отрицательный тест на беременность.

Основными критериями невключения были беременность и период лактации, непереносимость действующего или вспомогательных веществ исследуемого препарата, дефицит лактазы, непереносимость лактозы или галактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, прием алкоголя или наркотических препаратов на момент включения в исследование и/или алкогольная, наркотическая или лекарственная зависимость в анамнезе, онкологическая патология, инфицирование вирусом иммунодефицита человека, вирусные гепатиты, сифилис в анамнезе или в настоящее время, шизофрения, шизоаффективные, аффективные и панические расстройства, острый психоз, в том числе в анамнезе, органическое поражение центральной нервной системы травматического и алкогольного генеза, постэнцефалитический синдром, дегенеративные заболевания центральной нервной системы, депрессия и генерализованное тревожное расстройство, в том числе в анамнезе, суицидальные мысли или идеи, суицидальные попытки в анамнезе, эпилепсия, судорожные припадки, в том числе в анамнезе, а также другие тяжелые, декомпенсированные или нестабильные заболевания. В исследование не включали пациентов, которые менее чем за 90 дней до скрининга участвовали в любом другом клиническом исследовании, принимали лекарственные препараты, оказывающие выраженное влияние на гемодинамику или функцию печени (в частности, барбитураты, омепразол, циметидин) менее чем за 30 дней до начала исследования, а также пациентов, которым требовалось назначение запрещенной в рамках данного исследования сопутствующей терапии.

Исследование было проведено с 6.06.2021 г. (скрининг первого пациента) по 3.01.2022 г. (последний визит послед-

него пациента) на базе 8 исследовательских центров в РФ.

Исследование состояло из периода скрининга (дни от -6 до 0), периода лечения (дни от 1 до 28) с оценкой эффективности терапии на день 29 ± 1 и периода последующего наблюдения в течение 7 ± 1 дней. Максимальная продолжительность участия в исследовании для одного пациента составила не более 45 дней.

Пациентов рандомизировали на 4 группы: первая – 1 таблетка препарата Ранквилон® и 2 таблетки плацебо три раза в сутки (суточная доза 3 мг), вторая – 2 таблетки препарата Ранквилон® и 1 таблетка плацебо три раза в сутки (суточная доза 6 мг), третья – 3 таблетки препарата Ранквилон® три раза в сутки (суточная доза 9 мг) и четвертая – 3 таблетки плацебо три раза в сутки. Лечение продолжали в течение 28 дней.

В качестве первичной конечной точки в исследовании была принята доля больных со значительным и выраженным улучшением по оценке врача (оценка по шкале CGI-i 1 или 2 балла) на день 29 ± 1 (Визит 3). В качестве вторичных конечных точек определяли изменения состояния пациентов по шкалам CGI-I, CGI-s, HARS, MFI-20, изменение уровня личностной и ситуативной тревожности по опроснику Спилбергера на дни 15 ± 1 (Визит 2) и 29 ± 1 (Визит 3), а также время достижения изменений. По данным литературы, субшкалы CGI-i и CGI-s широко используются для оценки эффективности препаратов для лечения заболеваний невротического спектра [11-16].

Безопасность исследуемых доз препарата оценивали на основании мониторинга основных жизненных показателей (АД, частота сердечных сокращений и дыхательных движений), показателей общего анализа крови (концентрация гемоглобина, гематокрит, количество эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ), биохимического анализа крови (концентрации общего холестерина, общего белка, глюкозы, креатинина, общего и прямого билирубина, мочевины, активности аминотрансфераз и щелочной фосфатазы), общего анализа мочи и ЭКГ. На протяжении всего исследования оценивали количество и тяжесть НЯ и СНЯ.

Статистический анализ проводился при помощи программного обеспечения SAS® версии 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA). Применяемый уровень значимости в клиническом исследовании составлял 0,05.

Результаты

Всего в исследовании было скринировано 174 пациента. Из них 168 пациентов (52 мужчины и 116 женщин) прошли скрининг и были рандомизированы на четыре группы: первая – Ранквилон® в дозе 3 мг/сут ($n=43$, 9 мужчин и 34 женщины, средний возраст $36,2 \pm 13,9$ года), вторая – Ранквилон в дозе 6 мг/сут ($n=42$, 16 мужчин и 26 женщин, средний возраст $40,9 \pm 14,1$ года), третья – Ранквилон® в дозе 9 мг/сут ($n=41$, 13 мужчин и 28 женщин, средний возраст $38,9 \pm 13,7$ года) и четвертая – плацебо ($n=42$, 14 мужчин и 28 женщин, средний возраст $35,4 \pm 13,5$ года). Досрочно выбыли из исследования 3 пациента: пропуск приема препарата – 1 пациент из первой группы, несоответствие критериям отбора – 1 пациент из второй группы, пребывание в карантине после контакта с больным COVID-19 – 1 пациентка из третьей группы (рис. 1).

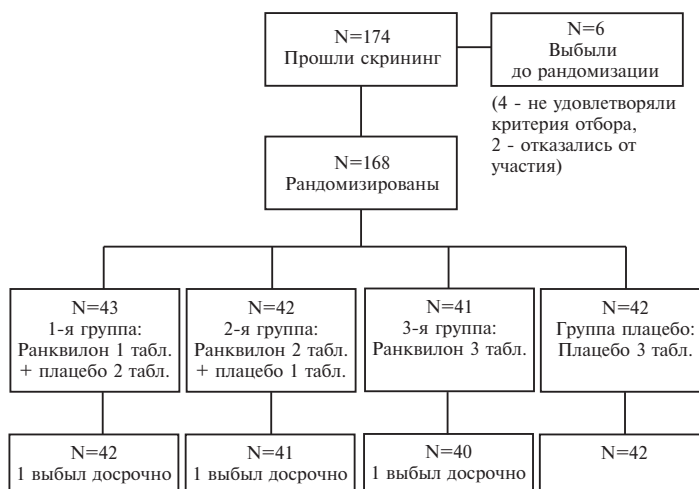


Рис. 1. Распределение пациентов в ходе исследования

Основной анализ первичного и вторичных параметров эффективности проводился в популяции рандомизированных пациентов (intention-to-treat, ИТТ; $n=168$), дополнительный – в популяции пациентов, завершивших исследование по протоколу (per protocol, РР, $n=165$).

В популяции ИТТ значительное или выраженное улучшение по шкале CGI-i через 4 недели было достигнуто у 39,5%, 57,1% и 43,9% пациентов, получавших Ранквилон® в дозах 3, 6 и 9 мг/сут, соответственно, и 28,6% пациентов группы плацебо. В дозе 6 мг/сут препарат Ранквилон® по первичному показателю эффективности статистически значимо превосходил плацебо ($p=0,0148$). В популяции РР значительное или выраженное улучшение по шкале CGI-i через 4 недели было отмечено у 40,5%, 58,5% и 45,0% пациентов, получавших Ранквилон® в дозах 3, 6 и 9 мг/сут, соответственно, и 28,6% пациентов группы плацебо. В этой популяции Ранквилон® в дозе 6 мг/сут по эффективности также статистически значимо превосходил плацебо. Хотя при применении препарата в дозах 3 и 9 мг/сут частота значительного или выраженного улучшения по шкале CGI-i через 4 недели в популяциях ИТТ и РР была выше, чем при приеме плацебо, различия не достигли статистической значимости.

У пациентов, получавших Ранквилон® в дозе 6 мг/сут, наблюдалось более выраженное уменьшение тяжести состояния по субшкале CGI-s через 4 недели в популяции РР по сравнению с группой плацебо ($p=0,0063$). В этой группе было отмечено также статистически значимое улучшение суммарного балла по шкале MFI-20 через 4 недели ($p=0,012$) и снижение выраженности тревоги по шкале HARS в популяции ИТТ через 2 и 4 недели после начала терапии ($p=0,0005$ и $p=0,0041$, соответственно) по сравнению с плацебо. Кроме того, у пациентов, получавших Ранквилон® в дозе 6 мг/сут, через 4 недели значительно чаще ($p=0,0204$) наблюдали снижение выраженности тревоги по шкале HARS до 17 баллов и менее.

В ходе исследования не были зарегистрированы СНЯ

и НЯ, которые бы привели к досрочному прекращению лечения. У 50 пациентов были отмечены 155 НЯ, среди которых 89 были расценены как связанные с приемом препарата. 47 НЯ наблюдались у 13 (30,2%) пациентов из первой группы, 25 – у 11 (26,2%) пациентов из второй группы, 35 – у 11 (26,8%) пациентов из третьей группы и 48 – у 15 (35,7%) пациентов из группы плацебо. Статистически значимых различий частоты НЯ между группами выявлено не было. Наиболее частыми НЯ были нарушения со стороны нервной системы, такие как головная боль, головокружение и сонливость, а также желудочно-кишечные нарушения (боль в животе и диарея). При оценке показателей жизнедеятельности и данных ЭКГ было зафиксировано 3 случая отклонений от нормы (1 случай повышения АД у пациента из второй группы и по 1 случаю повышения и снижения АД у пациентов из группы плацебо). Среди всех выявленных НЯ лишь одно (зубная боль у пациента из третьей группы) было расценено как тяжелое. Также были выявлены НЯ средней тяжести, в том числе 3 – у пациентов из первой группы, 2 – второй, 8 – третьей и 16 – из группы плацебо. Все остальные НЯ были легкой степени тяжести. НЯ, связанные с приемом препарата исследования, разрешились самостоятельно без последствий за исключением одного случая протеинурии (2,3%) в первой группе, исход которой остался неизвестным. Статистически значимых различий при оценке безопасности между группами приема препарата и плацебо не выявлено.

Обсуждение

Клинические исследования II фазы являются важной и неотъемлемой частью разработки оригинальных лекарственных препаратов. Они позволяют определить, обладает ли новый препарат или метод лечения достаточной эффективностью и безопасностью, чтобы гарантировать успех его дальнейшего изучения в крупномасштабном рандомизированном клиническом исследовании III фазы. Исследования II фазы также дают представление о спектре заболеваний, при которых препарат наиболее эффективен, возможных НЯ и их лечении, а также об оптимальных режимах дозирования для планирования последующих исследований. По данным Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA), примерно 33% препаратов, изучающихся в исследованиях II фазы, переходят в следующую фазу клинических исследований [17, 18].

Несмотря на многообразие возможных дизайнов исследований фазы II “золотым стандартом” для доказательства эффективности нового препарата в таких исследованиях и перехода к проведению регистрационных исследований III фазы являются плацебо-контролируемые рандомизированные исследования [17]. В исследованиях II фазы обычно участвуют до нескольких сотен пациентов, а продолжительность лечения варьируется от нескольких месяцев до нескольких лет [18].

Стратегия подбора доз и выбора конечных точек в

клиническом исследовании II фазы напрямую влияет на результаты оценки общей эффективности препарата в клиническом исследовании III фазы. Выбор одной или нескольких доз для перехода к III фазе клинических исследований является одним из наиболее сложных решений при разработке лекарственных средств. Отсутствие успеха клинического исследования III фазы часто можно объяснить неправильным подбором дозы, которая слишком мала для достижения желаемого эффекта или слишком высока, что приводит к неблагоприятному профилю безопасности. Правильно подобранная доза и схема дозирования будут иметь более благоприятное соотношение польза/риск, что в конечном итоге напрямую определяет перспективность новой лечебной технологии [19].

Все вышеизложенные принципы были учтены при планировании клинического исследования II фазы препарата Ранквилон, которое было двойным слепым, рандомизированным, плацебо-контролируемым и предполагало изучение эффективности и безопасности суточных доз 3 мг, 6 мг и 9 мг. Одной из целей исследования была оценка наличия взаимосвязи “доза-эффект”. При планировании исследования были учтены требования руководств по клиническому изучению лекарственных препаратов, предназначенных для лечения тревожных расстройств.

Полученные результаты позволили оценить безопасность и эффективность препарата Ранквилон®, а также проанализировать данные о возможной взаимосвязи “доза-эффект”. Частота НЯ при различных режимах дозирования Ранквилон® существенно не отличалась. Полученные данные показали эффективность препарата Ранквилон® в лечении пациентов с тревожными состояниями при неврастении и расстройствах адаптации. Наибольший эффект по сравнению с плацебо при сопоставимой безопасности был достигнут при приеме препарата Ранквилон® в суточной дозе 6 мг.

Заключение

Результаты исследования II фазы свидетельствуют о том, что оптимальная доза препарата Ранквилон® у пациентов с тревожными состояниями при неврастении и расстройствах адаптации составляет 6 мг/сут. Эффективность данной дозы препарата превосходила плацебо при сопоставимом профиле безопасности. Наиболее часто встречавшимися НЯ, вероятно, связанными с использованием препарата Ранквилон®, были нарушения со стороны нервной системы (головная боль, головокружение и сомнолентность) и желудочно-кишечные нарушения (боль в животе и диарея). Доза препарата Ранквилон® 6 мг может быть рекомендована для изучения в клиническом исследовании III фазы.

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

1. Гуров В.А., Медведев В.Э. Тревожные расстройства в общей врачебной практике: аспекты клиники и терапии. Архив внутренней медицины 2011;2:15–9 [Gurov VA, Medvedev VE. Anxiety disorders in general medical practice: aspects of the clinic and therapy. The Russian Archives of Internal Medicine 2011;2:15–9 (In Russ.)].
2. Шишкова В.Н., Драницына Б.Г., Драпкина О.М. Алгоритмы ведения пациентов с тревогой в практике терапевта. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2023;22(2):63–9 [Shishkova VN, Dranitsyna BG, Drapkina OM. Algorithms for the management of patients with anxiety in the internist's practice. Cardiovascular Therapy and Prevention 2023;22(2):63-9 (In Russ.)].
3. Чутко Л.С., Баранова И.А. Неврастения. Медицинский совет 2009;4:23–4 [Chutko LS, Baranova IA. Neurasthenia. Medical Council (Meditsinskiy sovet) 2009;(4):23–4 (In Russ.)].
4. Дадашева К.Н., Агафонов Б.В., Дадашева М.Н., Подрезова Л.А. Неврастенический синдром в общей врачебной практике. Возможности терапии. РМЖ. Медицинское обозрение 2019;4(11):91–5 [Dadasheva KN, Agafonov BV, Dadasheva MN, Podrezova LA. Asthenic syndrome in general practice: therapy possibilities. RMJ. Medical Review 2019;4(11):91–5 (In Russ.)].
5. Антипова О.С. Расстройства адаптации: современные подходы к диагностике и терапии. Психиатрия и психофармакотерапия 2012;14(6):22–7 [Antipova OS. Adaptation disorders: modern approaches to diagnosis and therapy. Psychiatry and psychopharmacotherapy 2012;14(6):22–7 (In Russ.)].
6. Пашкань И.И. Современная клинико-эпидемиологическая характеристика медико-социальной проблемы расстройств адаптации. Университетская клиника 2019;3(32):87–92 [Patskan I. Modern clinical and epidemiological characteristics of the medical and social problem of adjustment disorders. University Clinic 2019;3(32):87–92 (In Russ.)].
7. Незнамов Г.Г., Дорофеева О.А., Метлина М.В. и др. Результаты клинического исследования нового анксиолитика, блокатора центральных холинэргических рецепторов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2019;119(8):53–60 [Neznamov GG, Dorofeeva OA, Metlina MV, et al. Results of a clinical study of a new anxiolytic, a blocker of central cholecystokinin receptors. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova 2019;119(8):53-60 (In Russ.)].
8. Chandra R, Liddle RA. Cholecystokinin. Curr Opin Endocrinol Diab Obesity 2007;14(1):63–7.
9. European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of medicinal products indicated for generalised anxiety disorder. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-indicated-generalised-anxiety-disorder_en.pdf.
10. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of panic disorder. London, 20 January 2005.
11. Зозуля А.А., Незнамов Г.Г., Сюняков Т.С. и др. Эффективность и механизмы действия нового дипептидного анксиолитика Селанка при терапии генерализованного тревожного расстройства и неврастении. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2008;108(4):38–49 [Zozulya AA, Neznamov GG, Syunyakov TS, et al. Efficacy and possible mechanism of action of a new peptide anxiolytic Selank in the therapy of generalized anxiety disorders and neurasthenia. Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova 2008;108(4):38–49 (In Russ.)].
12. Медведев В.Э., Терещенко О.Н., Кост Н.В. и др. Оптимизация терапии тревожных расстройств пептидным препаратом Селанк. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2015;115(6):33–40 [Medvedev VE, Tereshchenko ON, Kost NV, et al. Optimization of the treatment of anxiety disorders with selank. Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova 2015;115(6):33-40 (In Russ.)].
13. Медведев В.Э., Епифанов А.В. Терапия невротических, связанных со стрессом, и соматоформных расстройств у пациентов с гипертонической болезнью. Российский психиатрический журнал 2011;(1):55–61 [Medvedev VE, Epifanov AV. Therapy of neurotic, stress-related and somatoform disorders in hypertensive patients. Russian Journal of Psychiatry 2011;1:55–61 (In Russ.)].
14. Сюняков Т. С., Незнамов Г. Г. Оценка терапевтической эффективности и безопасности селективного анксиолитика афобазола при генерализованном тревожном расстройстве и расстройствах адаптации: результаты многоцентрового рандомизированного сравнительного с диазепамом исследования. Терапевтический архив 2016;88(8):73–86 [Syunyakov TS, Neznamov GG. Evaluation of the therapeutic efficacy and safety of the selective anxiolytic afobazole in generalized anxiety disorder and adjustment disorders: Results of a multicenter randomized comparative study of diazepam. Terapevticheskii Arkhiv 2016;88(8):73-86 (In Russ.)].
15. Яхно Н.Н., Парфенов В.А., Рейхарт Д.В. и др. Многоцентровая неинтервенционная проспективная наблюдательная программа изучения практики назначения препарата тералигден у больных с диагнозом вегетативного расстройства (СТАРТ-2: российский опыт применения русскоязычной валидированной версии опросника 4DSQ. Промежуточный анализ). Журнал неврологии и психиатрии 2015;115(5):27–33 [Yakhno NN, Parfenov VA, Reyhart DV, et al. The multicenter non-interventional, prospective observational program on the study of practical use of teraligen in patients diagnosed with autonomic disorder (START2): a local Russian experience with the use of the Russian version of The Four-Dimensional Symptom Questionnaire (4DSQ). Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii 2015;115(5):27–33 (In Russ.)].
16. Смудевич А.Б., Андрющенко А.В., Бескова Д.А. Новый подход к терапии неврастении и соматогенной астении (результаты многоцентрового исследования эффективности и безопасности Ладастена). Психиатрия и психофармакотерапия 2009;11(1):18–26 [Smulevich AB, Andryushchenko AV, Beskova DA. A new approach to the treatment of neurasthenia and somatogenic asthenia (results of a multicenter study of the efficacy and safety of Ladasten). Psychiatry and psychopharmacotherapy 2009;11(1):18–26 (In Russ.)].
17. Torres-Saavedra PA, Winter KA. An overview of phase 2 clinical trial designs. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2022;112(1):22–9.
18. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Step 3: Clinical Research. The Drug Development Process; <https://www.fda.gov/patients/drug-development-process/step-3-clinical-research>.
19. Antonijevic Z, Pinheiro J, Fardipour PF, Lewis RJ. Impact of dose selection strategies used in phase II on the probability of success in phase III. Stat Biopharm Res 2010;2(4):469–86.

Optimal dosage regimen of Ranquilon® for patients with anxiety associated with neurasthenia and adaptation disorders: phase II clinical trial

O. Goncharov^{1,2}, D. Mavani³, A. Ledovskikh⁴, L. Tsukurova⁵, M. Gavrik⁶, I. Balaban⁷, A. Globenko⁸, A. Kapashin⁸, M. Pasko⁸

¹Meyli LLC, St Petersburg, ²Bekhterev Scientific Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, St Petersburg, ³Medical Center Nova Vita LLC, Roston-on-Don, ⁴MK-MED LLC, St Petersburg, ⁵Center of Professional Therapy LLC, Krasnodar, ⁶Scientific Research Center Eco-Safety LLC, St Petersburg, ⁷Aurora MedFort LLC, St Petersburg, ⁸JSC Valenta Pharm, Moscow, Russia

Aim. To determine the optimal dosing of Ranquilon® (N-(6-phenylhexanoyl)-glycyl-L-tryptophan amide) tablets (Valenta Pharm JSC) for the treatment of patients with anxiety associated with neurasthenia and adjustment disorders.

Material and methods. In the double-blind placebo-controlled randomized prospective study, 168 adult patients with anxiety associated with neurasthenia nervosa and adjustment spectrum disorders were randomized into 4 groups and were treated with Ranquilon® 3 mg, 6 mg or 9 mg daily or placebo. The efficacy of therapy was assessed using the Clinical Global Impression (CGI-i) and severity (CGI-s) subscales, as well as the Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS) and the Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20). To evaluate safety we monitored vital signs, laboratory parameters and electrocardiogram (ECG) and recorded the number and severity of adverse events and serious adverse events throughout the study.

Results. Administration of Ranquilon® at a daily dose of 6 mg was the most effective in achieving the primary endpoint (proportion of patients with significant and marked improvement as assessed by a physician [CGI-i score of 1 or 2] on Day 29 ± 1), showing statistically significant superiority over placebo (p = 0.0148).

Conclusion. Daily dose of Ranquilon 6 mg is optimal for the treatment of patients with anxiety disorders in neurasthenia and adjustment disorders and is recommended for phase III studies.

Keywords: anxiety disorders, neurasthenia, adjustment disorders, Ranquilon.

Conflict of interest: authors are employees of JSC Valenta Pharm and study centers. Publication was supported by JSC Valenta Pharm.

Correspondence to: Pasko MA. Ryabinovaya, 26/10, Moscow 119530, Russia. Maksim.Pasko@valentapharm.com.

To cite: Goncharov O, Mavani D, Ledovskikh A, et al. Optimal dosage regimen of Ranquilon® for patients with anxiety associated with neurasthenia and adaptation disorders: phase II clinical trial. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2023;32(4):36–40 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2023-4-36-40.

Оценка фракционного резерва кровотока при эндоваскулярном лечении пациентов с хроническим коронарным синдромом и многососудистым поражением коронарного русла

Э.Л. Вартамян, Р.С. Поляков, Л.И. Дячук, Д.В. Фетцер, Я.Э. Арутюнова, Н.А. Каранадзе, М.А. Труханова, Н.А. Миронов, С.Т. Мацкеплишвили

Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва

Для корреспонденции: Э.Л. Вартамян. Москва, 119234, Ломоносовский пр., 27 / 10. ervartanyan@gmail.com

Для цитирования: Вартамян Э.Л., Поляков Р.С., Дячук Л.И. и др. Оценка фракционного резерва кровотока при эндоваскулярном лечении пациентов с хроническим коронарным синдромом и многососудистым поражением коронарного русла. Клиническая фармакология и терапия = Clin Pharmacol Ther 2023;32(4):41-44 [Vartanyan E, Polyakov R, Dyachuk L, et al. Fractional flow reserve assessment for guiding the strategy of endovascular treatment of patients with chronic coronary syndrome and multivessel coronary artery disease. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2023;32(4):41-44 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2023-4-41-44.

Цель. Изучить влияние оценки фракционного резерва кровотока (ФРК) на выбор стратегии реваскуляризации, основанной на данных ангиографии, и ее отдаленные результаты у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и многососудистым поражением коронарного русла.

Материал и методы. В исследование были включены 163 пациента с хроническим коронарным синдромом и многососудистым поражением коронарного русла. У 45 пациентов основной группы чрескожные коронарные вмешательства выполняли на основании ангиографических данных и ФРК (полная функциональная реваскуляризация), а у 118 пациентов контрольной группы — на основании ангиографической выраженности поражения коронарных артерий (полная анатомическая реваскуляризация). Через 12 мес после вмешательства оценивали суммарную частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включая смерть от всех причин, нефатальный инфаркт миокарда и повторную реваскуляризацию.

Результаты. У 25 (55,6%) из 46 пациентов основной группы после измерения ФРК была изменена стратегия эндоваскулярного лечения, запланированная на основании результатов ангиографии. У 18 (40,0%) из них стеноз коронарных артерий, выявленный при ангиографии, оказался функционально незначимым, что позволило отказаться от стентирования соответствующей артерии. Непосредственные результаты лечения в основной и контрольной группах были одинаково хорошими, однако среднее количество имплантированных стентов было достоверно ниже в основной группе ($1,76 \pm 0,57$ и $2,29 \pm 0,54$, $p < 0,0001$). В течение 12 мес после вмешательства суммарная частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий не отличалась между двумя группами.

Заключение. Определение ФРК у пациентов с хроническим коронарным синдромом и многососудистым поражением коронарного

русла более чем в половине случаев привело к изменению запланированной стратегии реваскуляризации миокарда и уменьшению среднего количества имплантированных стентов, что не сопровождалось увеличением частоты основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 мес после вмешательства.

Ключевые слова. Хронический коронарный синдром, многососудистое поражение коронарного русла, реваскуляризация, фракционный резерв кровотока.

Современные рекомендации по реваскуляризации миокарда у пациентов с хроническим коронарным синдромом основываются на концепции доказанной ишемии миокарда, наличие которой подтверждается результатами пробы с физической нагрузкой на тредмиле или велоэргометре, стресс-эхокардиографии и/или перфузионной сцинтиграфии [1,2] Главным недостатком неинвазивных методов является невозможность выявления региональной ишемии миокарда у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла [3].

Для оценки анатомических особенностей коронарных артерий и тяжести их поражения используют коронарографию. Стеноз крупных эпикардальных артерий более 90% считается гемодинамически значимым и служит показанием к реваскуляризации миокарда. Однако подавляющее большинство поражений, выявляемых при плановой коронароангиографии, находятся в промежуточном диапазоне 40-90%, что требует дополнительных данных для выбора тактики лечения пациента, учитывая высокую вероятность переоценки или недооценки тяжести поражений при ангиографии за счет индивидуальных особенностей пациента или техники исследования. К ним относят выбранный

ракурс проекции, наличие бифуркационных поражений, извитость, эксцентричность стеноза, особенности контрастирования и многие другие. Определить поражение коронарных артерий, ответственное за ишемию миокарда, нередко бывает сложным у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование. Для выявления гемодинамически или функционально значимого коронарного стеноза, вызывающего ишемию миокарда, определяют фракционный резерв кровотока (ФРК) [4-6]. Применение этого показателя в дополнении к данным ангиографии повышает вероятность правильной оценки стеноза коронарных артерий, требующего коррекции, у пациентов с хроническим коронарным синдромом и многососудистым поражением.

Целью исследования было изучение влияния ФРК на выбор стратегии вмешательства, основанного на данных ангиографии, и его отдаленные результаты у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и многососудистым поражением коронарного русла.

Материал и методы

В исследование включали пациентов с хроническим коронарным синдромом (стабильная стенокардия напряжения III-IV функционального класса по классификации Канадского общества кардиологов) и многососудистым поражением коронарного русла (наличие стеноза более 40% по крайней мере двух крупных эпикардиальных артерий). Критериями исключения были нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда и противопоказания к назначению двойной антиагрегантной терапии.

Всем пациентам была выполнена коронарная ангиография по методике Judkins через радиальный доступ. Пациенты были распределены на две группы: в основной группе чрескожные коронарные вмешательства выполняли на основании данных ангиографии и функциональной оценки значимости промежуточных поражений путем измерения ФРК, в контрольной – только на основании ангиографической выраженности поражений. ФРК измеряли после завершения диагностической коронарографии путем селективной катетеризации коронарной артерии проводниковым катетером 6 Fg. Коронарный проводник с датчиком давления позиционировали у кончика проводникового катетера и измеряли давление перед стенозом. Далее коронарный проводник проводили через стенозированный сегмент в дистальное русло артерии и выполняли гиперемическую стимуляцию АТФ в дозе 140 мкг/кг/мин внутривенно. После достижения максимальной гиперемии измеряли давление за стенозом и рассчитывали ФРК как отношение давления дистальнее стеноза к давлению до стеноза. Стеноз считали функционально значимым, если ФРК составлял менее 0,80.

Всем пациентам была проведена полная функциональная или полная анатомическая реваскуляризация миокарда. Под полной функциональной реваскуляризацией понимали отсутствие поражений со значением ФРК менее 0,80 в артериях диаметром ≥ 2 мм в зоне жизнеспособного миокарда, под полной анатомической реваскуляризацией миокарда – отсутствие поражений $\geq 70\%$ в артериях диаметром ≥ 2 мм в зоне жизнеспособного миокарда.

Ангиографическим успехом процедуры считали отсутствие остаточного стеноза или наличие остаточного стеноза в стентированном сегменте менее 10% и кровотоков по артерии TIMI-III без признаков диссекций любого типа, дистальной эмболии, окклюзии значимых боковых ветвей и

признаков тромбоза в бассейне стентированной артерии. Под клиническим успехом понимали ангиографический успех в сочетании с полным исчезновением проявлений стенокардии напряжения или увеличением толерантности к физической нагрузке не менее чем на два функциональных класса при отсутствии инфаркта миокарда и инсульта во время госпитализации.

Через 12 мес оценивали суммарную частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включая смерть от всех причин, нефатальный инфаркт миокарда и повторную реваскуляризацию.

Статистический анализ проводили с использованием программы MedCalc. Частоту событий сравнивали с помощью критерия χ^2 .

Результаты

С января 2020 г. по август 2022 г. в исследование были включены 163 пациента с хроническим коронарным синдромом и многососудистым поражением коронарного русла. У 45 пациентов основной группы чрескожные коронарные вмешательства выполняли на основании ангиографических данных и ФРК, а у 118 пациентов контрольной группы – на основании ангиографической выраженности поражения коронарных артерий (табл. 1). Две группы были сопоставимы по демографическим и клиническим показателям, в том числе частоте поражения двух и трех коронарных артерий.

У 25 (55,6%) из 45 пациентов основной группы после определения ФРК была изменена планируемая стратегия эндоваскулярного лечения (рис. 1). У 18 (40,0) пациентов ангиографическая оценка значимости поражения эпикардиальной артерии была завышена, в связи с чем после определения ФРК от выполнения ангиопластики и стентирования соответствующего сосуда было принято решение отказаться. У 7 (15,6%) пациентов степень стеноза, выявленного при ангиографии, составляла 50%, однако ФРК был менее 0,80, в связи с чем проведена реваскуляризация миокарда в бассейне данной артерии.

Ангиографический успех в двух группах был достигнут у всех пациентов, а клинический – у всех пациентов основной группы и 117 (99,2%) из 118 пациентов контрольной группы (табл. 2). У одного пациента отмечалось повышение кардиоспецифических ферментов в раннем послеоперационном периоде в связи с закрытием мелкой ветви тупого края (менее 2 мм) при

ТАБЛИЦА 1. Демографическая и клиническая характеристика пациентов

Показатели	Основная группа (n=45)	Контрольная группа (n=118)	p
Возраст, лет	62,9 \pm 9,5	62,3 \pm 11,8	0,76
Мужчины, n (%)	35 (77,8)	81 (68,6)	0,25
Сахарный диабет, n (%)	7 (15,6)	19 (16,1)	0,93
Курение, n (%)	28 (62,2)	77 (65,3)	0,72
Ожирение, n (%)	16 (35,6)	41 (34,7)	0,92
Артериальная гипертензия, n (%)	39 (86,7)	107 (90,7)	0,46
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	14 (31,1)	34 (28,8)	0,77
Реваскуляризация в анамнезе, n (%)	8 (17,8)	15 (12,7)	0,41
Фракция выброса ЛЖ, %	55,8 \pm 5,8	56,2 \pm 9,1	0,78

ТАБЛИЦА 2. Ангиографические данные и непосредственные результаты вмешательства

Показатели	Основная группа (n=45)	Контрольная группа (n=118)	p
Количество пораженных сосудов, n (%)			0,48
Два	32 (71,1)	77 (65,3)	
Три	13 (28,9)	41 (34,7)	
Полная анатомическая/функциональная реваскуляризация миокарда, n (%)	45 (100)	118 (100)	>0,05
Количество стентов на пациента	1,76±0,57	2,29±0,54	<0,0001
Ангиографический успех, n (%)	45 (100)	118 (100)	>0,05
Клинический успех, n (%)	45 (100)	117 (99,2)	0,54

**Рис. 1. Изменение стратегии эндоваскулярного лечения после определения ФРК в основной группе**

ангиопластике и стентировании огибающей артерии. В основной группе среднее количество имплантированных стентов на пациента было значительно меньше, чем в контрольной группе ($1,76 \pm 0,57$ и $2,29 \pm 0,54$, соответственно; $p < 0,0001$).

Суммарная частота и частота отдельных основных сердечно-сосудистых событий в течение 12 мес между группами не отличалась (табл. 3).

Обсуждение

Широкое внедрение инвазивных методов лечения ишемической болезни сердца, несомненно, является одним из ключевых достижений современной кардиологии. Коронароангиография остается золотым стандартом визуализации коронарных артерий, хотя, как указано выше, этот метод имеет ограничения. В нашем исследовании более чем в половине случаев после измерения ФРК была изменена стратегия эндоваскулярного лечения, которую планировали на основании ангиографической оценки поражения коронарного русла. В 40% случаев выявленный промежуточный стеноз коронар-

ных артерий (в диапазоне 70-90%) оказался функционально незначимым, что позволило не проводить пластику и стентирование соответствующих артерий и достоверно уменьшить среднее количество имплантированных стентов на пациента.

Учитывая изменение стратегии эндоваскулярного лечения после измерения ФРК у большинства пациентов основной группы, необходимо было оценить безопасность такого подхода. В течение года после вмешательства частота основных сердечно-сосудистых событий в основной группе была низкой и достоверно не отличалась от таковой в контрольной группе (4,4% и 4,2%, соответственно; $p=0,95$). В ранее опубликованных зарубежных исследованиях, таких как DEFER, FAME и FAME 2, при проведении чрескожных вмешательств на коронарных артериях с учетом результатов измерения ФРК было выявлено снижение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по сравнению с таковым при выборе стратегии вмешательства только на основании ангиографической оценки поражения коронарного русла [7-11].

В крупном исследовании ISCHEMIA реваскуляризация миокарда у пациентов с хронической ИБС вызывала более выраженное улучшение качества жизни по сравнению с оптимальной медикаментозной терапией, в то время как частота основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий была сходной в группах сравнения [12]. Определение ФРК при лечении пациентов со стабильной стенокардией и многососудистым поражением коронарного русла позволяет уточнить показания к реваскуляризации миокарда и уменьшить количество имплантированных стентов без увеличения частоты больших кардиальных событий. Уменьшение протяженности стентированного участка, которая является “механическим” предиктором развития рестеноза, при более длительном периоде наблюдения может привести к снижению частоты повторных вмешательств на коронарных артериях.

Заключение

Определение ФРК при лечении пациентов с хроническим коронарным синдромом и многососудистым поражением коронарного русла в 55,6% случаев привело к изменению стратегии реваскуляризации миокарда, запланированной на основании результатов ангиографии, и уменьшению среднего количества имплантированных стентов на пациента. Изменение стратегии инвазивного лечения не сопровождалось увеличением частоты основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 мес после вмешательства.

ТАБЛИЦА 3. Частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 мес, n (%)

Событие	Основная группа (n=45)	Контрольная группа (n=118)	Относительный риск (95% доверительный интервал)	p
Смерть, инфаркт миокарда или повторная реваскуляризация	2 (4,4)	5 (4,2)	1,05 (0,19-5,62)	0,95
Смерть	0	0	—	—
Нефатальный инфаркт миокарда	1 (2,2)	2 (1,7)	1,31 (0,12-14,90)	0,82
Повторная реваскуляризация	1 (2,2)	3 (2,5)	0,87 (0,09-8,60)	0,91

Конфликт интересов: нет.

1. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41(3):407-77.
2. Lawton J, Tamis-Holland J, Bangalore S, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2022;79(2):e21-129.
3. Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J* 2018;39(35):3322-30.
4. Алексян Б.Г., Карапетян Н.Г., Мелешенко Н.Н., Ревিশвили А.Ш. Эффективность применения показателя моментального резерва коронарного кровотока в оптимизации реваскуляризации миокарда. *Эндоваскулярная хирургия* 2020;7(3):218-27 [Alekyan BG, Karapetyan NG, Meleshenko NN, Revishvili ASH. Efficiency of application of the indicator of instantaneous wave-free ratio in optimizing myocardial revascularization. *Russian Journal of Endovascular Surgery* 2020;7(3):218-27 (in Russ.)].
5. Максимкин Д.А., Боливоги Ж.М., Файбушевич А.Г. и др. Роль внутрисосудистых методов исследования коронарных артерий при отборе пациентов с диффузным и многососудистым поражением для реваскуляризации миокарда. *Инновационная медицина Кубани* 2021;4(4):5-12 [Maximkin DA, Bolivogu JM, Faybushevich AG, et al. The role of intravascular methods of examination of coronary arteries in the selection of patients with diffuse and multivessel lesions for myocardial revascularization. *Innovative Medicine of Kuban* 2021;4(4):5-12 (In Russ.)].
6. Демин В.В., Бабунашвили А.М., Шугушев З.Х. и др. Российский регистр по использованию внутрисосудистых методов визуализации и физиологии: итоги первого года. *Журнал Диагностическая и интервенционная радиология* 2022;16(3):27-39 [Demmin VV, Babunashvili AM, Shugushev ZKh, et al. The Russian registry of the use of intravascular methods of imaging and physiology: the first year results. *Journal of diagnostic and interventional radiology* 2022;16(3):27-39 (In Russ.)].
7. Zimmermann FM, Ferrara A, Johnson NP, et al. Deferral vs. performance of percutaneous coronary intervention of functionally non-significant coronary stenosis: 15-year follow-up of the DEFER trial. *Eur Heart J* 2015;36(45):3182-8.
8. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al. FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009;360(3):213-24.
9. Van Nunen LX, Zimmermann FM, Tonino PA, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guidance of PCI in patients with multivessel coronary artery disease (FAME): 5-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386(10006):1853-60.
10. Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ, et al; FAME 2 Investigators. Five-year outcomes with PCI guided by fractional flow reserve. *N Engl J Med* 2018;379:250-9.
11. Harle T, Zeymer U, Hochadel M, et al. Real-world use of fractional flow reserve in Germany: results of the prospective ALKK coronary angiography and PCI registry. *Clin Res Cardiol* 2017;106(2):140-50.
12. Mavromatis K, Jones P, Ali Z, et al. Complete revascularization and angina-related health status in the ISCHEMIA Trial. *J Am Coll Cardiol* 2023;82(4):295-313.

Fractional flow reserve assessment for guiding the strategy of endovascular treatment of patients with chronic coronary syndrome and multivessel coronary artery disease

E.L. Vartanyan, R.S. Polyakov, L.I. Dyachuk, D.V. Fetzer, Ya.E. Arutyunova, N.A. Karanadze, M.A. Trukhanova, N.A. Mironov, S.T. Matskeplishvili

Medical Research and Educational Center, Moscow State University, Moscow, Russia

Aim. To evaluate the impact of fractional flow reserve (FFR) assessment on the choice of the myocardial revascularization

strategy in patients with ischemic heart disease and multivessel coronary artery disease and to compare the long-term outcomes of complete functional or anatomical revascularization.

Material and methods. We recruited 163 patients with chronic coronary syndrome and multivessel coronary artery disease who were distributed into two groups. Forty five patients from the study group underwent FFR guided percutaneous coronary intervention (PCI), whereas 118 patients from the control group underwent PCI with complete anatomical revascularization. The primary endpoint was defined as a combination of non-fatal myocardial infarction, repeated revascularization or death from all causes at 12 month of follow-up, whereas the secondary endpoints were the components of the primary endpoint.

Results. In 25 (55.6%) patients from the study group, the initially planned strategy of myocardial revascularization was changed after FFR measurement. In 18 cases, angiographically significant coronary artery lesion turned out to be functionally non-significant. Therefore, angioplasty of the respective artery was not required. The immediate results of revascularization were similar in the two groups. However, the average number of implanted stents per patient in the complete functional revascularization group was significantly lower than in the complete anatomical revascularization group (1.76 ± 0.57 vs. 2.29 ± 0.54 , $p < 0.0001$). At 12 months, the combined rate of major adverse cardiac events was low and comparable between the two groups.

Conclusion. FFR assessment resulted in modification of the initially planned strategy of myocardial revascularization in more than half of patients with chronic coronary syndrome and multivessel coronary artery disease and was associated with a lower number of implanted stents per patient without an increase in the risk of major adverse cardiac events over 12 months follow up.

Keywords. *Chronic coronary syndrome, multivessel coronary artery disease, revascularization, fractional flow reserve.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: E. Vartanyan. Lomonosovskiy av., 27/10, Moscow 119234, Russia. ervartanyan@gmail.com.

To cite: Vartanyan E, Polyakov R, Dyachuk L, et al. Fractional flow reserve assessment for guiding the strategy of endovascular treatment of patients with chronic coronary syndrome and multivessel coronary artery disease. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(4):41-44 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2023-4-41-44.

Клиническое значение антител к рецептору фосфолипазы А2 М-типа у пациентов с первичной мембранозной нефропатией

П.А. Кахсуруева, Е.С. Камышова, И.Н. Бобкова, Е.Ю. Андреева, О.А. Ли

Клиника им. Е.М. Тареева, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва

Для корреспонденции: Е.С. Камышова, Москва, 119435, Россолимо, 11/5. kamysheva_e_s@staff.sechenov.ru

Для корреспонденции: Кахсуруева П.А., Камышова Е.С., Бобкова И.Н. и др. Клиническое значение антител к рецептору фосфолипазы А2 М-типа у пациентов с первичной мембранозной нефропатией. *Клин фармакол тер* 2023;23(4): 45-50 [Kakhsurueva P, Kamysheva E, Bobkova I, et al. Clinical significance of antibodies to the M-type phospholipase A2 receptor in patients with primary membranous nephropathy. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(4):45-50 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2023-4-45-50.

Цель. Изучить значение циркулирующих антител к рецептору фосфолипазы А2 М-типа (анти-PLA2R) в диагностике первичной мембранозной нефропатии (МН) и определении особенностей клинической картины заболевания.

Материал и методы. В исследование были включены 155 взрослых пациентов с первичной МН (112 мужчин и 43 женщины, медиана возраста 51 [36; 58] год). Контрольную группу составили 16 пациентов с другими морфологическими вариантами нефропатии. Уровни анти-PLA2R в сыворотке крови определяли методом непрямой иммунофлуоресценции. Титры анти-PLA2R < 1:10 рассматривали как референсные значения. Риск прогрессирования первичной МН оценивали на основании выраженности протеинурии, степени нарушения функции почек, наличия жизнеугрожающих осложнений нефротического синдрома (НС) и титра анти-PLA2R.

Результаты. Серологическое тестирование пациентов с НС на анти-PLA2R проводилось в среднем через 10 мес после выявления высокой протеинурии. Анти-PLA2R определялись у 94 (60,6%) пациентов с первичной МН в различных титрах: 1:20 (n=13), 1:40 (n=16), 1:80 (n=28), 1:160 (n=20), 1:320 (n=12) и 1:640 (n=5). В контрольной группе анти-PLA2R не обнаружены. У анти-PLA2R-положительных пациентов наблюдалась более высокая протеинурия и чаще встречались НС и нарушение функции почек, соответствующее хронической болезни почек (ХБП) 3 стадии и выше. У пациентов со средними и высокими титрами анти-PLA2R ($\geq 1:160$) суточная экскреция белка с мочой и уровень креатинина были статистически значимо выше, а альбуминемия ниже, чем у пациентов с низкими титрами анти-PLA2R. Среди анти-PLA2R-положительных пациентов была выше доля лиц с высоким и очень высоким риском прогрессирования первичной МН ($p=0,002$).

Заключение. Позднее тестирование пациентов с НС на анти-PLA2R может объяснить

невысокую частоту их выявления по сравнению с таковой в зарубежных исследованиях. Полученные результаты подтверждают информативность определения сывороточных анти-PLA2R для диагностики, оценки активности первичной МН и оптимизации тактики лечения и указывают на целесообразность более широкого внедрения этого теста в клиническую практику.

Ключевые слова. *Первичная мембранозная нефропатия, анти-PLA2R, нефротический синдром.*

Мембранозная нефропатия (МН) занимает ведущее место среди причин нефротического синдрома (НС) у взрослых и представляет собой гломерулярное заболевание, характеризующееся повреждением подоцитов в результате отложения в субэпителиальном пространстве иммунных комплексов, что приводит к активации системы комплемента и развитию протеинурии [1]. В состав иммунных комплексов могут входить как собственные аутоантигены подоцитов, так и экзогенные антигены. Приблизительно в 20-25% случаев МН является вторичной и обусловлена злокачественными новообразованиями, системными заболеваниями соединительной ткани, инфекциями, а также применением некоторых лекарственных препаратов. Клинические проявления МН не отличаются многообразием (типичны изолированная протеинурия или НС без нарушения функции почек), течение заболевания неоднородно: описаны как случаи самопроизвольных ремиссий (примерно у 1/3 пациентов), так и прогрессирующего снижения функция почек с развитием терминальной хронической почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии [2-4].

Хотя исследования патогенеза МН начались еще в конце 1950-х годов и уже первые работы на животных моделях продемонстрировали возможность формирования иммун-

ных комплексов *in situ* путем связывания циркулирующих антител с аутоантигенами, расположенными на подоцитах [5-7], подобные антигены у человека в течение многих лет оставались неустановленными. Оказалось, что мегалин – подоцитарный антиген, обнаруженный в 1982 г. у крыс (против него направлены антитела в модели хеймановского нефрита), не экспрессируется подоцитами человека, не содержится в клубочках и депозитах иммунных комплексов у пациентов с МН и, следовательно, не может участвовать в ее развитии [8]. Дальнейший прогресс в понимании механизмов развития МН был достигнут только в 2009 г., когда L. Weck и соавт. с помощью метода Вестерн-блот и последующей масс-спектрометрии идентифицировали первый подоцитарный аутоантиген человека – трансмембранный рецептор фосфолипазы A2 M-типа (PLA2R) [9]. Авторы выявили антитела к PLA2R (анти-PLA2R) у 26 (70%) из 37 пациентов с МН, не связанной с какими-либо другими заболеваниями, в то время как при вторичной МН, иных морфологических вариантах хронического гломерулонефрита и у здоровых добровольцев данные антитела отсутствовали [9]. В последующем сходные результаты были получены в работах других исследователей [10,11], что позволило рассматривать анти-PLA2R-ассоциированную МН как вариант первичной (идиопатической) МН.

К настоящему времени идентифицированы и другие подоцитарные антигены, которые могут быть мишенями для антител при МН, в том числе домен тромбоспондина 1 типа, содержащий 7A (THSD7A), экзостозин 1/экзостозин 2 (EXT1/EXT2), невральнй протеин 1, подобный эпидермальному фактору роста (NELL-1), семафорин 3В (SEMA3B), протокадерин 7 (PCDH7), протокадерин FAT1 (FAT1), молекула адгезии нервных клеток 1 (NCAM-1), рецептор 3 трансформирующего фактора роста β (TGFBR3), высокотемпературный рекомбинантный белок A1 (HTRA1), контактин-1 (CNTN1) и нетрин G1 (NTNG1), однако PLA2R по-прежнему остается наиболее значимым среди них с клинической точки зрения [12].

Впервые взаимосвязь между титрами анти-PLA2R и активностью первичной МН продемонстрировали L. Weck и соавт. На фоне иммуносупрессивной терапии у пациента наблюдалось исчезновение анти-PLA2R, которое предшествовало снижению протеинурии и повышению уровня альбумина в крови [9]. К настоящему времени в разных популяциях пациентов доказано, что при первичной МН уровни анти-PLA2R могут ассоциироваться с выраженностью протеинурии [13-16], ответом на лечение [13,17-19] и прогнозом [20]. В России такие исследования пока единичные и проводились они еще до широкого внедрения в клиническую практику и стандартизации методов анализа анти-PLA2R.

Целью исследования было изучить в отечественной популяции пациентов значение циркулирующих анти-PLA2R в диагностике первичной МН и определении особенностей клинической картины заболевания.

Материал и методы

В исследование включали взрослых (в возрасте ≥ 18 лет) пациентов с морфологически подтвержденной МН (анти-PLA2R позитивной и анти-PLA2R негативной) и пациентов с МН, подтвержденной только серологически (положительные анти-PLA2R), наблюдавшихся в Клинике им. Е.М. Тареева. Всем пациентам проведено обследование, исключившее вторичный характер нефропатии. Контрольную группу составили 16 пациентов с другими морфологическими вариантами нефропатии, у которых до проведения биопсии в связи с наличием НС исследовали в сыворотке крови анти-PLA2R на этапе обследования: фокально-сегментарный гломерулосклероз (n=9), болезнь минимальных изменений (n=2), IgA-нефропатия (n=1), фибриллярный гломерулонефрит (n=1), диабетическая нефропатия (n=2), амилоидоз (n=1).

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

Риск прогрессирования первичной МН оценивали на основании выраженности протеинурии, степени нарушения функции почек, наличия жизнеугрожающих осложнений НС и титра анти-PLA2R в соответствии со следующими критериями:

- низкий – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКД-ЕРІ (рСКФ), >60 мл/мин/1,73 м², протеинурия $<3,5$ г/сут, альбумин в крови >30 г/л и низкий титр анти-PLA2R;
- средний – рСКФ >60 мл/мин/1,73 м² и/или протеинурия $>4,0$ г/сут и отсутствие ее снижения более чем на 50% на фоне терапии блокаторами ренин-ангиотензиновой системы в течение 6 мес и/или низкий титр анти-PLA2R;
- высокий – рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² и/или протеинурия $>8,0$ г/сут, сохраняющаяся более 6 мес, и/или высокий титр анти-PLA2R;
- очень высокий – угрожающие жизни осложнения НС и/или быстрое снижение рСКФ, не объяснимое другими причинами.

Количественные переменные в зависимости от соответствия данных нормальному распределению представлены как среднее значение и стандартное отклонение или медиана и межквартильный размах, качественные – как частота (доли, проценты). Значимость межгрупповых различий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента или U-критерия Манна-Уитни в зависимости от характера распределения. Для проверки статистической значимости различий частотных показателей применяли критерий χ^2 Пирсона, а при ожидаемой частоте явления менее 5 – точный критерий Фишера. При значении $p < 0,05$ различия считали статистически значимыми.

Результаты

В исследование включены 155 пациентов с первичной МН (112 мужчин и 43 женщины, медиана возраста 51 [36; 58] год). Длительность МН до определения уровней анти-PLA2R (момент включения в исследование) составила 10 (4; 33) мес. Анти-PLA2R были выявлены у 94 (60,6%) пациентов в различных титрах: 1:20 (n=13), 1:40 (n=16), 1:80 (n=28), 1:160 (n=20), 1:320 (n=12) и 1:640

ТАБЛИЦА 1. Характеристика пациентов с первичной МН в зависимости от позитивности по анти-PLA2R

Показатель	Анти-PLA2R- (n=61)	Анти-PLA2R+ (n=94)	p
Мужчины, n (%)	40 (65,6)	72 (76,6)	0,134
Возраст на момент определения анти-PLA2R, лет	47,0 (31,0; 55,0)	52,0 (39,0; 60,0)	0,028
Длительность МН на момент определения анти-PLA2R, мес	12,0 (6,0; 38,0)	7,0 (3,0; 25,5)	0,005
НС, n (%)	34 (55,7)	77 (81,9)	0,001
Протеинурия, г/сут	3,0 (0,8; 6,3)	4,5 (2,7; 7,6)	0,003
Сывороточный альбумин, г/л	34,2 (25,5; 38,7)	28,0 (24,2; 31,0)	0,001
Холестерин, ммоль/л	6,5 (5,5; 7,2)	7,1 (5,8; 9,4)	0,051
Артериальная гипертония, n (%)	39 (63,9)	65 (69,1)	0,599
Креатинин, мкмоль/л	85,2 (71,0; 97,1)	95,0 (76,8; 113,9)	0,019
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	89,0 (69,0; 106,0)	76,0 (56,5; 101,3)	0,038
Стадия ХБП на момент обследования, n (%)			0,066
1-2	53 (86,7)	62 (65,8)	
3-5	8 (13,3)	32 (34,2)	

(n=5). Диагноз МН морфологически подтвержден у 140 пациентов, у 79 (84%) из них выявлены анти-PLA2R. У 15 пациентов диагноз МН установлен только серологически, а биопсия почек не проводилась в связи наличием противопоказаний (венозные тромботические осложнения, требующие лечения антикоагулянтами, у 13 пациентов, множественные кисты почек у 1) или отказом от процедуры (1 пациент). НС наблюдался у 111 (74,5%) пациентов (у 29 из них протеинурия превышала 8 г/сут), артериальная гипертония – у 96 (61,9%), снижение рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² – у 35 (22,6%). У половины пациентов с артериальной гипертонией повышение АД задолго предшествовало развитию клинических проявления первичной МН.

В контрольной группе у всех 16 пациентов с другими морфологическими вариантами нефропатии анти-PLA2R обнаружены не были.

Демографические и клиничко-лабораторные характеристики пациентов с первичной МН, у которых определялись и не определялись анти-PLA2R, приведены в табл. 1. В обеих группах преобладали мужчины. Пациенты с положительными анти-PLA2R были статистически значимо старше пациентов, у которых эти антитела отсутствовали. В группе анти-PLA2R-позитивных пациентов НС встречался чаще, уровни протеинурии и креатинина были выше, а альбумина и рСКФ ниже, чем у анти-PLA2R-негативных пациентов, что указывало на большую выраженность НС. Эти различия могли объясняться более высокой активностью заболевания у анти-PLA2R-позитивных пациентов.

Для подтверждения ассоциации между уровнями

анти-PLA2R и активностью МН мы сопоставили подгруппы пациентов с низкими (1:20–1:80) и средними/высокими ($\geq 1:160$) титрами данных антител (табл. 2). У пациентов с титрами анти-PLA2R $\geq 1:160$ медианы суточной потери белка с мочой и сывороточного уровня креатинина были статистически значимо ниже, а медиана содержания альбумина в сыворотке – выше, чем у пациентов с низкими титрами антител. Таким образом, различия выраженности НС и признаков активности гломерулонефрита между группами анти-PLA2R-позитивных и негативных пациентов формировались за счет пациентов с высокими титрами анти-PLA2R.

Среди анти-PLAR-позитивных пациентов была достоверно выше доля лиц с высоким и очень высоким риском прогрессирования МН, которые нуждались в проведении активной иммуносупрессивной терапии, тогда как среди анти-PLAR-негативных пациентов преобладали лица, относившиеся к группам низкого и среднего риска (p=0,002; рис. 1).

Обсуждение

В нашей работе частота выявления анти-PLA2R составила 60,6%. Этот показатель согласуется с результатами других исследований, хотя и был несколько ниже средних значений в европейских популяциях [9–11,13,18,19,21]. Вероятно, это обусловлено особенностями серологической диагностики первичной МН у российских пациентов, поскольку в нашей выборке во многих случаях анти-PLA2R исследовали уже при продолжительном течении заболевания (медиана длитель-

ТАБЛИЦА 2. Характеристика пациентов с первичной МН в зависимости от титра анти-PLA2R

Показатель	1:20–1:80 (n=57)	$\geq 1:160$ (n=37)	p
Мужчины, n (%)	46 (82,1)	26 (70,3)	0,180
Возраст на момент определения анти-PLA2R, лет	55 (36,5; 60,0)	51 (2,0; 59,0)	0,980
Длительность МН на момент определения анти-PLA2R, мес	7,0 (3,1; 25,0)	7,0 (3,0; 32,0)	0,911
Протеинурия, г/сут	4,5 (2,5; 7,9)	6,1 (3,4; 10,9)	0,047
Сывороточный альбумин, г/л	28,0 (24,2; 30,5)	22,5 (20,4; 30,1)	0,003
Холестерин, ммоль/л	6,6 (5,9; 8,8)	8,1 (5,7; 10,3)	0,050
Артериальная гипертония, n (%)	38 (62,3)	26 (70,3)	0,822
Креатинин, мкмоль/л	91,0 (76,6; 111,8)	102,0 (81,8; 121,8)	0,030
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	79,0 (56,0; 103,0)	61,0 (44,8; 76,8)	0,356
Стадия ХБП на момент обследования, n (%)			0,479
C1-2	41 (71,9)	21 (56,8)	
C3-5	16 (28,1)	16 (43,2)	

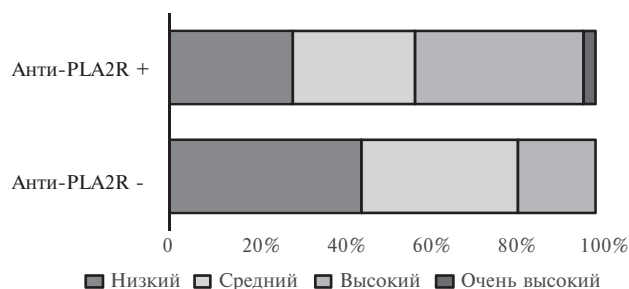


Рис. 1. Оцененный риск прогрессирования первичной МН у пациентов с разным серологическим статусом по анти-PLA2R

ности первичной МН к моменту определения антител составила в среднем 10 мес), когда циркулирующие антитела могли депонироваться в ткани почек. Кроме того, у части пациентов анти-PLA2R определяли в период ремиссии, в том числе медикаментозной. В двух третях случаев были обнаружены невысокие (1:20-1:80) титры анти-PLA2R, что также свидетельствует в пользу предположения о поздней серологической диагностике первичной МН в исследуемой популяции пациентов по причине недостаточной доступности метода. В контрольной группе у пациентов с другими морфологическими вариантами поражения почек, среди которых преобладали подоцитопатии, протекающие с высокой протеинурией, анти-PLA2R обнаружены не были, что подтверждает продемонстрированную ранее высокую специфичность этих антител при первичной МН [22].

Установленная связь анти-PLA2R с первичной МН открывает перспективы для независимой диагностики заболевания, позволяющей избежать возможных осложнений биопсии почки (частота которых достигает 16,6%, в том числе серьезных — 1,5% [23]) и снизить стоимость обследования больных. В то же время существование анти-PLA2R-негативных вариантов МН, зависимость частоты выявления анти-PLA2R от используемого метода (НИФ или твердофазный иммуноферментный анализ [ELISA]), стадии заболевания, проводимой иммуносупрессивной терапии, а также возможность сочетания МН с другими вариантами поражения почек (например, диабетической нефропатией, острым интерстициальным нефритом, острым канальцевым некрозом и т.п.) ограничивают информативность диагностики первичной МН, основанной только на определении анти-PLA2R [24]. Результаты исследований последних лет позволили отчасти решить эту проблему. Так, НИФ характеризуется большей специфичностью по сравнению с ELISA у пациентов с низкими титрами анти-PLA2R, поэтому первый метод следует использовать для верификации серопозитивности и исключения ложноположительных результатов при титрах анти-PLA2R в пределах 2-30 RU/мл, полученных с помощью ELISA [22,25].

В отношении возможности сочетания МН с другими вариантами поражения почек решающее значение имеет возможность изменения тактики лечения. По данным S.A. Vobart и соавт. [26], у 60 серопозитивных

по анти-PLA2R пациентов с МН, у которых рСКФ превышала 60 мл/мин/1,73 м² и отсутствовали данные в пользу вторичного характера нефропатии, выявленные при нефробиопсии сопутствующие изменения (фокально-сегментарный гломерулосклероз у 1 и диабетическая нефропатия у 1) не повлияли на тактику лечения и, следовательно, нефробиопсия в такой ситуации не позволила получить новую информацию, способную изменить подход к терапии. Позднее авторы подтвердили эти результаты в более крупной выборке [27]. Все это, вместе взятое, нашло отражение в обновленных рекомендациях KDIGO 2021, согласно которым у пациентов с НС и положительными уровнями анти-PLA2R для подтверждения диагноза МН биопсия почки не требуется [28].

В то же время отсутствие анти-PLA2R не исключает анти-PLA2R-ассоциированный вариант МН, поскольку в ряде случаев, например, на ранней стадии заболевания, когда антитела образуются в небольшом количестве и, связываясь с антигеном, полностью “оседают” в клубочках, их концентрация в крови остается ниже порога определения. В этой ситуации обнаружение PLA2R в ткани почки позволяет диагностировать первичную МН [29]. Аналогичная картина может наблюдаться в период ремиссии нефропатии. По данным В. Svobodova и соавт. [30], в период ремиссии первичной МН анти-PLA2R определялись в сыворотке крови только в 22% случаев, а в ткани почки — в 59%.

Хотя наличие анти-PLA2R характеризуется высокой специфичностью в диагностике первичной МН, оно все же полностью не исключает ассоциацию МН с другими заболеваниями. В литературе описаны единичные случаи анти-PLAR-позитивной МН, ассоциированной с саркоидозом, гепатитом В и злокачественными опухолями [31]. Мы также наблюдали 5 анти-PLA2R-позитивных пациентов с МН, у которых имелись онкологические заболевания (рак слепой кишки у 1, мочевого пузыря у 1 и желудка у 1), диагностированные в течение первого года после развития нефропатии, или хронический вирусный гепатит С (у 2). Данные пациенты были исключены из исследования ввиду высокой вероятности вторичной природы МН, для лечения которой требовалось, прежде всего, устранение возможного этиологического фактора.

Различие медианы возраста между анти-PLA2R-позитивными и негативными пациентами не достигло статистической значимости, хотя в нашем предыдущем исследовании наличие анти-PLA2R было ассоциировано с более старшим возрастом на момент начала заболевания и проведения нефробиопсии [32], что с учетом данных других отечественных авторов [33] может отражать обсуждавшиеся выше особенности диагностики первичной МН в отечественной популяции.

Полученные в нашей работе данные о связи титров анти-PLA2R с активностью первичной МН (в частности высокой протеинурией и более низкой альбуминемией) согласуются с результатами других исследований [13-15,34-37]. Примечательно, что у пациентов со сред-

ними и высокими титрами анти-PLA2R наблюдались более выраженные признаки активности заболевания, что также отмечали и другие авторы [13,14,21,34,37]. В качестве возможного механизма может обсуждаться наличие у этих пациентов более тяжелого повреждения подоцитов вследствие более активной выработки анти-PLA2R с последующим образованием большего количества иммунных комплексов и активацией системы комплемента [36].

До обнаружения анти-PLA2R тактику ведения пациентов с первичной МН определяли на основании традиционных показателей, таких как выраженность протеинурии и гипоальбуминемии и степень нарушения функции почек. К настоящему времени установлено, что анти-PLA2R не просто отражают активность заболевания и могут использоваться для диагностики МН и дифференциальной диагностики между первичной и вторичной формами заболеваниями, но и служат полезным серологическим маркером для мониторинга иммунологической активности заболевания (в том числе, вероятности развития ремиссии), а также могут быть использованы для оценки риска прогрессирования и прогноза заболевания [19,22,34,38,39]. В нашем исследовании доля пациентов с высоким и очень высоким риском прогрессирования оказалась выше среди анти-PLA2R-серопозитивных больных. Кроме того, эти пациенты ожидаемо чаще нуждались в проведении активной иммуносупрессивной терапии. Похожие результаты ранее были получены E.J. Song и соавт. [36], в работе которых за период наблюдения иммуносупрессивную терапию получали 76% анти-PLA2R-позитивных пациентов и только 17% больных, у которых анти-PLA2R отсутствовали.

Заключение

Результаты нашего исследования продемонстрировали более низкую частоту выявления анти-PLA2R в исследуемой выборке по сравнению с таковой в работах зарубежных авторов, что, по-видимому, объясняется поздним тестированием пациентов с НС на анти-PLA2R в отечественной практике. Отсутствие анти-PLA2R в контрольной группе подтверждает ранее продемонстрированную другими исследователями высокую специфичность этих антител при первичной МН и позволяет обсуждать применение этого теста для неинвазивной диагностики МН. В то же время серонегативность не исключает возможность анти-PLA2R-ассоциированной МН, в связи с чем требуется активное внедрение в клиническую практику более информативного исследования анти-PLA2R в ткани почки. Кроме того, у всех пациентов с МН независимо от результатов серологической диагностики необходимо исключать ассоциированные состояния (новообразования, инфекции, системные заболевания и т.д.). Особенно тщательно следует обследовать анти-PLA2R-негативных пациентов с МН. Анти-PLA2R-позитивность ассоциирована с активностью первичной МН (в частности высокой протеинурией и более низкой альбуминемией),

причем у пациентов со средними и высокими титрами анти-PLA2R наблюдаются более выраженные признаки активности заболевания. Полученные результаты подтверждают информативность определения сывороточных анти-PLA2R для диагностики, оценки активности первичной МН и оптимизации тактики лечения и указывают на целесообразность более широкого внедрения этого теста в клиническую практику.

Конфликт интересов: нет.

1. Alsharhan L, Beck LH Jr. Membranous nephropathy: core curriculum 2021. *Am J Kidney Dis* 2021;77(3):440-53.
2. Polanco N, Gutierrez E, Covars T A, et al. Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(4):697-704.
3. Donadio JV Jr, Torres VE, Velosa JA, et al. Idiopathic membranous nephropathy: the natural history of untreated patients. *Kidney Int* 1988;33(3):708-15.
4. Schieppati A, Mosconi L, Perna A, et al. Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 1993;329(2):85-9.
5. Heymann W, Hackel DB, Harwood S, et al. Production of nephrotic syndrome in rats by Freund's adjuvants and rat kidney suspensions. *Proc Soc Exp Biol Med* 1959;100(4):660-4.
6. Van Damme BJ, Fleuren GJ, Bakker WW, et al. Experimental glomerulonephritis in the rat induced by antibodies directed against tubular antigens. V. Fixed glomerular antigens in the pathogenesis of heterologous immune complex glomerulonephritis. *Lab Invest* 1978;38(4):502-10.
7. Couser WG, Steinmuller DR, Stilmant MM, et al. Experimental glomerulonephritis in the isolated perfused rat kidney. *J Clin Invest* 1978;62(6):1275-87.
8. Kerjaschki D, Farquhar MG. The pathogenic antigen of Heymann nephritis is a membrane glycoprotein of the renal proximal tubule brush border. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1982;79(18):5557-61.
9. Beck L, Bonogio R, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009;361(1):11-21.
10. Bobart SA, De Vriese AS, Pawar AS, et al. Noninvasive diagnosis of primary membranous nephropathy using phospholipase A2 receptor antibodies. *Kidney Int* 2019;95:429-38.
11. Wiech T, Stahl RAK, Hoxha E. Diagnostic role of renal biopsy in PLA2R-antibody-positive patients with nephrotic syndrome. *Mod Pathol* 2019;32:1320-28.
12. Caravaca-Fontán F, Yandian F, Fervenza FC. Future landscape for the management of membranous nephropathy. *Clin Kidney J* 2023;16(8):1228-38.
13. Hofstra JM, Beck LH, Beck DM, et al. Antiphospholipase A2 receptor antibodies correlate with clinical status in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1286-91.
14. Li X, Wei D, Zhou Z, et al. Anti-PLA2R antibodies in Chinese patients with membranous nephropathy. *Med Sci Monit* 2016;22:1630-6.
15. Pang L, Zhang AM, Li HX, et al. Serum anti-PLA2R antibody and glomerular PLA2R deposition in Chinese patients with membranous nephropathy: a cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e7218.
16. Добронравов В.А., Лапин С.В., Лазарева Н.М. и др. Циркулирующие антигены к рецептору фосфолипазы А2 при первичной мембранозной нефропатии. *Нефрология*. 2012;16(4):39-44 [Dobronravov VA, Lapin SV, Lazareva NM, et al. Circulating phospholipase A2 receptor antibodies in primary membranous nephropathy. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2012;16(4):39-44 (In Russ.)].
17. Bech AP, Hofstra JM, Brenckley PE, Wetzel JF. Association of anti-PLA2R antibodies with outcomes after immunosuppressive therapy in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9(8):1386-92.
18. Ruggenenti P, Debiec H, Ruggiero B, et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibody titer predicts post-rituximab outcome of membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(10):2545-58.
19. De Vriese AS, Glasscock RJ, Nath KA, et al. A proposal for a serology-based approach to membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:421-30.
20. Beck LH Jr, Fervenza FC, Beck DM, et al. Rituximab-induced depletion of anti-PLA2R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011;22(8):1543-50.
21. Kanigicherla D, Gummadova J, McKenzie EA, et al. Anti-PLA2R antibodies measured by ELISA predict long-term outcome in a prevalent population of patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 2013;83:940-8.
22. Du Y, Li J, He F, et al. The diagnosis accuracy of PLA2R-AB in the diagnosis of idiopathic membranous nephropathy: a meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(8):e104936.
23. Pombas B, Rodríguez E, Sánchez J, et al. Risk factors associated with major complications after ultrasound-guided percutaneous renal biopsy of native kidneys. *Kidney Blood Press Res* 2020;45(1):122-30.
24. McDonnell T, Wu HHL, Sinha S, Chinnadurai R. The role of PLA2R in primary membranous nephropathy: do we still need a kidney biopsy? *Genes (Basel)* 2023;14(7):1343.
25. Behrnt A, Schiffer M, Müller-Deile J, et al. Antiphospholipase A2 receptor autoantibodies: a comparison of three different immunoassays for the diagnosis of idiopathic membranous nephropathy. *J Immunol Res* 2014;2014:143274.
26. Bobart SA, De Vriese AS, Pawar AS, et al. Noninvasive diagnosis of primary membranous nephropathy using phospholipase A2 receptor antibodies. *Kidney Int* 2019;95(2):429-38.
27. Bobart SA, Han H, Tehrani S, et al. Noninvasive diagnosis of PLA2R-associated membranous nephropathy: A validation study. *Clin J Am Soc Nephrol*

- 2021;16(12):1833-9.
28. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 2021;100(4S):S1-276.
 29. van de Logt AE, Hofstra JM, Wetzels JF. Serum anti-PLA2R antibodies can be initially absent in idiopathic membranous nephropathy: seroconversion after prolonged follow-up. *Kidney Int* 2015;87(6):1263-4.
 30. Svobodova B, Honsova E, Ronco P, et al. Kidney biopsy is a sensitive tool for retrospective diagnosis of PLA2R-related membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(7):1839-44.
 31. Hoxha E, Beck LH Jr, Wiech T, et al. An indirect immunofluorescence method facilitates detection of thrombospondin type 1 domain-containing 7A-specific antibodies in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(2):520-31.
 32. Бобылева И.А., Кахсурьева П.А., Камышова Е.С. и др. Клинико-генетические особенности идиопатической мембранозной нефропатии у российских пациентов. *Клиническая нефрология* 2019;3:31-6 [Bobyleva IA, Kakhshurueva PA, Kamysheva ES, et al. Variants of M-type phospholipase a2 receptor (PLA2R1) gene associated with susceptibility to idiopathic membranous nephropathy (IMN). *Klinicheskaya nephrologia* 2019;3:31-36 (In Russ.)].
 33. Добронравов В.А., Майер Д.А., Бережная О.В. и др. Мембранозная нефропатия в российской популяции. *Терапевтический архив*. 2017;6:21-29 [Dobronravov VA, Mayer DA, Berezhnaya OV, et al. Membranous nephropathy in the Russian population. *Terapevticheskiy Arkhiv* 2017;89(6):21-9 (In Russ.)].
 34. Hofstra JM, Debec H, Short CD, et al. Antiphospholipase A2 receptor antibody titer and subclass in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012;23(10):1735-43.
 35. Oh YJ, Yang SH, Kim DK, et al. Autoantibodies against phospholipase A2 receptor in Korean patients with membranous nephropathy. *PLoS One* 2013;8(4):e62151.
 36. Song EJ, Jeong KH, Yang YA, et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibody as a prognostic marker in patients with primary membranous nephropathy. *Kidney Res Clin Pract*. 2018;37(3):248-56.
 37. Kim YG, Choi YW, Kim SY, et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibody as prognostic indicator in idiopathic membranous nephropathy. *Am J Nephrol* 2015;42(3):250-7.
 38. Radice A, Pieruzzi F, Trezzi B, et al. Diagnostic specificity of autoantibodies to M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R) in differentiating idiopathic membranous nephropathy (IMN) from secondary forms and other glomerular diseases. *J Nephrol* 2018;31(2):271-8.
 39. Zhang Q, Huang B, Liu X, et al. Ultrasensitive quantitation of anti-phospholipase A2 receptor antibody as a diagnostic and prognostic indicator of idiopathic membranous nephropathy. *Sci Rep* 2017; 7(1):12049.

Clinical significance of antibodies to the M-type phospholipase A2 receptor in patients with primary membranous nephropathy

P.A. Kakhshurueva, E.S. Kamysheva, I.N. Bobkova, E.Y. Andreeva, O.A. Li

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

Aim. To evaluate the significance of circulating antibodies to the M-type phospholipase A2 receptor (anti-PLA2R) in the diagnosis of primary membranous nephropathy (MN) and the determination of the clinical features of the disease.

Material and methods. 155 adult patients with primary MN (112 men and 43 women, median age 51 [36; 58] years) were included. The control group consisted of 16 patients with other morphological variants of nephropathy. Anti-PLA2R serum levels were determined by indirect immunofluorescence. Anti-PLA2R titers <1:10 were considered as reference values. The risk of primary MN progression was assessed based on the severity of proteinuria, renal dysfunction, the presence of life-threatening complications of nephrotic syndrome (NS) and anti-PLA2R titer.

Results. Anti-PLA2R were tested on average 10 months after detection of high proteinuria. Anti-PLA2R were positive in 94 (60.6%) patients with primary MN in various titers: 1:20 (n=13), 1:40 (n=16), 1:80 (n=28), 1:160 (n=20), 1:320 (n=12) and 1:640 (n=5). None of the patients were anti-PLA2R positive in the control group. Anti-PLA2R-positive patients had higher proteinuria and were more likely to have NS and impaired renal function (chronic kidney disease stage 3 and higher). In patients with medium and high anti-PLA2R titers ($\geq 1:160$), daily urinary protein excretion and creatinine levels were statistically significantly higher, whereas albuminemia was lower than in patients with low anti-PLA2R titers. In anti-PLA2R-positive group, more patients had high and very high risk of progression of primary MN ($p=0.002$).

Conclusion. Delayed anti-PLA2R testing of patients with NS may explain a lower frequency of anti-PLA2R positivity compared to that in the other studies. Our results confirm the value of anti-PLA2R for MN diagnosis, assessment of disease activity and optimization of treatment. Anti-PLA2R testing should be widely implemented into clinical practice.

Key words. *Membranous nephropathy, PLA2R, nephrotic syndrom.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: E. Kamysheva. Rossolimo, 11/5, Moscow 119435, kamysheva_e_s@staff.sechenov.ru.

To cite: Kakhshurueva P, Kamysheva E, Bobkova I, et al. Clinical significance of antibodies to the M-type phospholipase A2 receptor in patients with primary membranous nephropathy. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(4):45-50 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2023-4-45-50.

Особенности инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST при неалкогольном стеатозе печени и стеатогепатите

В.А. Третьякова¹, О.В. Ермилов^{2,3}, П.К. Алферов^{2,3}

¹ГБУЗ “Городская клиническая больница №1 имени Н.И. Пирогова”, Москва, ²“Белгородский государственный национальный исследовательский университет”, Белгород, ³ОГБУЗ “Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа”, Белгород

Для корреспонденции:
В.А. Третьякова. 308015, Белгород, ул. Победы, 85. trityakova.doc@ya.ru

Для цитирования:
Третьякова В.А., Ермилов О.В., Алферов П.К. Особенности инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST при неалкогольном стеатозе печени и стеатогепатите. Клиническая фармакология и терапия = Clin Pharmacol Ther 2023;32(4): 51-57 [Trityakova V, Ermilov O, Alferov P. Features of myocardial infarction with ST segment elevation in patients with non-alcoholic liver steatosis and steatohepatitis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2023;32(4):51-57 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2023-4-51-57.

Цель. Оценка особенностей инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) у больных с метаболическим синдромом при наличии различных форм метаболически-ассоциированной жировой болезни печени (МАЗБП) — стеатоза печени и стеатогепатита.

Материал и методы. В исследование был включен 71 пациент (медиана возраста 62,9 [59,9;66,0] лет) с ИМпST в сочетании с МАЗБП, поступивший для выполнения первичной коронароангиографии и чрескожного вмешательства на коронарных артериях. У 27 пациентов диагностирован стеатогепатит, у 44 — стеатоз печени. Всем пациентам проводили эластометрию печени, определяли кардиоспецифичный тропонин I при поступлении (сTnI-1) и через 24 ч (сTnI-24), средний размер тромбоцитов (MPV), активность аминотрансфераз, гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) и концентрацию фрагментов цитокератина-18 (ФЦК-18).

Результаты. Наличие стеатогепатита у пациентов с ИМпST сопровождалось увеличением частоты значительного тромбоза (ТТГ \geq 3), необходимости в двухэтапном чрескожном вмешательстве на коронарных артериях, снижением степени разрешения элевации ST после первичного вмешательства, более значительным увеличением активности аминотрансфераз и ГГТ, а также увеличением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 18 мес после острого коронарного синдрома (ОКС) по сравнению с таковыми у пациентов с ИМпST и стеатозом печени. Для диагностики МАЗБП у пациентов с ИМпST целесообразно проводить эластометрию печени, которую по возможности следует дополнять измерением концентрации ФЦК-18. Включение в многомерную модель концентрации ФЦК-18 привело к улучшению точности прогноза последующих коронарных событий.

Заключение. ИМпST, сочетающийся со стеатогепатитом, характеризуется большей тромботической нагрузкой, выраженностью некроза, сложностью выполнения первичного чрескожного вмешательства и неблагопри-

ятым прогнозом в ближайшие 18 мес после ОКС.

Ключевые слова. *Метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени, инфаркт миокарда, стеатогепатит, фиброэластометрия печени, фрагменты цитокератина-18.*

Проблема взаимосвязи сердечно-сосудистой патологии и патологии печени с наибольшей наглядностью реализуется на финальных стадиях поражения этих органов и обусловлена в основном гемодинамическими нарушениями. Чаще всего первичным является поражение сердца, которое, например, приводит к развитию застойного варианта цирроза печени при сердечной недостаточности. Более редким примером обратной последовательности может служить портوپульмональная гипертензия при циррозе печени, которая сопровождается недостаточностью правого желудочка. Другие возможные сердечно-сосудистые расстройства у пациентов с первичными заболеваниями печени изучены недостаточно.

Метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП, старое название — *неалкогольная жировая болезнь печени*), развивающаяся в рамках метаболической дисфункции организма, рассматривается как фактор риска острого коронарного синдрома (ОКС) и может оказывать влияние на течение инфаркта миокарда (ИМ) [1]. В ряде исследований доказано, что у пациентов с МАЗБП наблюдается более тяжелое поражение коронарных артерий [2-4]. Тем не менее, связь между стеатозом печени и стеатогепатитом, т.е. основными проявлениями МАЗБП, и развитием и течением ОКС раскрыта далеко не полностью.

Целью исследования была оценка особенностей инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) у пациентов со стеатозом печени и стеатогепатитом.

Материалы и методы

В проспективное исследование включали пациентов с ИМпСТ в сочетании с МАЖБП, поступивших для выполнения первичной коронароангиографии и чрескожного вмешательства на коронарных артериях. МАЖБП диагностировали на основании критериев Американской ассоциации по изучению болезней печени и Европейской ассоциации по изучению печени: (1) наличие стеатоза печени, подтвержденного с помощью фиброэластометрии или гистологического исследования; (2) отсутствие значительного потребления алкоголя (30 г/сут этанола для мужчин и 20 г/сут для женщин); (3) отсутствие конкурирующих причин стеатоза печени и сопутствующих хронических заболеваний печени [5,6]. Критериями исключения были асцит, отечный синдром на фоне хронической сердечной недостаточности, терминальная стадия хронической почечной недостаточности и злокачественные новообразования.

Инфаркт-ответственной считали артерию с острой тромботической (полной или субтотальной) окклюзией. Для описания сосудистых поражений использовали шкалу SYNTAX, классификацию морфологии коронарного стеноза (Stenosis morphology classification, АСС и АНА) и извитости артерии [7,8]. Ангиографическая оценка коронарного тромбоза проводилась по шкале TIMI trombus grade (TTG), где TTG 0 – нет ангиографических признаков тромбоза, TTG 1 – вероятно наличие тромба, нарушение пристеночного контрастирования, неровность контуров сосуда, TTG 2 – тромб размером не более половины диаметра инфаркт-ответственной артерии, TTG 3 – продольный размер тромба более половины, но менее двух диаметров инфаркт-ответственной артерии, TTG 4 – продольный размер тромба более двух диаметров инфаркт-ответственной артерии и TTG 5 – массивный тромбоз инфаркт-ответственной артерии [9].

Рассчитывали степень (%) разрешения подъема сегмента ST как отношение разницы суммарного значения подъема точки J во всех отведениях с элевацией сегмента ST до и через 90 мин после чрескожного коронарного вмешательства к сумме исходной величины ее подъема в этих отведениях $\times 100$. Всем больным проводили эхокардиографию (GE Logiq F6) и фиброэластометрию печени (Fibroscan FS-502 Touch, Echosens, Франция) с функцией CAP (Controlled Attenuation Parameter). Показатель плотности печени в килопаскалях (кПа) определяли как среднее значение всех измерений. Фиброз устанавливали при увеличении плотности печени более 5,9 кПа, стадию фиброза определяли по шкале METAVIR: Ф1 (начальный фиброз) – 5,9–7,2 кПа; Ф2 (умеренный фиброз) – 7,3–9,5 кПа; Ф3 (выраженный фиброз) – 9,6–12,5 кПа; Ф4 (цирроз печени) – $\geq 12,6$ кПа. Для оценки выраженности стеатоза применяли параметр затухания ультразвуковой волны, измеряемый в децибелах/метр (дБ/м): С0 (нет стеатоза) – < 215 дБ/м; С1 (минимальный стеатоз; $\leq 5\%$ гепатоцитов со стеатозом) – 215–251 дБ/м; С2 (умеренный стеатоз; 6–32% гепатоцитов со стеатозом) – 252–295 дБ/м; С3 (выраженный стеатоз; 33–100% гепатоцитов со стеатозом) – ≥ 296 дБ/м. При наличии острой сердечной недостаточности (Killip \geq II) плотность печени измеряли через 72 ч после ее купирования.

Стеатогепатит диагностировали на основании критериев М. Копетан и соавт.: увеличение плотности печени $> 8,5$ кПа в сочетании с увеличением активности АсАТ > 40 Ед/л, наличием сахарного диабета, артериальной гипертензии и возрастом старше 50 лет [10]. Повышение активности АсАТ часто наблюдается при ИМ, поэтому указанные критерии рекомендуется дополнять измерением концентрации фрагментов цитокератина-18 (ФЦК-18), увеличение которой (особенно М30) определяется не некрозом миокарда при

острой ишемии, а апоптотической гибелью гепатоцитов и холангиоцитов вследствие хронического воспаления в печеночной паренхиме [11]. Концентрацию ФЦК-18 измеряли методом ELISA (Biotech, Швеция).

ИМпСТ диагностировали на основании общепринятых критериев [12–16].

Кардиоспецифичный тропонин I определяли методом ELISA при поступлении (сTnI-1) и через 24 ч (сTnI-24). Кроме того, измеряли активность аспаратаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), содержание холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП), триглицеридов (ТГ), глюкозы натощак, общего билирубина и креатинина. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по Кокрофту-Голту. В общем анализе крови определяли количество тромбоцитов и их средний объем (MPV).

В течение 18 месяцев после ОКС оценивали сердечно-сосудистые события, включая повторный ИМ, повторное чрескожное вмешательство на коронарных артериях, рецидив стенокардии и/или необходимость в возобновлении антиангинальной терапии.

Различия между двумя группами для непрерывных переменных, представленных в виде медианы, 25 и 75 квартилей, рассчитывали с помощью U-критерия Манна-Уитни. При сравнении трех групп использовали критерий Н (Крускала-Уоллиса). Категориальные переменные сравнивали с использованием критерия χ^2 . В связи с выполнением чрескожных вмешательств несколькими операторами рассчитывали значения к Коэна для всех ангиографических показателей. Для оценки влияния набора факторов на вероятность наступления неблагоприятных событий в течение 18 месяцев после ОКС с коррекцией на исходное наличие стеатогепатита использованы регрессионная модель Кокса (результаты выражались в виде отношения рисков [ОР] с 95% доверительным интервалом [ДИ]) и логистический анализ (результаты выражены в виде отношения шансов [ОШ] с 95% ДИ). Регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса применяли для проверки влияния переменных на развитие неблагоприятных коронарных событий с учетом фактора времени. Переменные с $p < 0,150$ в однофакторном анализе вводили как ковариаты в многофакторный анализ. Логистическую регрессию использовали для решения трех задач: (1) для оценки пороговых значений концентрации ФЦК-18, влияющих на прогноз без учета фактора времени; (2) для оценки результативности прогнозирования неблагоприятного течения ИМ без учета фактора времени при наличии стеатогепатита с учетом клинических данных, возраста, концентрации АсАТ (непрерывные переменные) и плотности печени $> 8,5$ или $\leq 8,5$ кПа (категориальная переменная); (3) для проверки гипотезы об улучшении качества прогноза неблагоприятного исхода при включении в модель дополнительной характеристики – концентрации ФЦК-18 в крови (непрерывная переменная). Площади под ROC-кривой исходной и улучшенной модели сравнивали с применением теста DeLong. Оптимальное пороговое значение во всех случаях задано с условием баланса между чувствительностью (Se) и специфичностью (Sp). Статистический анализ выполнен с помощью программного обеспечения RStudio 4.3.1 и Statistica 12.0 для Windows.

Результаты

В исследование был включен 71 больной с ИМпСТ в сочетании с МАЖБП (56 мужчин; медиана возраста 62,9 [59,9; 66,0] лет), поступивший для выполнения

ТАБЛИЦА 1. Структура тяжести стеатоза и фиброза по данным эластометрии печени у пациентов с ИМпСТ в сочетании с двумя формами МАЖБП

Тяжесть стеатоза	C0	C1	C2	C3
п	—	7	17	47
Женщины	—	4	—	11
Мужчины	—	3	17	36
Тяжесть фиброза	Ф0	Ф1	Ф2	Ф3
п	1	32	27	11
Женщины	—	7	6	2
Мужчины	1	25	21	9
Стеатоз печени	1	32	11	—
Стеатогепатит	—	—	16	11

первичной коронароангиографии через лучевой доступ и чрескожного вмешательства на коронарных артериях. До поступления в стационар все пациенты получали ацетилсалициловую кислоту 300 мг, клопидогрел 600 мг, нефракционированный гепарин (60–70 Ед/кг) и анальгетики. У 62 пациентов выполнено экстренное стентирование (стент “Калипсо”). У 9 больных с массивным тромбозом и высокой вероятностью развития феномена “no-reflow” выполнено первичное двухэтапное чрескожное вмешательство. Первоначально кровоток восстанавливали путем механической реканализации проводником и баллонной дилатации в сочетании с аспирацией тромба. Затем назначали инфузию блокаторов Пв/IIIa гликопротеиновых рецепторов. При сохранении гемодинамически значимого ($\geq 75\%$) стеноза инфаркт-ответственной артерии через 5 суток имплантировали стент.

У 27 из 71 пациента диагностировали стеатогепатит (1-я группа), у 44 – стеатоз печени (2-я группа). Структура тяжести стеатоза и фиброза по данным эластометрии печени представлена в табл. 1, клиническая и демографическая характеристика пациентов со стеатогепатитом и стеатозом печени – в табл. 2.

Основным клиническим проявлением ИМ в двух группах был ангинозный синдром (88,9% и 88,6% пациентов, соответственно), реже причинами вызова бригады скорой медицинской помощи служили сердцебиение, изменение АД или слабость. Тактика терапии ИМ на догоспитальном этапе была сопоставимой в двух группах. ИМ чаще всего локализовался в области передней стенки левого желудочка (у 51,8% и 65,9% пациентов двух групп, соответственно).

Медиана содержания сTnI, который является маркером степени распространенности некроза миокарда, в 1-й группе была достоверно выше, чем 2-й группе, как при поступлении, так и через 24 ч, причем разница этого показателя между группами в течение суток увеличилась с 11,9% до 14,7% ($p < 0,05$).

В связи с выполнением чрескожных вмешательств на коронарных артериях несколькими операторами рассчитывали значения к Score, которые для всех ангиографических показателей составляли от 0,66 до 0,81. В обеих группах чаще всего встречалось поражение сосудов в бассейне левой коронарной артерии (у 51,9% и 59,1% пациентов, соответственно). Неполная окклюзия

ТАБЛИЦА 2. Клиническая и демографическая характеристика пациентов

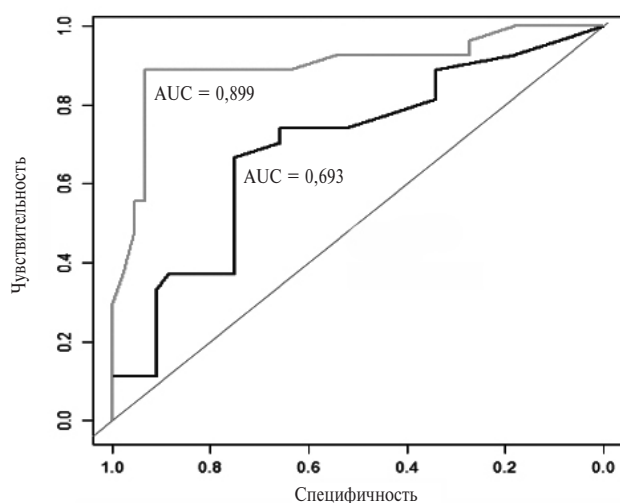
Показатели	Стеатогепатит (n=27)	Стеатоз печени (n=44)	p
Возраст, лет	63,2 (59,6;67,1)	62,3 (59,2;66,4)	0,453
Мужчины, n (%)	25 (92,6)	31 (70,5)	0,568
ИМТ, кг/м ²	27,7 (24,9;32,4)	26,9 (24,1;31,8)	0,816
Окр. талии, см	95 (82;98)	94 (81;98)	0,950
Гипертония, n (%)	16 (59,3)	26 (59,1)	0,847
Сах. диабет, n (%)	9 (33,3)	5 (11,4)	0,128
Глюкоза, ммоль/л	5,2 (4,9;5,9)	5,1 (4,9;5,2)	0,048
ФЦК-18, Ед/л	397,1 (316,0;441,3)	179,4 (64,6;241,8)	<0,001
ХС ЛВП, ммоль/л	0,93 (0,88;1,01)	0,98 (0,93;1,13)	0,117
ТГ, ммоль/л	1,59 (1,22;1,81)	1,26 (1,21;1,72)	0,178
СКФ, мл/мин	84,9 (77,2;89,3)	85,3 (76,5;90,1)	0,897
сTnI-1, нг/мл	4,10 (4,01;5,07)	3,61 (1,02;4,01)	0,003
сTnI-24 ч, нг/мл	27,90 (24,10;32,11)	23,8 (20,35;28,95)	0,008
Тромбоциты, $\times 10^3$ /мкл	276 (272;331)	273 (269;276)	0,061
MPV, фл	10,4 (9,8;11,8)	9,9 (9,3;10,7)	<0,001
АлАТ, Ед/л	77,5 (73,4;81,5)	69,1 (54,9;73,6)	<0,001
АсАТ, Ед/л	60,5 (53,7;63,8)	53,6 (45,9;61,3)	<0,001
ГГТ, Ед/л	43,2 (38,8;49,0)	29,2 (18,2;41,4)	<0,001
Билирубин, мкмоль/л	10,1 (9,2-11,6)	9,4 (8,8-11,6)	0,260
Класс по Killip, n (%)			
I	23 (85,2)	43 (97,7)	0,835
II	3 (11,1)	1 (2,3)	0,345
III	1 (3,7)	-	0,815
Подъем ST, n (%)			
V2,3-6	9 (33,3)	14 (31,8)	0,879
I, aVL	2 (7,4)	7 (15,9)	0,875
II, III, aVF	13 (48,1)	18 (40,9)	0,879
ФП в дебюте, n (%)	1 (3,7)	4 (9,1)	0,547
ФВ ЛЖ, %	52 (50;56)	54 (50;56)	0,317
Инфаркт-ответственная артерия, n (%)			
левая нисходящая	12 (44,4)	22 (50,0)	0,956
оггибающая	2 (7,4)	4 (9,1)	0,822
правая	13 (48,1)	18 (40,9)	0,880
Пораженный участок, n (%)			
проксимальный	18 (66,7)	17 (38,6)	0,270
средний	8 (29,6)	22 (50,0)	0,356
дистальный	1 (3,7)	5 (11,4)	0,547
Исх. TIMI, n (%)			
0	25 (80,3)	32 (72,7)	0,712
I	1 (9,7)	6 (13,6)	0,402
II	1 (9,7)	6 (13,6)	0,402
TTG, n (%)			
1	1 (3,7)	18 (40,9)	0,014
2	4 (14,8)	19 (43,2)	0,115
3	8 (29,6)	3 (6,8)	0,066
4	6 (22,2)	4 (9,1)	0,327
5	8 (29,6)	-	0,003
Двухэтап. ЧКВ, n (%)	9 (33,3)	1 (2,3)	0,011
Извитость коронарных артерий, n (%)			
минимальная	4 (14,8)	10 (22,7)	0,712
умеренная	1 (3,7)	8 (18,2)	0,221
выраженная	-	2 (4,5)	0,722
Кальциноз, n (%)			
минимальный	2 (7,4)	5 (11,4)	0,933
умеренный	1 (3,7)	3 (6,8)	0,944
выраженный	5 (18,5)	6 (13,6)	0,890
SYNTAX, балл,	16,25 (12,5;19,5)	15,5 (10;18,5)	0,150

Примечание: ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ФП – фибрилляция предсердий, ИМТ – индекс массы тела, ЧКВ – чрескожное вмешательство на коронарных артериях

(TIMI I или 2) наблюдалась у 7,4% пациентов 1-й группы и 27,3% пациентов 2-й группы ($p=0,160$). При сравнении характеристик бляшки и других изменений

ТАБЛИЦА 3. Показатели неблагоприятного прогноза ИМпСТ при МАЖБП в однофакторной и многофакторной моделях Кокса

Показатели	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОР	95% ДИ	p	ОР	95% ДИ	p
Возраст >65 лет	0,91	0,88-1,01	0,144	-	-	-
Курение	1,02	0,79-1,11	0,136	-	-	-
Синдром апноэ во сне	0,94	0,73-1,01	0,117	-	-	-
Плотность печени >8,5 кПа	1,87	1,41-2,26	0,005	1,31	1,01-1,62	0,029
ФЦК-18 >427 Ед/л	15,0	6,81-33,12	0,0004	4,81	2,08-6,17	0,010
SYNTAX 23 балл	1,11	0,91-1,23	0,130	-	-	-
TTG ≥3	1,26	0,98-1,33	0,027	-	-	-
Сахарный диабет	1,13	1,06-1,21	0,001	-	-	-
Персистирующая фибрилляция предсердий	0,98	0,97-1,00	0,063	-	-	-

**Рис. 1. Точность прогнозирования (ROC-анализ) неблагоприятных коронарных событий после ОКС при сочетании ИМ с МАЖБП в клинической модели (черная кривая) и при интеграции в нее показателя ФЦК-18 (серая кривая)**

сосудов (извитость, кальциноз, признаки коллатерального кровотока) существенные различия между двумя группами не выявили. Итоговые значения шкалы SYNTAX также не достоверно не отличались.

У пациентов со стеатогепатитом чаще встречались клинические ситуации, требовавшие отсроченного стентирования для профилактики развития феномена “no-reflow” вследствие высокой тромботической нагрузки (TTG ≥3; $p < 0,05$). По данным логистического регрессионного анализа, стеатоз печени ассоциировался с менее выраженным тромбозом (TTG 1: однофакторное ОШ 18,0, 95% ДИ 2,15-150,42, $p = 0,008$; TTG 2: ОШ 4,37, 95% ДИ 1,26-15,09, $p = 0,02$), в то время как при стеатогепатите выявлено увеличение вероятности высокой тромботической нагрузкой (TTG ≥3: ОШ 2,04, 95% ДИ 1,17-10,11, $p = 0,01$) и повышения MPV более 10,2 фл (ОШ 3,61, 95% ДИ 1,92-7,01, $p = 0,038$).

Результативность чрескожного вмешательства при ИМпСТ, которую оценивали на основании восстановления кровотока в инфаркт-ответственной артерии, у пациентов со стеатогепатитом оказалась ниже, а коли-

чество случаев отсроченной имплантацией стента было выше. По этой причине степень разрешения подъема сегмента ST в этой группе была ниже ($p = 0,009$).

Активность аминотрансфераз у пациентов со стеатогепатитом была ожидаемо выше, чем у пациентов со стеатозом печени (табл. 2). Еще большая разница между группами была выявлена при анализе активности ГГТ.

В 1-й группе концентрация ФЦК-18 была более, чем в 2 раза выше, чем во 2-й группе. По данным ROC-анализа, оптимальное значение этого показателя, позволявшее судить о высокой вероятности стеатогепатита при ИМпСТ, составило 427 Ед/л: чувствительность (Se) – 81,7% (95% ДИ 79,0-96,3), специфичность (Sp) – 44,2% (95% ДИ 41,9-95,1), положительная прогностическая ценность – 86,0% (95% ДИ 79,1-98,1), отрицательная прогностическая ценность – 95,0% (95% ДИ 88,3-100), точность (ассигасу) – 91,0% (95% ДИ 87,0-98,0), площадь под ROC-кривой – 94,5 (95% ДИ 88,7-99,5).

С помощью модели регрессии Кокса у пациентов со стеатогепатитом выявлено увеличение риска наступления сердечно-сосудистых событий в течение 18 мес в 8,52 раза (95% ДИ 5,77-11,04) по сравнению с таковым у пациентов со стеатозом печени. По данным однофакторного анализа, факторами риска неблагоприятных исходов были возраст >65 лет, курение, синдром апноэ во сне, балл SYNTAX ≥23, персистирующая форма фибрилляции предсердий в намезе (табл. 3). При многофакторном анализе было показано, что независимыми предикторами сердечно-сосудистых событий являются плотность печени >8,5 кПа и содержание ФЦК-18 >427 Ед/л.

Для прогнозирования вероятности неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в ближайшие 18 мес у пациентов с ИМ, сочетающегося с МАЖБП, предложена модель логистической регрессии, включающая в качестве факторов либо только значения возраста, активности АсАТ и плотности печени, либо еще и значения уровня ФЦК-18 (рис. 1). Включение в модель концентрации ФЦК-18 существенно улучшило дискриминационные значения прогнозирования, в частности привело к увеличению площади под ROC-кривой с 69,3 (95% ДИ 56,2–82,0) до 89,9 (95% ДИ 81,0–98,3). Значение z-показателя DeLong составило -3,4 ($p = 0,0007$).

Обсуждение

МАЗБП в настоящее время рассматривается в качестве самостоятельного фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний при метаболическом синдроме [1,17-19]. Точным методом диагностики МАЗБП является биопсия печени, однако это инвазивное исследование проводится далеко не всегда, особенно при ОКС. К информативным неинвазивным методам диагностики относятся эластометрия печени и магнитно-резонансная томография (МРТ), причем первый метод более доступен в неотложной кардиологии. На основании плотности печени и содержания различных биомаркеров в крови можно дифференцировать проявления МАЗБП – стеатоз печени и стеатогепатит. Однако рекомендуемые диагностические шкалы, такие как BARD score (Body mass index, Aspartate aminotransferase/Alanine aminotransferase Ratio, Diabetes), NAFLD fibrosis score, SteatoTest, предполагают оценку активности аминотрансфераз [20,21], трактовка которой затруднена при ИМ. Более специфичным биомаркером стеатогепатита является ФЦК-18 (фракция М30), который поступает в кровь лишь при разрушении клеток печени (гепатоцитов и холангиоцитов) и эпителиальных тканей, а не миокарда. Цитокератин 18 – это белок цитоскелета и основной представитель семейства промежуточных филаментов I типа. На него приходится 5% от общего белка, содержащегося в гепатоцитах и холангиоцитах [22,23]. Полноразмерная форма протеина высвобождается из некротических клеток, тогда как фрагменты выделяются при активизации каспазы – одного из ключевых ферментов апоптоза, который усиливается при стеатогепатите под действием эффекторных воспалительных клеток [24]. В нашем исследовании концентрация ФЦК-18 у пациентов со стеатогепатитом более чем в 2 раза превышала таковую у пациентов со стеатозом печени, а оптимальное пороговое значение этого показателя составило 427 Ед/л. В другом исследовании пороговые значения суммарной концентрации ФЦК-18 (М65) и фракции М30, позволяющие подтвердить наличие стеатогепатита, составили 400 и 200 МЕ/л, соответственно [25].

cTnI – это маркер распространенности некроза миокарда. При ИмпСТ, сочетавшимся со стеатогепатитом, рост тропонина был более выраженным, чем при стеатозе печени. Более высокие концентрации cTnI-24 у пациентов со стеатогепатитом могли частично объясняться более частым отказом от выполнения стентирования в первые сутки ИмпСТ по причине массивного коронарного тромбоза, однако более значительное повышение содержания cTnI-1 в этой группе требует анализа возможных механизмов исходной высокой тромботической нагрузки. Одним из них может быть повышенная реактивность тромбоцитов. Так, у пациентов со стеатогепатитом средний объем тромбоцитов (MPV) был достоверно выше, чем у пациентов со стеатозом печени, что указывало на большую активность этих клеток. Доказано, что MPV положительно

коррелирует с баллом по шкале SYNTAX и относится к числу предикторов неблагоприятного прогноза при ИМ [26,27]. Другими причинами повышенного тромбообразования при МАЗБП могут служить системная гиперкоагуляция и нарушение фибринолиза [28,29].

Мы не выявили различий других ангиографических показателей между группами пациентов ИмпСТ, сочетавшимся со стеатогепатитом или стеатозом печени. В некоторых предыдущих исследованиях у пациентов с МАЗБП было отмечено увеличение частоты многососудистого поражения коронарного русла и кальцификации коронарных артерий [3,30], хотя другие авторы, наоборот, наблюдали корреляцию МАЗБП с наличием некальцифицированных и смешанных бляшек, а количество пораженных сосудов было сопоставимым с таковым у пациентов с ОКС, не страдавших заболеванием печени [2,31]. Противоречивость полученных данных, вероятно, обусловлена тем, что в этих исследованиях пациентов с МАЗБП объединяли в одну группу и не выделяли варианты этого заболевания – стеатогепатит и стеатоз печени. Кроме того, для оценки кальциноза использовали традиционную коронароангиографию, которая по точности диагностики уступает ангиографии с мультиспиральной компьютерной томографией.

Данные о роли других заболеваний печени, прежде всего хронического вирусного гепатита В и С, в развитии коронарного атеросклероза и ОКС неоднозначны. Некоторые авторы не выявили повышенного риска развития ИМ у пациентов с HCV-инфекцией [32,33], однако в другом исследовании HCV-инфекция сопровождалась значительным увеличением риска ИМ 2 типа (скорректированное отношение рисков 1,46, 95% ДИ 1,09–1,97), но не ИМ 1 типа [34]. По данным анализа 686 HCV-позитивных пациентов, вирусная инфекция оказалась независимым предиктором ангиографически подтвержденного поражения коронарных артерий (скорректированное ОШ 4,2; 95% ДИ 1,4–13,0) [35]. Кроме того, HCV-инфекция ассоциировалась с увеличением отдаленной смертности пациентов с ИМ, особенно у мужчин и пациентов с артериальной гипертензией (ОШ 1,12; 95% ДИ 1,06–1,18) [36]. Похожие разногласия касаются и хронического гепатита В. Одни исследователи указывают на низкий риск развития ИМ у пациентов с HBV-инфекцией (скорректированное ОШ 0,49; 95% ДИ 0,42–0,56), тогда как в последних популяционных исследованиях доказан существенный рост тяжести и частоты осложнений ИМ и снижение выживаемости пациентов с ОКС при наличии хронического гепатита В [37–42]. Имеются сообщения о связи активности хронического вирусного и/или алкогольного гепатита и выраженности фиброза печени с развитием коронарного атеросклероза и острых коронарных событий. Так, у пациентов с ОКС, перенесших чрескожное вмешательство на коронарных артериях, наличие фиброза, подтвержденного с помощью теста FIB-4 (>3,25), сочеталось в острый период с более высокими лейкоцитозом и содержанием cTnT и было независимым предиктором госпитальных осложнений ИМ [43].

Количество похожих исследований, в которых изучалось значение стеатогепатита в развитии ОКС, меньше, однако они свидетельствуют о самостоятельной патогенетической роли МАЖБП. При неалкогольном стеатогепатите наблюдается увеличение количества факторов риска атеросклероза и ИМ [44], а дестабилизация атеросклеротической бляшки может быть следствием высокой концентрации медиаторов воспаления и повышенной активности эффекторных клеток врожденного иммунитета. Гибель гепатоцитов, перегруженных триглицеридами, вызывает высвобождение молекулярных фрагментов, ассоциированных с повреждением (DAMP), которые запускают активацию макрофагов. Увеличение количества последних, включая купфферовские клетки, приводит к росту концентрации циркулирующих медиаторов воспаления, в том числе интерлейкинов-1, -6 и -20, которые усиливают атерогенез [45,46]. Клиническим итогом могут быть развитие осложнений в острый период ИМ и увеличение внутригоспитальной летальности [47].

Следует подчеркнуть важность выделения двух вариантов МАЖБП у пациентов ИМ, так как результаты нашего исследования свидетельствуют об увеличении риска неблагоприятных событий в течение 18 мес у пациентов со стеатогепатитом. С целью повышения точности его диагностики целесообразно учитывать не только высокие значения плотности печени ($>8,5$ кПа) и активности АсАТ, но и по возможности определять содержание ФЦК-18. Это позволит повысить и точность оценки прогноза у пациентов с ИМпСТ и метаболическим синдромом, сопровождающимся МАЖБП. Активность аминотрансфераз в крови сопряжена с повреждением кардиомиоцитов и является фактором риска сердечно-сосудистых осложнений [48,49]. При наличии стеатогепатита она увеличивается еще в большей степени.

Заключение

Наличие стеатогепатита у пациентов с ИМпСТ сопровождалось увеличением частоты значительного тромбоза (ТТГ ≥ 3), необходимости в двухэтапном чрескожном вмешательстве на коронарных артериях, снижением степени разрешения элевации ST после первичного вмешательства, закономерным более значительным увеличением активности аминотрансфераз и ГГТ, а также увеличением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 18 мес после ОКС по сравнению с таковыми у пациентов с ИМпСТ и стеатозом печени. Для диагностики МАЖБП у пациентов с ИМпСТ целесообразно проводить эластометрию печени, которую по возможности следует дополнять измерением концентрации ФЦК-18.

Конфликт интересов: нет.

1. Olubamwo OO, Virtanen JK, Voutilainen A, et al. Association of fatty liver index with the risk of incident cardiovascular disease and acute myocardial infarction. *Europ J Gastroenterol Hepatol* 2018;30(9):1047-54.
2. Noda T, Kamiya K, Hamazaki N, et al. The prevalence of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and its association with physical function and prognosis in patients with acute coronary syndrome. *J Clin Med* 2022;11(7):1847.

3. Ismaiel A, Popa SL, Dumitrascu DL. Acute coronary syndromes and nonalcoholic fatty liver disease: "Un Affaire de Coeur". *Can J Gastroenterol Hepatol* 2020;8825615.
4. Soares Sturzeneker MC, Montemezzo M, Precoma DB, et al. The relationship between non-alcoholic fatty liver disease and acute coronary syndrome severity: is non-alcoholic fatty liver disease a risk marker of coronary atherosclerotic disease? *Europ Heart J* 2021;42(1):ehab724-1449.
5. Mohammed E, Arun JS, Jacob G. MAFLD: A consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology* 2020;158(7):1999-2014.
6. Cusi K, Isaacs S., Barb D, et al. American Association of Clinical Endocrinology clinical practice guideline for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in primary care and endocrinology clinical settings: co-sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocrine Pract.* 2022;28(5):528-62.
7. Eleid MF, Guddeti RR, Tweet MS, et al. Coronary artery tortuosity in spontaneous coronary artery dissection angiographic characteristics and clinical implications. *Circ Cardiovasc Interv* 2014;7:656-62.
8. Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, Phillips RA. Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. *J Amer Coll Cardiol* 1985;5(3):587-92.
9. Gibson CM, de Lemos JA, Murphy SA, et al. Combination therapy with abciximab reduces angiographically evident thrombus in acute myocardial infarction. A TIMI 14 Substudy. *Circulation* 2001;103(21):2550-4.
10. Konerman MA, Jones JC, Harrison SA. Pharmacotherapy for NASH: Current and emerging. *J Hepatol* 2018;68(2):362-75.
11. Pagano S, Bakker SJL, Juillard C, et al. Serum level of cytokeratin 18 (M65) as a prognostic marker of high cardiovascular disease risk in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *Biomolecules* 2023;13(7):1128.
12. Sgarbossa EB, Pinski SL, Barbagelata A, et al. Electrocardiographic diagnosis of evolving acute myocardial infarction in the presence of left bundle-branch block. *N Engl J Med* 1996; 334(8):481-7.
13. Smith SW, Dodd KW, Henry TD, et al. Diagnosis of ST-elevation myocardial infarction in the presence of left bundle branch block with the ST-elevation to S-wave ratio in a modified Sgarbossa rule. *Ann Emerg Med* 2012;60(6):766-76.
14. Hands ME, Cook EF, Stone PH, et al. Electrocardiographic diagnosis of myocardial infarction in the presence of complete left bundle branch block. *Amer Heart J* 1988;116(1):23-31.
15. de Winter RJ, Verouden NJ, Wellens HJ, et al. A new ECG sign of proximal LAD occlusion. *N Engl J Med* 2008;359(19):2071-3.
16. Aslanger E, YxlxrxmtYrk E, Şimşek B, et al. A new electrocardiographic pattern indicating inferior myocardial infarction. *J Electrocard* 2020;61:41-6.
17. Labenz C, Huber Y, Michel M, et al. Impact of NAFLD on the incidence of cardiovascular diseases in a primary care population in Germany. *Dig Dis Sci* 2020;65:2112-9.
18. Kim JH, Moon JS, Byun SJ, et al. Fatty liver index and development of cardiovascular disease in Koreans without pre-existing myocardial infarction and ischemic stroke: a large population-based study. *Cardiovasc Diabetol* 2020; 19(1):1-9.
19. Tsutsumi T, Eslam M, Kawaguchi T, et al. MAFLD better predicts the progression of atherosclerotic cardiovascular risk than NAFLD: generalized estimating equation approach. *Hepatol Res* 2021;51(11):1115-28.
20. Kechagias S, Ekstedt M, Simonsson C, et al. Non-invasive diagnosis and staging of non-alcoholic fatty liver disease. *Hormones* 2022;21:349-68.
21. Ruffillo G, Fassio E, Alvarez E, et al. Comparison of NAFLD fibrosis score and BARD score in predicting fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2011;54(1):160-3.
22. Tada T, Saibara T, Ono M, et al. Predictive value of cytokeratin-18 fragment levels for diagnosing steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Europ J Gastroenterol Hepatol* 2020;33(11):1451-8.
23. Wu G, Li H, Fang Q, et al. Complementary role of fibroblast growth factor 21 and cytokeratin 18 in monitoring the different stages of nonalcoholic fatty liver disease. *Sci Rep* 2017;7:5095.
24. Toi UM, Linder S. Detection of epithelial cell death in the body by cytokeratin 18 measurement. *Biomed Pharmacother* 2005;59(2):S359-62.
25. Pagano S, Bakker SJL, Juillard C, et al. Serum level of cytokeratin 18 (M65) as a prognostic marker of high cardiovascular disease risk in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *Biomolecules* 2023;13(7):1128.
26. Martin JF, Bath PMW, Burr ML. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. *Lancet* 1991;338(8780):1409-11.
27. Waleed KB, Tse G, Wang L, et al. Relationship of mean platelet volume to severity of coronary atherosclerosis in non-ST-segment myocardial infarction. *Europ Heart J* 2022;43(1):ehab849.087.
28. Tripodi A, Lombardi R, Primignani M, et al. Hypercoagulability in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): causes and consequences. *Biomed* 2022;10(2):249.
29. Eriksen PL, Thomsen KL, Sørensen M, et al. Impaired fibrinolysis without hypercoagulability characterises patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Thromb Res* 2022;213:9-15.
30. Park HE, Kwak MS, Kim D, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with coronary artery calcification development: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(8):3134-43.
31. Zhang Z, Zheng M, Lei H, et al. A clinical study of the correlation between metabolic-associated fatty liver disease and coronary plaque pattern. *Sci Rep* 2023;13(1):7224.
32. Forde KA, Haynes K, Troxel AB, et al. Risk of myocardial infarction associated with chronic hepatitis c virus infection: a population-based cohort study. *J Viral Hep* 2012;19(4):271-7.
33. Wu A, Burrows S, Zisman E, et al. Association of hepatitis C infection and acute coronary syndrome: A case-control study. *Medicine* 2021;100(21):e26033.
34. Williams-Nguyen J, Hawes SE, Nance RM, et al. Association between chronic

- hepatitis c virus infection and myocardial infarction among people living with hiv in the United States. *Amer J Epid* 2020;189(6):554-63.
35. Vassalle C, Masini S, Bianchi F, et al. Evidence for association between hepatitis C virus seropositivity and coronary artery disease. *Heart* 2004;90(5):565-6.
 36. Kuo S-H, Hung W-T, Tang P-L, et al. Impact of hepatitis C virus infection on long-term mortality after acute myocardial infarction: a nationwide population-based, propensity-matched cohort study in Taiwan. *BMJ Open* 2018;8:e017412.
 37. Kuo C, Chen Y, Hsu C, et al. The impact of chronic hepatitis B infection on major adverse cardiovascular events and all-cause mortality in patients with diabetes: a nationwide population-based study from Taiwan. *BMJ Open* 2017;7:e016179.
 38. Sung J, Song Y-M, Choi Y-H, et al. Hepatitis B virus seropositivity and the risk of stroke and myocardial infarction. *Stroke* 2007;38:1436-41.
 39. Clemens MM, McGill MR, Apte U. Mechanisms and biomarkers of liver regeneration after drug-induced liver injury. *Adv Pharmacol* 2019;85:241-62.
 40. Eguchi A, Iwasa M, Yamada M, et al. A new detection system for serum fragmented cytokeratin 18 as a biomarker reflecting histologic activities of human nonalcoholic steatohepatitis. *Hepat Comm* 2022;6(8):1987-99.
 41. Balakrishna AM, Ismay M, Butt DN, et al. Trends, outcomes, and management of acute myocardial infarction in patients with chronic viral hepatitis. *Hosp Pract* 2022;50(3):236-43.
 42. Kuo PL, Lin KC, Tang PL, et al. Contribution of hepatitis B to long-term outcome among patients with acute myocardial infarction: A nationwide study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(5):e2678.
 43. Biccir FG, Barill F, Sammartini E, et al. Relationship between non-invasively detected liver fibrosis and in-hospital outcomes in patients with acute coronary syndrome undergoing PCI. *Clin Res Cardiol* 2023;112:236-46.
 44. Lin SY, Lin CL, Lin CC, et al. Risk of acute coronary syndrome and peripheral arterial disease in chronic liver disease and cirrhosis: a nationwide population-based study. *Atherosclerosis* 2018;270:154-9.
 45. Zhang Z, Zheng M, Lei H, et al. A clinical study of the correlation between metabolic-associated fatty liver disease and coronary plaque pattern. *Sci Rep* 2023;13:7224.
 46. Alisi A, Carsetti R, Nobili V. Pathogen-or damage-associated molecular patterns during nonalcoholic fatty liver disease development. *Hepatology* 2011;54:1500-2.
 47. Khokhlov L, Thapa U, Hussain F, et al. Patients admitted with acute coronary syndrome and a history of non-alcoholic fatty liver disease have greater risk of mortality and worse clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2023;81(8):1238.
 48. Targher G, Byrne CD. Circulating markers of liver function and cardiovascular disease risk. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2015;35:2290-6.
 49. Yamakado M, Tanaka T, Nagao K, et al. Plasma amino acid profile associated with fatty liver disease and co-occurrence of metabolic risk factors. *Sci Rep* 2017;7:14485.

Features of myocardial infarction with ST segment elevation in patients with non-alcoholic liver steatosis and steatohepatitis

V.A. Tretyakova¹, O.V. Ermilov^{2,3}, P.K. Alferov^{2,3}

¹Pirogov Municipal Clinical Hospital №1, Moscow,

²Belgorod State National Research University, Belgorod, ³Belgorod Regional Clinical Hospital of St. Joasaph, Belgorod, Russia

Aim. To evaluate the features of ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) in patients with two types of

metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD), that is, liver steatosis (LS) and steatohepatitis (SH).

Material and methods. We enrolled 71 patients with STEMI and MAFLD (median age 62.9 [59.9;66.0] years) who underwent primary coronary angiography and percutaneous coronary intervention (PCI). Liver stiffness was measured by elastometry. We also evaluated cardiospecific troponin I upon admission (cTnI-1) and at 24 hours (cTnI-24), mean platelet volume (MPV), transaminases and gamma-glutamyltransferase (GGT) activity and concentration of cytokeratin-18 fragments (CKF-18).

Results. LS and SH were diagnosed in 27 and 44 patients, respectively. STEMI in patients with SH was characterized by higher thrombotic load (TIMI trombus grade 3, $p=0.001$), cTnI-1, cTnI-24, transaminases and GGT levels, MPV, impaired normalization of ST elevation after primary PCI and more frequently required the two-stage PCI ($p=0.021$). SH was associated with increased risk of coronary events within 18 months after acute coronary syndrome (OR 8.52: 95% CI 5.77-11.04) compared to LS. The inclusion of CKF-18 level in the multidimensional model improved the accuracy of the initial model for predicting coronary events in patients with STEMI and MAFLD (increase in the area under the ROC curve from 69.3 to 89.9, $p=0.0007$).

Conclusion. STEMI in patients with SH is associated with a higher thrombotic load, more extensive myocardial necrosis and worse prognosis within 18 months after acute coronary syndrome.

Keywords. *Metabolic-associated fatty liver disease, myocardial infarction, steatohepatitis, liver fibroelastometry, cytokeratin-18 fragments.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: V. Tretyakova. Pobedy str., 85, Belgorod 308015, Russia. tretyakova.doc@ya.ru.

To cite: Tretyakova V, Ermilov O, Alferov P. Features of myocardial infarction with ST segment elevation in patients with non-alcoholic liver steatosis and steatohepatitis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(4):51-57 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2023-4-51-57.

Хроническая почечная недостаточность при болезни Фабри: общая выживаемость при использовании различных методов заместительной почечной терапии

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

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

Для корреспонденции:
Е.А. Тао, Москва, 119435, Россолимо, 11/5. karovaikinaea@gmail.com.

Для цитирования:
Тао Е.А., Моисеев А.С., Буланов Н.М. и др. Хроническая почечная недостаточность при болезни Фабри: общая выживаемость при использовании различных методов заместительной почечной терапии. *Клин фармакол тер* 2023;32(4):58-63 [Тао Е, Моисеев А, Буланов Н, et al. Chronic renal failure in Fabry disease: the long-term survival on renal replacement therapy. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(4):58-63 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2023-4-58-63.

Цель. Оценить выживаемость у пациентов с болезнью Фабри (БФ) в зависимости от вида заместительной почечной терапии, и определить роль диализного скрининга в ранней диагностике БФ у родственников пробандов.

Материал и методы. В исследование включали взрослых (старше 18 лет) пациентов с подтвержденным диагнозом БФ. Терминальную стадию хронической почечной недостаточности (тХПН) диагностировали в соответствии с рекомендациями Научного общества нефрологов России (2016) и KDIGO (2012). В семьях пробандов с тХПН проводили обследование родственников, которые могли унаследовать мутантный ген.

Результаты. У 50 (24,9%) из 201 пациентов с БФ диагностирована тХПН, в том числе у 48 (40,0%) из 120 мужчин и 2 (2,7%) из 81 женщин. Кумулятивная частота регистрации тХПН, рассчитанная методом Каплана-Майера, увеличивалась к возрасту 20-30 лет, а к возрасту 50 лет ожидаемая доля пациентов с тХПН составила 95%. Пяти из 50 больных с тХПН была выполнена трансплантация почки, в среднем, через 17 мес (диапазон от 7 до 70 мес) после начала лечения гемодиализом. Умерли 15 (33,3%) из 45 пациентов (все мужчины, медиана возраста на момент смерти 45 лет), получавших лечение диализом. Среди пациентов, которым проведена трансплантация почки, летальных исходов зарегистрировано не было. У 44 (88%) из 50 пациентов диагноз БФ установлен, в среднем, через 1 год (диапазон от 0 до 12 лет) после начала лечения программным гемодиализом при скрининге, проводившемся в российских диализных отделениях. У 89 (57%) из 156 обследованных родственников пробандов с тХПН диагностирована БФ, в том числе у 18 детей и подростков в возрасте до 18 лет. У 80,4% обследованных родственников пробандов с тХПН обнаружено поражение почек, преимущественно на ранних стадиях.

Заключение. тХПН — нередкое осложнение БФ, ассоциированное с неблагоприятным прогнозом. Скрининг в диализных отделениях — эффективный способ выявления пробандов с БФ, открывающий возможность диагностики заболевания у их родственников на ранних стадиях, когда наиболее эффективна ферментозаместительная терапия.

Ключевые слова. *Болезнь Фабри, терминальная хроническая почечная недостаточность, заместительная почечная терапия, семейный скрининг.*

Болезнь Фабри (БФ) — это орфанная наследственная лизосомная болезнь накопления. В основе патогенеза БФ лежит снижение или полное отсутствие активности лизосомного фермента α -галактозидазы А вследствие мутации гена *GLA*, расположенного на X-хромосоме, что приводит к накоплению гликофинголипидов, преимущественно деацетиловой формы глоботриаозилсфингозина (Lyso-GL3), в лизосомах клеток различных тканей и прогрессирующей дисфункции внутренних органов [1,2]. Сфинголипиды откладываются во всех структурах нефрона: в подоцитах, проксимальных и дистальных канальцах, перитубулярных капиллярах, в интима и меди сосудов, что ведет к формированию гиалиноза артерий, прогрессирующему склерозу клубочков и интерстициальному фиброзу [3]. У большинства пациентов с БФ нефропатия проявляется альбуминурией, уровень которой с возрастом постепенно нарастает [4,5]. Наличие нефротического синдрома для пациентов с БФ не характерно. Ранним признаком повреждения почек при БФ может быть гиперфильтрация [6], а к возрасту 35-40 лет у пациентов с БФ отмечают прогрессирующее снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с формиро-

ванием терминальной стадии хронической почечной недостаточности (тХПН) [7].

Важность своевременной диагностики БФ обусловлена возможностью ферментозаместительной терапии (ФЗТ) рекомбинантными препаратами α -галактозидазы А, которая позволяет задержать прогрессирующее повреждение органов [8]. По данным международного регистра Fabry Registry, средний срок от дебюта заболевания до установления диагноза БФ составляет 14 лет среди мужчин и 19 лет среди женщин [9]. С одной стороны, диагностика БФ затруднена наличием у части пациентов позднего фенотипа, характеризующегося отсутствием классических симптомов [9,10], с другой – многообразием клинических проявлений, что может создавать различные “маски” этого заболевания [11]. Пациенты с недиагностированной БФ могут быть выявлены путем скрининга в группах риска, например, среди больных с тХПН, получающих лечение диализом, гипертрофией левого желудочка неясного происхождения или инсультом, развившимся в молодом возрасте (до 60 лет). Подобные программы высоко затратны, так как частота диагностики БФ в указанных группах обычно не превышает 1%, т.е. чтобы диагностировать БФ у 1 больного, необходимо обследовать по крайней мере 100-200 пациентов или более. Тем не менее, скрининг в группах высокого риска открывает возможность семейного скрининга, позволяющего установить диагноз у родственников больных, в том числе детей, и своевременно начать ФЗТ.

Целью исследования было оценить выживаемость у пациентов с БФ в зависимости от вида заместительной почечной терапии (ЗПТ), и определить роль диализного скрининга в ранней диагностике БФ у родственников пробандов.

Материал и методы

В исследование включали взрослых (старше 18 лет) пациентов с БФ, обследованных в клинике им. Е.М. Тареева. Диагноз болезни Фабри устанавливали на основании наличия мутации гена *GLA* в сочетании с повышением концентрации Lyso-GL3 (у мужчин и женщин), снижением активности α -галактозидазы А в высушенных каплях крови (у мужчин), по крайней мере одним типичным проявлением БФ (нейропатическая боль, ангиокератомы, вихревидная кератопатия) и/или наличием определенного диагноза БФ у родственника [12]. У родственников пробанда диагноз болезни Фабри устанавливали на основании наличия такой же мутации гена *GLA*. Всех пациентов опрашивали, чтобы установить индексного пациента (пробанда) и его родственников, которые могли унаследовать мутантный ген с учетом Х-сцепленного типа наследования. При необходимости связывались с родственниками больного, чтобы получить более подробную информацию о семье. На основании собранной информации строили и анализировали родословные для каждого пробанда.

Молекулярно-генетическое исследование и определение содержания α -галактозидазы А и Lyso-GL3 проводили в лабораториях Centogene AG (Росток, Германия), ARCHIMED Life Science GmbH (Вена, Австрия), Медико-генетического научного центра имени академика Н.П. Бочкова и/или Национального медицинского исследова-

тельского Центра Здоровья Детей. Активность α -галактозидазы А и уровень Lyso-GL3 измеряли методом тандемной масс-спектрометрии в высушенных каплях крови. Нормальным считали содержание Lyso-GL3 менее 2,0 нг/мл. При молекулярно-генетическом исследовании изучали все кодирующие экзоны (1-7) с прилегающими интронными областями гена *GLA*. Минорные варианты генома с частотой менее 0,5% в соответствии с информационной базой gnomAD19, в том числе нуклеотидные варианты, не описанные ранее, подвергались биоинформатическому анализу в программе Alamut Visual (Interactive Biosoftware, Франция) и валидировались при помощи секвенирования по Сэнгеру. Последовательности нуклеотидов сравнивали с референсной базой данных GenBank Accession20 с использованием программы Geneious, версия R10 (Biomatters, Новая Зеландия).

У всех больных определяли суточную альбуминурию турбидиметрическим методом, протеинурию стандартным методом, сывороточный уровень креатинина и рассчитывали СКФ по формуле СКД-ЕРІ. Экскрецию альбумина/белка с мочой и функцию почек оценивали на основании рекомендаций KDIGO 2012 года и Научного общества нефрологов России 2016 года [13,14]. Почечным исходом считали наличие тХПН, требующей проведения ЗПТ в течение 6 и более месяцев. Очаговые изменения в белом веществе головного мозга и признаки перенесенного инсульта определяли при МРТ головного мозга (Siemens Magnetom Skyra 3 Тесла). МРТ сердца выполняли на магнитно-резонансных томографах с напряженностью поля 1,5 Тл Магнетом Аванто (Siemens Healthcare, Germany) или Оптима 450 (GE Healthcare, USA).

Статистический анализ проводили с использованием языка Python версии 3.9.12 (PSF, США) в среде разработки Jupyter Notebook. Нормальность распределения определяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Учитывая, что большинство признаков имели распределение, отличное от нормального, данные для количественных показателей, приведены в виде медианы и межквартильного размаха или диапазона. Данные для качественных переменных представлены в виде абсолютных частот и доли в процентах. Анализ выживаемости проводили с использованием метода Каплана-Майера (KaplanMeierFitter из библиотеки lifelines). Сравнение выживаемости по группам проводили с помощью лог-рангового теста. Различия считали значимыми при величине $p < 0,05$.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика пациентов. За период с 2010 по 2023 год в Клинике им. Е.М. Тареева обследовано 201 взрослых пациентов с БФ. Диализ-зависимая тХПН диагностирована у 50 (24,9%) из 201 больных, в том числе у 48 (40%) из 120 мужчин и 2 (2,7%) из 81 женщин. У 42 (84%) из 50 пациентов почечный исход наступил раньше других тяжелых органических осложнений, таких как инсульт или клинически значимое нарушение ритма сердца. У остальных 8 (16%) пациентов первым зарегистрированным неблагоприятным исходом был инсульт. Медиана возраста начала ЗПТ составила 39 (33,8; 47,3) лет. Оценка кумулятивной частоты методом Каплана-Майера демонстрирует выраженное увеличение частоты регистрации тХПН к возрасту 20-30 лет, а к возрасту 50 лет ожидаемая доля пациентов с тХПН составляет 95% (рис. 1).

Пяти из 50 больных с тХПН была выполнена транс-

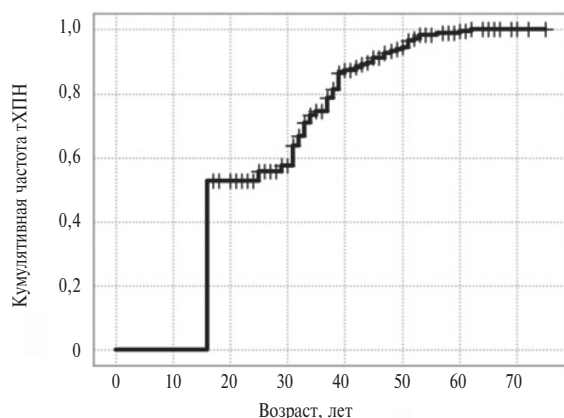


Рис. 1. Кумулятивная частота развития тХПН у пациентов с БФ в зависимости от возраста

плантация почки, остальные 45 пациентов получали лечение программным гемодиализом. От инициации лечения гемодиализом до проведения трансплантации почки проходило, в среднем, 17 мес (диапазон от 7 до 70 мес). Срок наблюдения пациентов с БФ после трансплантации почки составил от 1 до 40 месяцев, уровень сывороточного креатинина после трансплантации — от 95 до 134 мкмоль/л.

Умерли 15 (33,3%) из 45 пациентов, получавших лечение гемодиализом. Все умершие пациенты были мужского пола. Медиана возраста на момент летального исхода составила 45 (39; 58) лет. Среди пациентов, которым проведена трансплантация почки, летальных исходов зарегистрировано не было (рис. 2).

Результаты семейного скрининга. У 44 (88,0%) из 50

ТАБЛИЦА 1. Клиническая и демографическая характеристика 44 пациентов БФ, диагностированной при скрининге в диализных отделениях

Параметры	Значения
Возраст, лет	44,5 (35,0;52,0)
Мужчины, n (%)	42 (95,5)
Lyso-GI3, нг/мл	70,1 (41,9;94,4)
Снижение активности α -галактозидазы, n (%)	42/44 (95,5)
Тип мутации, n (%)	
Миссенс	24 (54,5)
Нонсенс	8 (18,2)
Другие	12 (27,3)
Классический фенотип, n (%)	41 (87,2)
Ранние симптомы, n (%)	
Нейропатическая боль	30 (68,2)
Ангиокератомы	15 (34,1)
Гипо-/ангидроз	31 (70,5)
Желудочно-кишечные проявления, n (%)	9 (20,5)
Поражение органа зрения, n (%)	
Вихревидная кератопатия	16/29 (55,2)
Катаракта Фабри	6/29 (20,7)
Поражение сердца, n (%)	
Гипертрофия миокарда	40/43 (93,0)
Нарушения ритма	5 (11,4)
Поражение головного мозга, n (%)	
Очаги на МРТ головного мозга	29/38 (76,3)
Инсульт	13 (29,5)

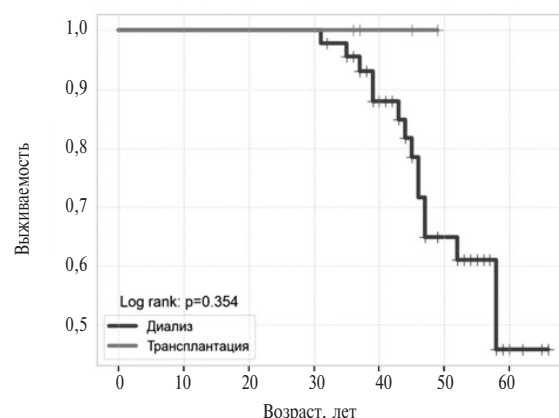


Рис. 2. Выживаемость пациентов с тХПН в зависимости от вида заместительной почечной терапии

пациентов диагноз БФ установлен после начала лечения программным гемодиализом в процессе скрининга, проводившегося в российских диализных отделениях, в том числе у одного пациента — после трансплантации почки. Медиана срока от первых симптомов БФ до установки диагноза составила 24 (18; 36) года, а от начала лечения гемодиализом до установки диагноза БФ — 1 год (диапазон от 0 до 12 лет). У большинства пациентов (87%) с раннего возраста имелись классические проявления БФ, а на момент установки диагноза у большей части пациентов было выявлено поражение сердца и головного мозга (табл. 1).

При опросе 44 пробандов с тХПН было установлено наличие 348 родственников (в 1-4 поколениях), которые могли быть носителями мутантного гена (рис. 3). Количество родственников на каждого пробанда составило, в среднем, 7 человек и варьировалось от 1 до 26 человек. У 156 (44,8%) родственников проведено обследование на БФ, включившее определение активности α -галактозидазы А у мужчин, содержания Lyso-GI3 и молекулярно-генетическое исследование у мужчин и женщин. В остальных случаях исследования не проводили в связи с отсутствием контактов внутри семьи (n=138) или отказом от тестирования (n=21). БФ диагностирована у 89 (57%) из 156 обследованных родственников, из которых 18 пациентов были детьми в возрасте до 18 лет. Среднее количество родственников на 1 пробанда составило 1,6 человек.

У 37 (80,4%) из 46 обследованных родственников диализных пробандов отмечено поражение почек. Медиана сывороточного креатинина у родственников составила 84,0 (65,5; 104,6) мкмоль/л, медиана суточной альбуминурии — 72,0 (33,6; 256,0) мг. У 82,6% родственников с нефропатией расчетная СКФ превышала 60 мл/мин/1,73 м².

Обсуждение

тХПН является неизбежным исходом прогрессирующего поражения почек при естественном течении БФ. В

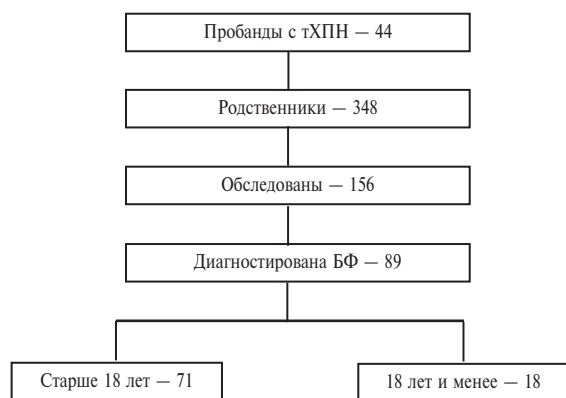


Рис. 3. Семейный скрининг у 44 пробандов с тХПН (среди родственников обследовали только потенциальных носителей мутантного гена с учетом типа наследования)

нашем исследовании тХПН выявлена у 50 (24,9%) из 201 пациентов с БФ, в том числе у 40,0% мужчин и 2,7% женщин. Высокая распространенность тХПН в нашей выборке отчасти обусловлена тем, что у 88% из 50 больных диагноз БФ был установлен в результате скрининга, проводившегося в российских гемодиализных отделениях [15]. Несмотря на преобладание в нашей выборке пациентов (87%) с ранними классическими симптомами БФ, диагноз был установлен, в среднем, только через 24 года от дебюта болезни и через 1 год после начала заместительной почечной терапии. Поздняя диагностика демонстрирует существующие трудности первичного выявления пациентов с БФ. В связи с этим, для выявления пробандов остается необходимым скрининг в группах риска, в частности среди пациентов с тХПН неустановленной этиологии. Более того, при инициации лечения гемодиализом скрининг на БФ необходимо проводить в ранние сроки, учитывая высокую смертность пациентов. Ранее мы показали, что срок наступления летального исхода у пациентов с БФ после начала лечения гемодиализом составляет 32 мес [16]. К настоящему моменту в нашей выборке летальный исход зарегистрирован у 33,3% пациентов с БФ, получавших лечение гемодиализом, в то время как среди пациентов, которым проведена трансплантация почки, летальных исходов не было. Отсутствие статистических различий в смертности между двумя группами обусловлено небольшим количеством пациентов, перенесших трансплантацию почки.

В настоящее время трансплантация почки является оптимальным методом ЗПТ, обеспечивая наилучшую выживаемость пациентов, при этом прогноз улучшается при выполнении ранней трансплантации [17]. В отечественном исследовании, включившем 1197 пациентов с различными заболеваниями, находившихся в листе ожидания трансплантации почки, продемонстрировано увеличение смертности реципиентов почки при сроке ожидания трансплантации более 6 лет [18]. Срок ожидания трансплантации почки в нашей выборке пациен-

тов с БФ не превышал 6 лет. К настоящему времени накоплен достаточно большой опыт трансплантации почки у пациентов с БФ. По данным Fabry Registry трансплантация почки была выполнена у 116 (62%) пациентов с БФ, нуждающихся в проведении ЗПТ [7]. Отдаленные результаты трансплантации почки у пациентов с БФ удовлетворительные. В исследовании Т. Shah и соавт. пятилетняя выживаемость почечного трансплантата была выше среди 197 пациентов с БФ, чем среди более 200 тыс. пациентов с другими причинами тХПН (74% и 69%, соответственно, $p=0,03$) [19]. По данным метаанализа, включившего 424 реципиента почки с БФ, частота возврата заболевания в трансплантате составила 11,1%, а риск смерти от всех причин был сопоставим среди пациентов с БФ и пациентов с другими причинами тХПН [20]. По мнению экспертов, наличие тХПН или почечного трансплантата не является основанием для отказа от начала или продолжения ФЗТ, учитывая ее благоприятное влияние на другие проявления заболевания, такие как нейропатическую боль или гипертрофию миокарда левого желудочка, а также общий прогноз заболевания [8,21–23]. Кроме того, иммуносупрессивная терапия, назначаемая после трансплантации, может оказывать протективное влияние в отношении формирования антител к рекомбинантной агалсидазе А, которое может сопровождаться снижением эффективности ФЗТ [24]. В исследовании, включившем 24 реципиента почки с БФ со средним сроком наблюдения после трансплантации 80 мес и средним сроком лечения ФЗТ 9,8 лет, продемонстрирован благоприятный эффект иммуносупрессивной терапии на формирование антител к ФЗТ, что потенциально может повышать ее эффективность [25].

Несмотря на высокие затраты, необходимость проведения скрининга в группах высокого риска обоснована возможностью не только выявления пациентов с БФ с тяжелым поражением внутренних органов, но и диагностики заболевания у родственников пробандов, в том числе детей, на ранних стадиях заболевания. По данным нашего исследования, более половины из обследованных родственников пробандов с тХПН были носителями мутантного гена, а клинические проявления БФ имелись у трети из них. На каждого пробанда приходилось в среднем почти два новых пациента с БФ. Следует отметить, что около половины родственников в нашей выборке не были обследованы. Основной причиной были плохие внутрисемейные связи и отсутствие общения, что часто было связано с географическим фактором. По данным семейного скрининга, проведенного в других странах, количество родственников с БФ, выявляемых на каждого пробанда, было выше и достигало 10 человек [26,27]. При этом у большинства родственников отмечались малосимптомное течение БФ и отсутствие тяжелых органных поражений. По нашим данным у 80,4% родственников пробандов с тХПН подтверждено вовлечение почек, однако у большей части — на ранних стадиях заболевания.

Кроме групп пациентов с тяжелыми органными поражениями, такими как тХПН, инсульт и гипертрофическая кардиомиопатия, развившимися в молодом возрасте, другой возможной группой риска могут быть пациенты с нефропатией неясной этиологии [28]. Так, в Турции были обследованы 53 пациента с нефропатией неустановленной этиологии без нефротического синдрома, у которых при биопсии почки со световой микроскопией нефробиоптатов, наблюдались вакуолизация клеток, фокальный и/или сегментарный гломерулосклероз и тубулоинтерстициальный фиброз [29]. Снижение активности α -галактозидазы А и патогенную мутацию в гене *GLA* выявили у 2 (5,4%) из 37 мужчин, в то время как у женщин патогенные варианты гена отсутствовали. У обоих мужчин с БФ при биопсии почки был диагностирован фокальный сегментарный гломерулосклероз. Среди всех пациентов, перенесших биопсию почки, распространенность БФ оказалась ниже – 5 (0,83%) из 600 пациентов [30], хотя она была сопоставимой с таковой в других группах риска, например, в отделениях гемодиализа – 20 (0,36%) из 5572 пациентов [15]. Достоверно установить морфологический диагноз БФ можно только с помощью электронной микроскопии нефробиоптатов, позволяющей выявить “зевровидные” включения и “миелиновые” тельца в цитоплазме всех клеток почки. Однако в российских нефрологических отделениях электронная микроскопия биоптатов почки проводится далеко не всегда. Исходя из вышесказанного, представляется целесообразным проведение скрининга на БФ среди пациентов с морфологически верифицированным фокальным сегментарным гломерулосклерозом неустановленной этиологии без нефротического синдрома.

Важность своевременной диагностики БФ обусловлена возможностью проведения ФЗТ, которая позволяет задержать прогрессирующее повреждение органов. В нашей выборке с учетом задержки в диагностике средний возраст пациентов на момент инициации ФЗТ составил 38 лет, а у части пациентов к моменту начала лечения уже имелись необратимые изменения внутренних органов [31]. При естественном течении БФ темп снижения СКФ у пациентов с высокой протеинурией достигает 5 мл/мин/1,73 м² в год [7,32]. ФЗТ замедляет темп снижения СКФ, особенно если лечение начинают в молодом возрасте [8]. По нашим ранее опубликованным данным, среди пациентов с БФ, получавших ФЗТ (медиана длительности наблюдения – 5 лет), темп снижения СКФ составил, в среднем, 3 мл/мин/1,73 м² в год. У мужчин он был выше, чем у женщин: 4,5 и 2,4 мл/мин/1,73 м² в год, соответственно [31]. D. Germain и соавт. проанализировали частоту неблагоприятных исходов БФ, в том числе тХПН, у 52 пациентов, получавших ФЗТ агалсидазой бета в течение 10 лет. В этом исследовании выживаемость составила 94%, а у 81% больных в течение указанного срока не были зарегистрированы какие-либо тяжелые клинические исходы [33]. Эффективность ФЗТ в значительной степени зависит от срока ее назначения после появления первых

симптомов и исходного состояния почек. Более поздняя терапия, особенно у пациентов с протеинурией и/или снижением СКФ, в меньшей степени влияет на течение нефропатии Фабри [34].

Ограничением нашего исследования является небольшая выборка пациентов, перенесших трансплантацию почки и короткий срок наблюдения за ними, что не позволило достоверно оценить выживаемость этих пациентов. Тем не менее, мы изучили выживаемость пациентов у достаточно большой группы диализных больных, а также провели семейный скрининг у всех пробандов с тХПН и оценили выраженность вовлечения почек у их родственников с подтвержденной БФ.

Заключение

тХПН – нередкое осложнение БФ, ассоциированное с неблагоприятным прогнозом. Улучшение прогноза у этих пациентов возможно при ранней диагностике БФ и проведении трансплантации почки с одновременным назначением патогенетической ФЗТ. Скрининг в группах высокого риска, таких как пациенты диализных отделений или с морфологически верифицированным фокальным сегментарным гломерулосклерозом неустановленной этиологии без нефротического синдрома, по-прежнему остается эффективным способом выявления пробандов с БФ. Более того, скрининг в группах риска открывает возможность семейного скрининга, позволяющего установить диагноз у родственников пробандов на ранних стадиях, когда лечение наиболее эффективно. Обследование родственников повышает эффективность затрат на скрининг в группах риска.

Конфликт интересов: нет.

- Zarate YA, Hopkin RJ. Fabry's disease. *Lancet* 2008;372(9647):1427–35.
- 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.)].
- Fogo AB, Bostad L, Svarstad E, и др. Scoring system for renal pathology in Fabry disease: Report of the International Study Group of Fabry Nephropathy (ISGFN). *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(7):2168–77.
- Ortiz A, Oliveira JP, Waldek S, et al. Nephropathy in males and females with Fabry disease: Cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(5):1600–7.
- Каровайкина Е.А., Моисеев С.В., Буланов Н.М. и др. Распространенность и основные проявления поражения почек у пациентов с болезнью Фабри. *Клин фармакол тер* 2018;27(4):46–52. Karovaikina E, Moiseev S, Bulanov N, et al. Prevalence and clinical manifestations of nephropathy in patients with Fabry disease. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2018;27(4):46–52 (In Russ.)].
- Riccio E, Sabbatini M, Bruzzese D, et al. Glomerular hyperfiltration: an early marker of nephropathy in Fabry disease. *Nephron* 2019;141(1):10–7.
- Ortiz A, Cianciaruso B, Cizmarik M, et al. End-stage renal disease in patients with Fabry disease: Natural history data from the Fabry Registry. *Nephrol Dial Transplant* 2009;25(3):769–75.
- Kampmann C, Perrin A, Beck M. Effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: cardiac outcomes after 10 years' treatment. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10(1):21–7.
- Eng CM, Fletcher J, Wilcox WR, et al. Fabry disease: Baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *J Inher Metab Dis* 2007;30(2):184–92.
- Nakao S, Kodama C, Takenaka T, et al. Fabry disease: Detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a “renal variant” phenotype. *Kidney Int* 2003;64(3):801–7.
- Moiseev S, Karovaikina E, Novikov PI, et al. What rheumatologist should know about Fabry disease. *Ann Rheum Dis* 2020;79(6):e71.
- Smid BE, Van Der Tol L, Cecchi F, et al. Uncertain diagnosis of Fabry disease: Consensus recommendation on diagnosis in adults with left ventricular hypertrophy and genetic variants of unknown significance. *Int J Cardiol* 2014;177:400–8.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. *Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic*

- Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2012;3(1):1–150.
14. Шилов Е.М., Смирнов А.В., Козловская Н.Л. Нефрология. Клинические рекомендации; 2016.
 15. Moiseev S, Fomin V, Savostyanov K, et al. The prevalence and clinical features of Fabry disease in hemodialysis patients: Russian Nationwide Fabry Dialysis Screening Program. *Nephron* 2019;141(4):249–55.
 16. Каровайкина Е.А., Моисеев С.В., Буланов Н.М. и др. Клинические проявления и исходы болезни Фабри у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности. *Нефрология и диализ* 2019;21(1):72–7 [Karovaikina E, Moiseev S, Bulanov N, et al. Clinical manifestations and outcomes of Fabry disease in patients with terminal renal failure. *Nephrology and dialysis* 2019;21(1):72–7 (In Russ.)].
 17. Reese PP, Shults J, Bloom RD, et al. Functional status, time to transplantation, and survival benefit of kidney transplantation among wait-listed candidates. *Am J Kidney Dis* 2015;66(5):837–45.
 18. Ватазин А.В., Зулкарнаев А.Б., Степанов В.А. Анализ выживаемости пациентов в листе ожидания трансплантации почки с позиции конкурирующих рисков. *Вестник трансплантологии и искусственных органов* 2019;21(1):35–45 [Vatazin AV, Zulkarnaev AB, Stepanov VA. Survival analysis of patients in the waiting list for kidney transplantation in terms of competing risks. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs* 2019;21(1):35–45 (In Russ.)].
 19. Shah T, Gill J, Malhotra N, Takemoto SK, Bunnapradist S. Kidney transplant outcomes in patients with Fabry disease. *Transplantation* 2009;87(2):280–5.
 20. Suarez MLG, Thongprayoon C, Hansrivijit P, et al. Outcomes of kidney transplantation in Fabry disease: A meta-analysis. *Diseases* 2020;9(1):2.
 21. Talbot AS, Lewis NT, Nicholls KM. Cardiovascular outcomes in Fabry disease are linked to severity of chronic kidney disease. *Heart* 2015;101(4):287–93.
 22. Wanner C, Arad M, Baron R, et al. European expert consensus statement on therapeutic goals in Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2018;124(3):189–203.
 23. Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease. *Ann Intern Med* 2007;146(2):77–86.
 24. Deegan PB. Fabry disease, enzyme replacement therapy and the significance of antibody responses. *J Inherit Metab Dis* 2012;35(2):227–43.
 25. Lenders M, Oder D, Nowak A, et al. Impact of immunosuppressive therapy on therapy-neutralizing antibodies in transplanted patients with Fabry disease. *J Intern Med* 2017;282(3):241–253.
 26. Laney DA, Fernhoff PM. Diagnosis of Fabry disease via analysis of family history. *J Genet Couns* 2008;17(1):79–83.
 27. Rozenfeld PA, Masllorens FM, Roa N, et al. Fabry pedigree analysis: A successful program for targeted genetic approach. *Mol Genet Genomic Med* 2019;7(7):1–4.
 28. Schiffmann R, Hughes DA, Linthorst GE, et al. Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2017;91(2):284–93.
 29. OruH A, Yildiz A, AkgЯr S, et al. Screening for Fabry disease in patients who underwent renal biopsy and identification of a novel mutation. *Turkish J Nephrol* 2021;30(2):165–70.
 30. Лернер Ю.В., Цой Л.В., Гришина А.Н., Варшавский В.А. Морфологическая характеристика изменений почек при болезни Фабри. *Архив патологии* 2022;84(1):21–6 [Lerner YuV, Tsoy LV, Grishina AN, Varshavsky VA. Morphological characteristics of renal changes in Fabry disease. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2022;84(1):21–26 (In Russ.)].
 31. 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.)].
 32. Wanner C, Oliveira JP, Ortiz A, et al. Prognostic indicators of renal disease progression in adults with fabry disease: Natural history data from the Fabry Registry. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(12):2220–8.
 33. Germain DP, Charrow J, Desnick RJ, et al. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. *J Med Genet* 2015;52(5):353–8.
 34. Warnock DG, Ortiz A, Mauer M, et al. Renal outcomes of agalsidase beta treatment for Fabry disease: Role of proteinuria and timing of treatment initiation. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(3):1042–9.

Chronic renal failure in Fabry disease: the long-term survival on renal replacement therapy

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

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

Aim. To evaluate survival among patients with Fabry disease (FD) depending on the type of renal replacement therapy and to investigate the efficacy of dialysis screening in the early diagnosis of FD in relatives of probands.

Material and methods. We conducted a study among adult patients with a definite diagnosis of FD. End-stage renal disease (ESRD) was defined according to KDIGO guidelines (2012). In each family we identified an index patient and his relatives who could inherit a mutant gene.

Results. ESRD was found in 50 (24.9%) of 201 patients with FD, including 48 (40.0%) of 120 males and 2 (2.7%) of 81 females. Kaplan-Meier cumulative incidence revealed rapidly increasing number of ESRD at the age of 20-30 years. Five patients received kidney transplant within 17 months (range 7-70 months) from initiation of dialysis treatment. Fifteen (33.3%) of 45 dialysis patients died at the median age of 45 (39; 58) years (all males). Nobody of kidney recipients has died. In 44 (88%) of 50 patients, FD was diagnosed during screening in the Russian dialysis units within 1 year after initiation of dialysis treatment, including one patient after kidney transplantation. Genetic testing showed FD in 89 (57%) of 156 family members (including 18 children) of probands with ESRD. 80.4% relatives had early signs of kidney involvement.

Conclusion. ESRD is a frequent complication among patients with FD and is associated with worse prognosis. Dialysis screening remains an effective way to identify probands with FD and opens an opportunity for identifying relatives with early stages of FD.

Key words: *Fabry disease, end-stage renal disease, renal replacement therapy, survival, family screening.*

Conflict of interest: none declared.

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

To cite: Tao E, Moiseev A, Bulanov N, et al. Chronic renal failure in Fabry disease: the long-term survival on renal replacement therapy. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(4):58–63 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2023-4-58-63.

Гипофосфатазия у взрослых: как не пропустить редкий диагноз?

С.В. Моисеев, Н.В. Чеботарева, А.С. Моисеев, П.И. Новиков, В.И. Шоломова

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., Чебота-
рева Н.В., Моисеев А.С. и
др. Гипофосфатазия у
взрослых: как не пропу-
стить редкий диагноз?
Клин фармакол тер
2023;32(4):64-72
[Moiseev S, Chebotareva
N, Moiseev A, et al.
Hypophosphatasia in
adults: how not to over-
look a rare disease? Klini-
cheskaya farmakologiya i
terapiya = Clin Pharmacol
Ther 2023;32(4):64-72 (In
Russ.)]. DOI 10.32756/
0869-5490-2023-4-64-72.

Гипофосфатазия (ГФФ) — это редкое наследственное заболевание, характеризующееся снижением активности тканеспецифической щелочной фосфатазы (ЩФ) в результате мутаций гена *ALPL*, нарушением минерализации костей (остеомаляцией) и скелетно-мышечными проявлениями (деформация костей, повторные переломы, выпадение зубов, боли в костях и мышцах, снижение мышечной силы). Основным лабораторный признак ГФФ — стойкое снижение активности ЩФ ниже возрастной нормы, которое приводит к накоплению неорганического пирофосфата, подавляющего минерализацию костей. Более выраженное снижение активности ЩФ и тяжелое течение ГФФ наблюдаются при наличии гомозиготных и компаунд-гетерозиготных вариантов гена *ALPL*, однако клинические проявления заболевания отмечаются и при наличии гетерозиготных мутаций. В статье на примере двух наблюдений обсуждаются проявления ГФФ у взрослых пациентов и эффективность ферментозаместительной терапии рекомбинантным аналогом ЩФ — асфотазой альфа, которая вызывала увеличение выживаемости у детей с перинатальной и инфантильной формами заболевания и улучшала показатели функциональной активности и качества жизни у взрослых пациентов.

Ключевые слова. *Гипофосфатазия, ферментозаместительная терапия, асфотаза альфа.*

Моисеев С.В. Гипофосфатазия (ГФФ) — это редкое наследственное заболевание, обусловленное мутациями гена *ALPL* и характеризующееся снижением активности тканеспецифической щелочной фосфатазы (ЩФ), которая экспрессируется в различных тканях. ЩФ представляет собой

семейство изоферментов, которые отличаются по физикохимическим свойствам и выполняют различные функции, в частности участвуют в регуляции минерализации костной ткани, поэтому в клинической картине ГФФ преобладают скелетно-мышечные проявления (рахит, остеомаляция, переломы, боли в костях и мышцах и др.) [1].

ГФФ впервые описал в 1948 году канадский педиатр John Rathbun, который наблюдал новорожденного ребенка с судорогами, рахитом, остеопенией, переломами и снижением активности ЩФ в крови и костной ткани [2].

В настоящее время известно более 400 мутаций гена *ALPL* (преимущественно миссенс), которые передаются по аутосомно-доминантному или аутосомно-рецессивному типу [3]. Помимо двух типов наследования, ГФФ характеризуется неполной пенетрантностью доминантных вариантов гена и значительной вариабельностью фенотипической экспрессии, в том числе у членов одной семьи [4]. Более тяжелые формы заболевания связаны с более значительным снижением активности ЩФ и наличием гомозиготных или компаунд-гетерозиготных мутаций гена *ALPL*. При гетерозиготных мутациях симптомы ГФФ обычно менее выраженные или отсутствуют.

В зависимости от возраста, в котором появляются симптомы ГФФ, выделяют перинатальную (развитие симптомов внутриутробно или при рождении), младенческую, или инфантильную (до 6-месячного возраста), детскую (6 мес — 18 лет) и взрослую формы заболевания [5]. Отдельно рассматривают одонтогипофосфатазию, при которой наблюдается только поражение зубов. Как правило, тяжесть течения ГФФ

зависит от формы болезни – от самого тяжелого при перинатальной форме до относительно легкого при взрослой. Тем не менее, целесообразность разделения ГФФ на детскую и взрослую форму вызывает определенные сомнения, так как, с одной стороны, при постепенном прогрессировании заболевания у взрослых нередко бывает трудно определить, когда появились первые симптомы, а, с другой стороны, некоторые часто встречающиеся проявления ГФФ, например, повторные плохо заживающие переломы, могут привести к инвалидизации пациентов. В классификации наследственных скелетных заболеваний, пересмотренной в 2023 г., предлагается выделять аутосомно-рецессивную (перинатальную, инфантильную, ювенильную) и аутосомно-доминантную (ювенильную, взрослую, одонто) формы ГФФ [6].

Какова распространенность ГФФ? Каковы механизмы ее развития?

Чеботарева Н.В. Точных данных о распространенности ГФФ, как и многих других орфанных болезней, нет. Самый высокий показатель зарегистрирован у представителей меннонитской общины в Манитобе (Канада), в которой доля носителей варианта гена *ALPL* составила 4%, а летальная форма ГФФ развивалась примерно у 1 из 2500 новорожденных [7]. Во Франции частота тяжелых форм ГФФ, которую оценивали на основании количества зарегистрированных случаев, составила около 1:300 000, однако, по данным авторов, расчетная распространенность среднетяжелой ГФФ в Европе может достигать 1:6370 [8], т.е. ГФФ, вероятно, встречается значительно чаще, чем принято считать. Это неудивительно, так как менее тяжелые формы любых орфанных заболеваний нередко остаются нераспознанными, особенно у взрослых пациентов, у которых врачи обычно не обсуждают возможный наследственный генез имеющихся нарушений.

У человека синтез ЩФ кодируется четырьмя генами (*ALPI*, *ALPP*, *ALPPL2* и *ALPL*) [9]. Три первых изофермента экспрессируются в кишечнике, плаценте и зародышевых клетках, т.е. являются тканеспецифическими, в то время как один изофермент, кодируемый геном *ALPL*, содержится во многих тканях, включая кости, печень, почки и зубы. ЩФ представляет собой дефосфоорилазу, которая отщепляет фосфат от различных молекул, поэтому снижение активности фермента при мутациях гена *ALPL* приводит к накоплению трех основных метаболитов – неорганического фосфата, пиридоксаль 5'-фосфата (активной формы витамина В6) и фосфоэтаноламина. Лучше всего известны неблагоприятные эффекты неорганического фосфата, который является мощным ингибитором минерализации костной ткани. Кроме того, нарушение его расщепления сопровождается уменьшением образования фосфата, который связывается с кальцием с образованием кристаллов гидроксиапатита, необходимых для увеличения минеральной плотности костей. Остеомаляция при ГФФ увеличивает риск переломов и может привести к эктопической кальцификации тканей, в частности раз-

витию нефрокальциноза. Отложение кристаллов пирофосфата кальция, образующихся при соединении неорганического фосфата с аморфным фосфатом кальция, в суставном хряще может быть причиной псевдоподагры.

Дефосфорилирование пиридоксаль 5'-фосфата под действием ЩФ обеспечивает его проникновение через клеточную оболочку в цитоплазму, где пиридоксаль вновь фосфорилируется и участвует в различных ферментативных реакциях в качестве кофактора. Нарушение дефосфорилирования пиридоксаль 5'-фосфата при тяжелой ГФФ может быть причиной образования гамма-аминомасляной кислоты (ингибирующего нейромедиатора) и развития судорог, купирующихся витамином В6.

Возможные эффекты накопления фосфоэтаноламина при недостаточной активности ЩФ не установлены.

Моисеев С.В. Основные клинические проявления ГФФ перечислены в табл. 1. Как указано выше, спектр их и выраженность симптомов варьируются в широких пределах. Наиболее тяжелое течение, часто с летальным исходом, отмечается при перинатальной и инфантильной формах ГФФ, которые характеризуются выраженной гипоминерализацией костной ткани, деформацией скелета, гипоплазией легких, которая может потребовать респираторной поддержки, витамин В6-зависимыми судорогами, мышечной гипотонией, болями в мышцах и костях. У детей с ГФФ часто наблюдается краниосиностоз – раннее закрытие черепных швов, которое ограничивает объем черепа и вызывает его деформацию и внутричерепную гипертензию.

Как проявляется ГФФ у взрослых? Когда следует подозревать этот диагноз?

Моисеев А.С. Заподозрить ГФФ у взрослых бывает сложно, учитывая постепенное нарастание симптомов, неспецифичность некоторых проявлений, прежде всего болей в костях и мышцах, и отсутствие выраженной остеомаляции костей и их рахитической деформации, которая обычно наблюдается у детей. Ключевым лабораторным признаком ГФФ является снижение активно-

ТАБЛИЦА 1. Клинические проявления ГФФ [3]

Системы органов	Проявления
Скелет	Рахит, деформация костей, остеомаляция/остеопороз, переломы, низкий рост, замедленное заживление переломов, краниосиностоз, боль в костях
Мышцы	Снижение силы мышц, нарушение походки, миалгии
Нервная система	Судороги, осложнения краниосиностоза, в частности внутричерепная гипертензия
Система дыхания	Деформация грудной клетки, гипоплазия легких, частые инфекции дыхательных путей, трахеомаляция
Почки	Нефролитиаз, нефрокальциноз
Суставы	Хондрокальциноз/псевдоподагра, периартикулярная кальцификация
Зубы	Раннее выпадение зубов

сти ЩФ, которое может быть пограничным или умеренным, что затрудняет интерпретацию выявленных изменений. Частое проявление ГФФ у взрослых — повторные переломы преимущественно костей нижних конечностей, что иллюстрирует следующее наблюдение.

Пациентка К., 55 лет, обратилась в клинику им. Е.М. Тареева летом 2023 года. В течение жизни перенесла 8 переломов различных костей нижних конечностей, в том числе 4 — на протяжении последних 6 лет (включая шейку левого бедра). В возрасте 49 лет впервые выявлено снижение активности ЩФ до 23 ед/мл, которое сохранялось и в последующих лабораторных анализах, однако врачи не придавали значения отклонению этого показателя от нормы. При денситометрии определялись признаки умеренной остеопении. На основании информации из интернет-источника пациентка сама заподозрила диагноз ГФФ. При молекулярно-генетическом исследовании в июне 2023 года выявлена миссенс-мутация в экзоне 4 гена *ALPL* (*c.211C>T*) в гетерозиготном состоянии. Для данной мутации описан доминантно-негативный эффект, т.е. для фенотипического проявления подобного варианта гена достаточно его присутствия в гетерозиготном состоянии. Установлен диагноз ГФФ.

Таким образом, у 55-летней пациентки на протяжении жизни было зафиксировано 8 переломов, которые нельзя было объяснить остеопорозом, учитывая умеренное снижение минеральной плотности костной ткани, выявленное при денситометрии. Диагноз ГФФ подтверждался стойким снижением активности ЩФ и наличием мутации гена *ALPL*.

Повторные переломы костей, которые сопровождаются временной нетрудоспособностью и могут быть причиной инвалидизации, — ведущее проявление ГФФ у взрослых пациентов. Признаком остеомалиции могут быть также псевдопереломы (зоны Лоозера) шейки бедренной кости, диафизов длинных трубчатых и других



Рис. 1. Псевдопереломы бедренной и большеберцовой костей [3]

костей, которые на рентгенограмме характеризуются наличием клиновидной полосы просветления шириной несколько миллиметров, расположенной поперечно длиннику кости (рис. 1) [3]. В отличие от перелома, при псевдопереломах отсутствуют травма, смещение отломков костей, гематома, крепитация и сохранена опорная функция поврежденной кости.

L. Seefried и соавт. проанализировали клинические проявления у 304 пациентов в возрасте старше 18 лет с ГФФ (медиана возраста 48,6 лет, 74% женщины), включенных в Международный регистр [10]. У 45% из них имелась взрослая форма ГФФ, а у 33% — детская, однако у каждого пятого пациента точно определить возраст, когда появились симптомы заболевания, не удалось. По крайней мере один перелом/псевдоперелом наблюдался у 62% пациентов, а 3 и более переломов — у 22%. Доля пациентов, перенесших по крайней мере 1 или 3 перелома/псевдоперелома, среди больных с детской формой ГФФ была выше (72% и 31%, соответственно), чем со взрослой формой заболевания (57% и 18%, соответственно), однако медиана числа переломов на пациента была одинаковой в двух группах — 2,0 (1,0, 12,0) и 2,0 (1,0, 21,0), как и необходимость в хирургических вмешательствах (33% и 29%).

Другими частыми проявлениями ГФФ у взрослых в этом исследовании были боли в костях и мышцах, которые в трети случаев требовали применения анальгетиков, в том числе опиоидных, выпадение зубов и мышечная слабость.

Моисеев С.В. Исключать ГФФ необходимо в тех случаях, когда типичные клинические проявления сочетаются со стойким снижением активности ЩФ. В первую очередь, конечно, необходимо повторить лабораторный анализ, чтобы убедиться в том, что выявленные изменения не являются случайными. Каковы возможные причины стойкого снижения активности ЩФ в клинической практике?

Шоломова В.И. Активность ЩФ зависит от возраста — она выше у детей и подростков, а также у беременных женщин. У взрослых нижняя граница нормы для активности ЩФ составляет 35-40 ед/л. Снижение активности ЩФ нередко наблюдается у взрослых людей. T. Schmidt и соавт. проанализировали результаты почти 7 млн измерений активности фермента, выполненных в лаборатории за 5-летний период [11]. Частота однократного снижения активности ЩФ менее 30 ед/л у людей в возрасте старше 18 лет составила 8,5% и была одинаковой у мужчин и женщин. Еще у 9,5% обследованных активность ЩФ находилась в диапазоне от 30 до 40 ед/л. Авторы не оценивали результаты повторных лабораторных исследований, а также возможные причины снижения активности фермента. Тем не менее, они проанализировали результаты одновременного измерения содержания пиридоксаль 5'-фосфата, которое проводилось у части пациентов. Повышение уровня активной формы витамина В было выявлено у 210 (6,1%) пациентов с активностью ЩФ ниже 30 ед/л. Полученные данные позволили рассчитать возможную

частоту лабораторных признаков ГФФ в общей популяции, которая составила около 0,5%.

Частой причиной снижения активности ЩФ в клинической практике является гипотиреоз [12]. Кроме того, активность фермента может быть снижена при лечении бисфосфонатами, болезни Кушинга, интоксикации витамином D, болезни Вильсона-Коновалова, целиакии, адинамической почечной остеодистрофии, дефиците цинка.

В ряде исследований изучалась частота снижения активности ЩФ и ГФФ среди пациентов, обращавшихся к эндокринологам или ревматологам. В одном из таких исследований были проанализированы результаты измерения активности ЩФ более чем у 26000 пациентов, обследованных в эндокринологическом отделении университетской больницы в Копенгагене (Дания) [13]. Персистирующее снижение активности фермента <35 ед/л было выявлено в 0,2% случаев. Среди 24 пациентов с низкой активностью ЩФ, которым проводилось молекулярно-генетическое исследование, ГФФ была диагностирована в 13 (54,2%) случаях на основании наличия патогенных мутаций гена *ALPL* в сочетании с характерными клиническими симптомами (хроническая боль в мышцах, костях и суставах, мышечная слабость и/или переломы). Следует отметить, что у части пациентов с ГФФ имелись дополнительные причины снижения активности ЩФ — гипотиреоз или прием антирезорбтивных препаратов. Приведенные данные свидетельствуют о том, что если у пациента с низкой активностью ЩФ клинические проявления указывают на возможность ГФФ, то исключать этот диагноз следует даже при наличии альтернативных причин снижения активности фермента, тем более что в России необходимое генетическое исследование может быть выполнено бесплатно в любом регионе страны.

В другом исследовании были проанализированы результаты измерения активности ЩФ за 10-летний период у 9522 пациентов, обращавшихся к ревматологу [14]. Низкая активность фермента (<40 ед/л) определялась в 524 (5,5%) случаях. Большинство пациентов были исключены из исследования, учитывая преобладающее повышение активности ЩФ, вторичный его генез, отсутствие симптомов ГФФ. Дополнительными основаниями для генетического теста служили (1) отсутствие определенного ревматологического диагноза; (2) неоднозначные диагнозы, такие как фибромиалгия, боль в нижней части спины, кальфицирующий тендинит, остеоартрит и др.; (3) неэффективность проводимой терапии. Молекулярно-генетическое исследование было проведено у 23 пациентов с предполагаемой ГФФ, а мутации гена *ALPL* были выявлены в 13 (57%) случаях. Сходные данные были получены и в других похожих исследованиях [15].

Таким образом, снижение активности ЩФ ниже 30-35 ед/л — это достаточно частая находка при биохимическом анализе крови у взрослых людей. В большинстве случаев снижение активности фермента оказывается

преходящим или обусловлено не ГФФ, а другими причинами, такими как гипотиреоз. Соответственно, исключать наследственный генез снижения активности ЩФ следует только при стойком отклонении этого показателя от нормы при наличии клинических проявлений, указывающих на ГФФ. Необходимо учитывать, что нормальная активность ЩФ при ГФФ может быть обусловлена повышением содержания этого фермента при некоторых состояниях, в частности во время беременности, при холестазах или заживлении переломов.

Моисеев С.В. Результаты скрининговых исследований свидетельствуют о том, что частыми “масками” ГФФ являются ревматологические диагнозы. Как не пропустить этот диагноз ревматологу?

Новиков П.И. Хроническая боль в мышцах и/или костях, часто распространенная, отмечается у двух третей взрослых пациентов с ГФФ и нередко требует регулярного приема анальгетиков, в том числе опиоидных [10]. Помимо боли, встречаются мышечная слабость, утомляемость, нарушение походки. К. Dahlg и соавт. проанализировали клинические проявления у 141 пациента со взрослой формой ГФФ, включенных в Международный регистр [16]. Любая хроническая боль наблюдалась у 64,5% из них, хроническая боль в костях — у 52,5%, генерализованная боль — у 22,0%, хроническая боль в мышцах — у 19,1%, утомляемость — у 23,4%, мышечная слабость — у 17,0%, нарушение походки — у 5,7%. У взрослых боль и/или мышечные симптомы обычно сочетаются с различными изменениями скелета, прежде всего переломами костей, однако последние могут и отсутствовать [17].

Перечисленные выше проявления ГФФ неспецифичны и могут быть обусловлены различными причинами. Например, по данным мета-анализа клинических исследований, в общей популяции у 140 000 жителей Великобритании частота хронической боли варьировалась от 35,0% до 51,3%. Она была выше у женщин и увеличивалась с 14,3% в возрасте 18-25 лет до 62,0% в возрасте старше 75 лет. При этом у молодых людей (18-39 лет) частота хронической боли достигала 30% [18].

Клиническая картина ГФФ не характерна для системных иммуновоспалительных ревматических заболеваний, таких как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, идиопатические воспалительные миопатии и др., учитывая постепенное нарастание симптомов, отсутствие клинических и лабораторных признаков воспалительной активности и аутоантител (ревматоидный фактор, антинуклеарный фактор и т.п.). Однако пирофосфатная артропатия, иногда развивающаяся при ГФФ, может имитировать клиническую картину ревматоидного или псориатического артрита и ревматической полимиалгии. Как уже подчеркивалось выше, диагноз ГФФ следует обсуждать при снижении активности ЩФ, хотя, как показало и наше наблюдение, врачи могут не обращать внимание на снижение этого показателя (в отличие от его повышения).

Моисеев С.В. У 5-10% пациентов с ГФФ, включен-

ных в Международный регистр, наблюдались хондрокальциноз и псевдоподагра [16]. Каковы современные подходы к диагностике этих состояний?

Новиков П.И. Хондрокальциноз – это кальцификация суставного хряща (чаще всего коленных суставов, реже лучезапястных и тазобедренных), которая определяется при рентгенографии у 7-10% людей старше 60 лет [19] и чаще всего обусловлена отложением кристаллов пирофосфата кальция. Хондрокальциноз представляет собой рентгенологический феномен, поэтому эксперты EULAR для обозначения соответствующей нозологической формы рекомендовали использовать термин “болезнь отложения кристаллов пирофосфата кальция” [20]. В нашей стране это заболевание обычно называют пирофосфатной артропатией. Недавно были опубликованы классификационные критерии болезни отложения кристаллов пирофосфата кальция, предложенные Американской коллегией ревматологов и EULAR и предполагающие балльную оценку клинических проявлений, результатов анализа синовиальной жидкости и визуализирующих методов, в том числе рентгенографии, компьютерной томографии и ультразвукового исследования [21]. Термин “псевдоподагра” впервые использовал N. Kohn в 1962 году для описания острых эпизодов синовита, вызванного кристаллами пирофосфата кальция [22]. Соответственно, псевдоподагра представляет собой кристаллический артрит и может быть одним из вариантов течения болезни отложения кристаллов пирофосфата кальция. Острая пирофосфатная артропатия проявляется эпизодами моноили олигоартрита (хотя возможно развитие и полиартрита), чаще поражающего коленные, лучезапястные и пястнофаланговые суставы и обычно сопровождающегося лихорадкой, лейкоцитозом и повышением содержания острофазных белков в крови. В отличие от подагры, первый плюснефаланговый сустав вовлекается реже, боль нарастает более постепенно и может сохраняться в течение длительного времени несмотря на лечение [23]. У части пациентов отложение кристаллов пирофосфата кальция сопровождается развитием хронического кристаллического артрита. Возможно и бессимптомное течение пирофосфатной артропатии, которая может сочетаться с остеоартритом [24]. Проявления пирофосфатной артропатии могут быть также сходными с таковыми ревматической полимиалгии.

Золотого стандарта диагностики пирофосфатной артропатии не существует [20]. Наличие хондрокальциноза суставов имеет важное диагностическое значение, однако чувствительность рентгенографии относительно невысокая. Для выявления депозитов пирофосфата кальция небольшого размера используют ультразвуковое исследование и компьютерную томографию. Выявление кристаллов пирофосфата кальция в синовиальной жидкости подтверждает диагноз, однако исследование должно проводиться опытным специалистом, учитывая возможность ложноотрицательного результата.

Вероятность развития пирофосфатной артропатии

увеличивается с возрастом, особенно после 50 лет. Кроме того, она может сочетаться не только с ГФФ, но и некоторыми другими метаболическими заболеваниями, такими как первичный и вторичный гиперпаратиреоз, наследственный гемохроматоз или гипомagneзиемия. Исключать эти заболевания необходимо в первую очередь в тех случаях, когда пирофосфатная артропатия развивается в более молодом возрасте (<55 лет) [20].

Моисеев А.С. Одно из типичных проявлений ГФФ – выпадение зубов, которое при отсутствии других проявлений рассматривают как отдельную форму заболевания, хотя одонтогипофосфатазия может предшествовать появлению других симптомов в старшем возрасте, что иллюстрирует следующее наблюдение.

Пациент С., 52 лет. В возрасте 20 лет выпали практически все зубы (за исключением двух передних). На протяжении многих лет беспокоят боли в нижних конечностях и поясничной области. В возрасте 46 лет диагностирован остеопороз поясничного отдела позвоночника и бедренных костей. Консультирован в Национальном медицинском исследовательском центре травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. При обследовании обращало на себя внимание снижение активности ЩФ до 29-33 ед/л. Заподозрен диагноз ГФФ. При молекулярно-генетическом исследовании выявлена мутация гена *ALPL c.119C>T*, описанная как патогенная, в гетерозиготном состоянии. При обследовании в клинике им. Е.М. Тареева летом 2023 года активность ЩФ составляла 34 ед/л. При денситометрии прогрессирования остеопороза не отмечено. При рентгенографии определялись недостаток оссификации эпифизов большеберцовой и малоберцовой костей, участки разрешения в эпифизах и метафизах костей кистей. Подтвержден диагноз ГФФ. Рекомендована ферментозаместительная терапия асфотазой альфа.

В представленном наблюдении проявления ГФФ включали в себя практически полное выпадение зубов в молодом возрасте, значительное снижение минеральной плотности костей, боли в мышцах и стойкое снижение активности ЩФ. Диагноз ГФФ подтверждался наличием семейного анамнеза (два перелома у 16-летнего сына) и мутации гена *ALPL*, выявленной как у самого пациента, так и его сына. Выпадение постоянных зубов нередко отмечается у взрослых. Например, по данным опроса более 470 000 взрослых американцев (средний возраст 55 лет, 60% женщин), выпадение 6 и более зубов наблюдалось у 10% респондентов, всех зубов – у 5% [25]. Возможными факторами риска выпадения зубов считают сахарный диабет и другие хронические заболевания. Тем не менее, при выпадении зубов в молодом возрасте необходимо обсуждать возможность наличия наследственных заболеваний, прежде всего ГФФ.

Моисеев С.В. Возможно ли поражение почек при ГФФ?

Чеботарева Н.В. У взрослых пациентов с ГФФ содержание кальция, витамина D и паратгормона в крови

обычно нормальное. Тем не менее, остеопороз при этом заболевании иногда сопровождается гиперкальциемией и гиперкальциурией и может привести к развитию нефрокальциноза и нефролитиаза. Соли кальция в большинстве случаев откладываются в мозговом веществе почек и значительно реже в корковом слое [26]. Нефрокальциноз может быть выявлен при обычной рентгенографии, ультразвуковом исследовании или компьютерной томографии. При ГФФ у взрослых он не имеет существенного клинического значения.

Моисеев С.В. Как подтвердить диагноз ГФФ? Какое значение имеют результаты рентгенографии костей и денситометрии? Как интерпретировать результаты молекулярно-генетического исследования?

Моисеев А.С. В случае развития ГФФ в старшем возрасте рахитоподобная деформация конечностей или изменения формы грудной клетки обычно отсутствуют. Так, среди 141 пациента со взрослой формой ГФФ, включенных в Международный регистр, частота деформации костей составила всего 6,4%, в то время как у взрослых пациентов с детской формой заболевания она достигла 17,2% [16]. Характерный рентгенологический признак остеопороза у детей – “языки пламени”, которые соответствуют участкам низкой минерализации костной ткани в метафизах. Как указано выше, у взрослых остеопороз обычно сопровождается появлением зон Лоозера (псевдопереломов), которые считают ключевым признаком снижения минерализации и нарушения ремоделирования костной ткани [27]. При ГФФ они чаще всего локализируются в костях нижних конечностях, прежде всего бедренной и плюсневых. Надежным методом диагностики остеопороза является денситометрия, однако результаты этого исследования у пациентов с ГФФ оказались неоднозначными. В наиболее крупном исследовании у 110 взрослых пациентов с ГФФ (84 женщины, средний возраст 46,2 года) минеральная плотность костей (МПК), которую измеряли с помощью рентгеновской денситометрии, в целом не была снижена, хотя у по крайней мере один перелом в анамнезе наблюдался у 53 из них (при минимальной или недостаточной травме у 31) [28]. Более того, МПК в области поясничного отдела позвоночника увеличивалась с возрастом и была выше у пациентов с более тяжелой ГФФ. Хотя большинство переломов, связанных с ГФФ, отмечались в нижних конечностях (бедренная, большеберцовая и плюсневые кости), МПК в области бедра была снижена умеренно (остеопения) и не позволяла предсказать возникновение переломов. Мы также не выявили существенного снижения МПК у 54-летней женщины с повторными переломами в анамнезе. По мнению F. Genest и соавт., увеличение МПК в области поясничного отдела позвоночника у пациентов с ГФФ может отражать компенсаторное аппозиционное костеобразование (напоминающие диффузный идиопатический гиперостоз скелета и кальцификацию окружающей мягкотканых структур и связок), а также повышенное содержание остеоида в сочетании с неадекватной минерализацией костей [28].

Моисеев С.В. Для лечения остеопороза широко применяют бисфосфонаты, однако эти препараты противопоказаны при ГФФ, так как они являются аналогами неорганического пирофосфата и, соответственно, могут способствовать ухудшению минерализации костной ткани и возникновению переломов [29]. Единственным методом патогенетического лечения ГФФ является ферментозаместительная терапия асфотазой альфа, которая представляет собой человеческий рекомбинантный тканенеспецифической химерный Fc-декааспартатный гликопротеин ЩФ. Препарат применяют подкожно в дозе 2 мг/кг три раза в неделю или в дозе 1 мг/кг шесть дней в неделю (максимальная доза – 6 мг/кг/нед).

Первоначально эффективность асфотазы альфа была установлена в исследованиях у детей с ГФФ, у которых ферментозаместительная терапия вызывала значительное улучшение минерализации костной ткани, мышечной силы, дыхательной функции, двигательной активности [30]. При угрожающих жизни перинатальной и инфантильной форм ГФФ применение асфотазы альфа (n=37) по сравнению с “историческим контролем” (n=48) привело к значительному увеличению выживаемости с 42% до 95% в возрасте 1 года и с 27% до 84% в возрасте 5 лет [31]. Среди детей, нуждавшихся в вентиляции легких, в результате ферментозаместительной терапии выживаемость также увеличилась с 5% до 76%, причем большинство детей, получавших асфотазу альфа, удалось отлучить от вентилятора.

Каковы результаты ферментозаместительной терапии асфотазой альфа у взрослых пациентов?

Моисеев А.С. Изучение эффективности новых препаратов при орфанных заболеваниях представляет трудную задачу. Ограниченное число пациентов с ГФФ уменьшает статистическую силу исследований и препятствует изучению клинических конечных точек, таких как переломы, особенно при относительно медленном прогрессировании патологического процесса или поздней диагностике заболевания, когда некоторые его проявления могут оказаться необратимыми. Эффективность длительной ферментозаместительной терапии асфотазой альфа у взрослых пациентов с ГФФ изучалась в открытом наблюдательном исследовании EmPATHY, которое проводилось в Германии [32]. В него были включены 22 пациента (17 женщин и 5 мужчин) в возрасте в среднем 48,7 лет с ГФФ, развившейся в возрасте до 18 лет. У 19 пациентов были выявлены компунд-гетерозиготные варианты гена *ALPL*, у 1 – гомозиготный, у 2 – гетерозиготные. Проявления ГФФ включали в себя повторные переломы, мышечную слабость, которая ограничивала повседневную активность, боль и изменения зубов. Для оценки функциональной активности использовали пробу с 6-минутной ходьбой, тест “Встань и иди” (Timed Up-and-Go) и Краткую батарею тестов физической активности (The Short Physical Performance Battery, SPPB). Последняя включает в себя оценку равновесия, скорость ходьбы на расстоянии 4 метра и пятикратный подъем со стула без

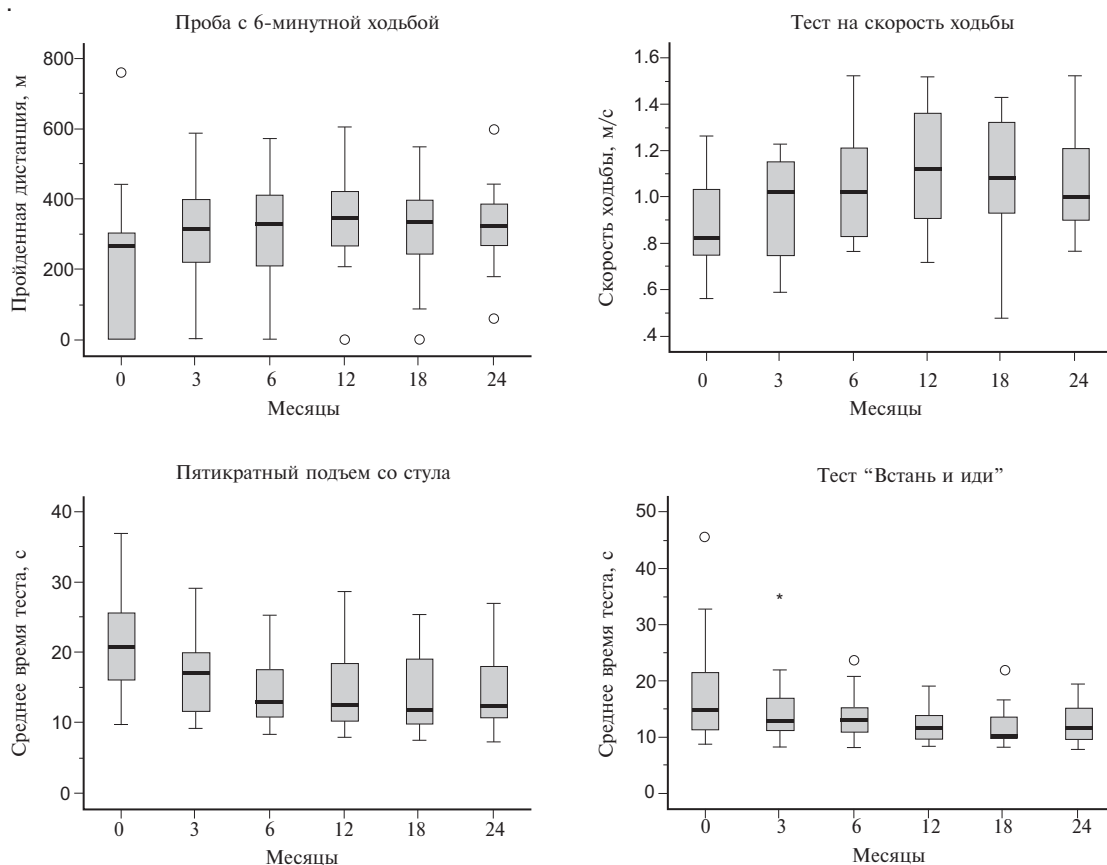


Рис. 2. Результаты оценки физической функции при лечении асфотазой альфа. Проба с 6-минутной ходьбой: через 12 мес по сравнению с исходной — $p=0,034$. Скорость ходьбы: через 12 и 24 мес по сравнению с исходной — $p=0,003$ и $p=0,015$, соответственно. Пятикратный подъем со стула: $p<0,05$ для всех точек. Тест “Встань и иди”: $p<0,05$ для всех точек.

помощи рук. Кроме того, измеряли силу мышц с помощью ручного динамометра и определяли показатели качества жизни по шкале SF-36.

Показатели физической функции значительно улучшились уже через 3 мес после начала лечения асфотазой альфа, а достигнутый эффект сохранялся в течение 2 лет (рис. 2). Медиана пройденной за 6 минут дистанции достоверно увеличилась с 266 до 347 м через 12 мес ($p=0,034$), после чего этого показатель оставался стабильным. Эти изменения сопровождались достоверным улучшением показателей качества жизни (физический и психический компоненты опросника SF-36). В то же время интенсивность боли существенно не изменилась. Ферментозаместительная терапия вызывала также увеличение маркеров костного обмена, в частности остеокальцина, N-пропептида проколлагена I типа (PINP), тартратрезистентной кислотой фосфатазы 5b (TRAP5b) и N-терминального телопептида коллагена I типа (NTx), что указывало на начало ремоделирования костной ткани. Последнее подтверждалось переходящим увеличением содержания паратгормона, которое могло отражать повышенную потребность в кальции для восстановления дефектов минерализации костей.

Таким образом, в этом исследовании у пациентов с тяжелой детской формой ГФФ асфотазы альфа вызывала быстрое улучшение показателей функциональной активности и качества жизни, которое сохранялось при продолжении терапии в течение 2 лет.

В международном рандомизированном исследовании эффективность и безопасность асфотазы альфа изучали у 19 подростков и взрослых пациентов (в возрасте от 13 до 66 лет) с ГФФ [33]. Во время первой 6-месячной фазы исследования сравнивали две дозы препарата (0,3 и 0,5 мг/кг) с отсутствием лечения, после чего все пациенты продолжали ферментозаместительную терапию в течение 4,5 лет (после первого года в дозе 1 мг/кг). Первичным показателем эффективности были изменения концентраций неорганического фосфата и пиридоксаль 5'-фосфата, которые достоверно снизились во время 5-летнего исследования ($p<0,05$). Значения МПК у обследованных пациентов соответствовали возрасту и оставались стабильными. Медиана пройденной за 6 минут дистанции через 5 лет значительно увеличилась с 355 до 450 м ($p<0,05$). Кроме того, наблюдалось улучшение двигательной функции, силы мышц и функциональной активности пациентов.

Переносимость препарата была в целом хорошей.

Таким образом, в опубликованных исследованиях длительная ферментозаместительная терапия асфатазой альфа у взрослых пациентов с детской формой ГФФ вызывала нормализацию содержания метаболитов (неорганического фосфата и пиридоксаль 5'-фосфата), которые накапливаются при дефиците ЩФ, и вызывала стойкое улучшение показателей функциональной активности и качества жизни.

Моисеев С.В. ГФФ — это редкое наследственное заболевание, характеризующееся нарушением минерализации костной ткани (остеомалацией) вследствие дефицита ЩФ. В клинической картине ГФФ преобладают скелетномышечные проявления (повторные переломы, боли в костях и мышцах, снижение мышечной силы, раннее выпадение зубов), которые могут появиться как в детском, так и старшем возрасте. Лабораторным признаком ГФФ является стойкое снижение активности ЩФ, которое позволяет заподозрить этот диагноз при наличии соответствующих клинических симптомов. Для подтверждения диагноза ГФФ проводят секвенирование гена *ALPL*, кодирующего неспецифическую ЩФ. Следует учитывать, что клинические проявления ГФФ могут наблюдаться при наличии как гомозиготных и компаунд-гетерозиготных, так и гетерозиготных вариантов гена *ALPL*.

О симптомах ГФФ должны быть в первую очередь осведомлены не только педиатры, но и ревматологи, эндокринологи, травматологи/ортопеды и стоматологи, к которым обращаются взрослые пациенты с этим заболеванием. В отличие от остеопороза, остеомалация при ГФФ может не сопровождаться снижением МПК. Более того, риск переломов ассоциировался с увеличением МПК в области поясничного отдела позвоночника.

Важность своевременной диагностики ГФФ определяется возможностью ферментозаместительной терапии рекомбинантным аналогом ЩФ — асфатазой альфа. Бисфосфонаты не следует применять для лечения ГФФ, так как они снижают активность ЩФ и могут способствовать ухудшению минерализации костной ткани и увеличению риска переломов.

Конфликт интересов: нет.

1. Родионова С.С., Захарова Е.Ю., Буклемишев Ю.В. и др. Гипофосфатазия у взрослых: клинические случаи и обзор литературы. Остеопороз и остеопатия 2015;18(2):25-8 [Rodionova SS, Zakharova EYu, Buklemishev YuV, et al. Hypophosphatasia in adults: clinical case and literature review. Osteoporosis and Bone Diseases 2015;18(2):25-8. (In Russ.)].
2. Rathbun JC. Hypophosphatasia: a new developmental anomaly. Am J Dis Child 1948;75:822-31.
3. Reis FS, Lazaretti-Castro M. Hypophosphatasia: from birth to adulthood. Arch Endocrinol Metab 2023;67(5):e000626.
4. Mornet E. Genetics of hypophosphatasia. Arch Pediatr 2017;24(5S2):5S51-6.
5. Нарушение обмена фосфора (гипофосфатазия). Клинические рекомендации, 2023 г.
6. Unger S, Ferreira CR, Mortier GR, et al. Nosology of genetic skeletal disorders: 2023 revision. Am J Med Genet 2023;191(5):1164-209.
7. Greenberg CR, Taylor CL, Haworth JC, et al. A homoallelic *Gly317Asp* mutation in *ALPL* causes the perinatal (lethal) form of hypophosphatasia in Canadian Mennonites. Genomics 1993;17:215-7.
8. Mornet E, Yvard A, Taillandier A, et al. A molecular-based estimation of the prevalence of hypophosphatasia in the European population. Ann Hum Genet 2011;75(3):439-45.
9. Whyte MP. Hypophosphatasia — aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. Nat Rev Endocrinol 2016;12(4):233-46.

10. Seefried L, Dahir K, Petryk A, et al. Burden of illness in adults with hypophosphatasia: data from the Global Hypophosphatasia Patient Registry. J Bone Miner Res 2020;35(11):2171-8.
11. Schmidt T, Schmidt C, Amling M, et al. Prevalence of low alkaline phosphatase activity in laboratory assessment: Is hypophosphatasia an underdiagnosed disease? Orphanet J Rare Dis 2021;16(1):452.
12. McKiernan FE, Dong J, Berg RL, et al. Mutational and biochemical findings in adults with persistent hypophosphatasemia. Osteoporos Int 2017;28(8):2343-8.
13. Hepp N, Frederiksen AL, Duno M, et al. Biochemical, clinical and genetic characteristics in adults with persistent hypophosphatasemia; Data from an endocrinological outpatient clinic in Denmark. Bone Rep 2021;15:101101.
14. Feurstein J, Behanova M, Haschka J, et al. Identifying adult hypophosphatasia in the rheumatology unit. Orphanet J Rare Dis 2022;17(1):435.
15. García-Fontana C, Villa-Suárez JM, Andújar-Vera F, et al. Epidemiological, clinical and genetic study of hypophosphatasia in a Spanish population: identification of two novel mutations in the *ALPL* gene. Sci Rep 2019;9(1):9569.
16. Dahir KM, Seefried L, Kishnani PS, et al. Clinical profiles of treated and untreated adults with hypophosphatasia in the Global HPP Registry. Orphanet J Rare Dis 2022;17(1):277.
17. Dahir KM, Kishnani PS, Martos-Moreno G, et al. Impact of muscular symptoms and/or pain on disease characteristics, disability, and quality of life in adult patients with hypophosphatasia: A cross-sectional analysis from the Global HPP Registry. Front Endocrinol (Lausanne) 2023;14:1138599.
18. Fayaz A, Croft P, Langford RM, et al. Prevalence of chronic pain in the UK: a systematic review and meta-analysis of population studies. BMJ Open 2016;6(6):e010364.
19. Richette P, Bardin T, Doherty M. An update on the epidemiology of calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease. Rheumatology (Oxford) 2009;48(7):711-5.
20. Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. European League Against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: terminology and diagnosis. Ann Rheum Dis 2011;70(4):563-70.
21. Abhishek A, Tedeschi SK, Pascart T, et al. The 2023 ACR/EULAR classification criteria for calcium pyrophosphate deposition disease. Arthritis Rheumatol 2023 Jul 26. doi: 10.1002/art.42619.
22. Kohn N. The significance of calcium pyrophosphate crystals in the synovial fluid of arthritic patients: the 'pseudogout syndrome'. II Identification of crystals. Ann Intern Med 1962;56(56):738-45.
23. Masuda I, Ishikawa K. Clinical features of pseudogout attack. A survey of 50 cases. Clin Orthop Relat Res 1988;229:173-81.
24. Cowley S, McCarthy G. Diagnosis and treatment of calcium pyrophosphate deposition (CPPD) disease: A review. Open Access Rheumatol 2023;15:33-41.
25. Zhang Y, Leveille SG, Shi L. Multiple chronic diseases associated with tooth loss among the US adult population. Front Big Data 2022;5:932618.
26. Shavit L, Jaeger P, Unwin RJ. What is nephrocalcinosis? Kidney Int 2015;88(1):35-43.
27. Голоунина О.О., Рунова Г.Е., Фадеев В.В. Остеомалация в практике эндокринолога: этиология, патогенез, дифференциальная диагностика с остеопорозом. Остеопороз и остеопатия 2019;22(2):23-31 [Golounina OO, Runova GE, Fadeyev VV. Osteomalacia in practice of endocrinologist: etiology, pathogenesis, differential diagnosis with osteoporosis. Osteoporosis and Bone Diseases 2019;22(2):23-31 (In Russ.)].
28. Genest F, Claulen L, Rak D, Seefried L. Bone mineral density and fracture risk in adult patients with hypophosphatasia. Osteoporos Int 2021;32(2):377-85.
29. Sutton RA, Mumm S, Coburn SP, et al. "Atypical femoral fractures" during bisphosphonate exposure in adult hypophosphatasia. J Bone Mineral Res 2012;27(5):987-94.
30. Scott LJ. Asfotase alfa: A review in paediatric-onset hypophosphatasia. Drugs 2016;76(2):255-62.
31. Whyte MP, Rockman-Greenberg C, et al. Asfotase alfa treatment improves survival for perinatal and infantile hypophosphatasia. J Clin Endocrinol Metab 2016;101(1):334-42.
32. Seefried L, Genest F, Petryk A, Veith M. Effects of asfotase alfa in adults with pediatric-onset hypophosphatasia over 24 months of treatment. Bone 2023;175:116856.
33. Kishnani PS, Rockman-Greenberg C, Rauch F, et al. Five-year efficacy and safety of asfotase alfa therapy for adults and adolescents with hypophosphatasia. Bone 2019;121:149-62.

Hypophosphatasia in adults: how not to overlook a rare disease?

S. Moiseev, N. Chebotareva, A. Moiseev, P. Novikov, V. Sholomova

Tareev Clinic of Internal Disease, Sechenov University, Moscow, Russia

Hypophosphatasia (HPP) is a rare hereditary disease characterized by reduced activity of tissue-nonspecific alkaline phosphatase (TNSALP) encoded by *ALPL* gene, defective mineralization of bone (osteomalacia) and various musculoskeletal manifestations, such as bone deformity, teeth loss, recurrent fractures, chronic bone and muscle pain, reduced

muscular strength, etc. Deficiency of TNSALP activity leads to the extracellular accumulation of its substrates, including inorganic pyrophosphate that inhibits bone mineralization. Homozygous and compound heterozygous mutations of the *ALPL* gene are associated with a lower TNSALP activity and HPP severity. However, heterozygous dominant negative variants can also result in clinical manifestations. The authors present two adult patients with HPP and discuss diverse clinical features of the disease and the efficacy of asfotase alpha, the human recombinant enzyme-replacement therapy that replaces deficient TNSALP. In adults and adolescents with pediatric-onset HPP, treatment with asfotase alfa was associ-

ated with improved functional abilities and health-related quality of life.

Key words. *Hypophosphatasia, enzyme-replacement therapy, asfotase alfa.*

Conflict of interest: none declared.

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

To cite: Moiseev S, Chebotareva N, Moiseev A, et al. Hypophosphatasia in adults: how not to overlook a rare disease? *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* = *Clin Pharmacol Ther* 2023;32(4):64-72 (In Russ.]. DOI 10.32756/0869-5490-2023-4-64-72.

Применение толперизона гидрохлорида пролонгированного высвобождения у пациента с анкилозирующим спондилитом и постковидным синдромом

И.С. Дыдыкина¹, Е.М. Агафонова¹, П.С. Коваленко¹, М.Э. Иванова²

¹НИИ ревматологии имени В.А. Насоновой, Москва, ²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва

Для корреспонденции:
И.С. Дыдыкина. 115522, Москва, Каширское ш., 34А. dydykina_is@mail.ru

Для цитирования:
Дыдыкина И.С., Агафонова Е.М., Коваленко П.С., Иванова М.Э. Применение толперизона гидрохлорида пролонгированного высвобождения у пациента с анкилозирующим спондилитом и постковидным синдромом. Клин фармакол тер 2023;32(4):73-76 [Dydykina IS, Agafonova EM, Kovalenko PS, Ivanova ME. The use of extended-release tolperisone hydrochloride in a patient with ankylosing spondylitis and post-Covid syndrome. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2023;32(4):73-76 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2023-4-73-76.

Представлено описание случая назначения толперизона гидрохлорида пролонгированного высвобождения пациенту с анкилозирующим спондилитом и постковидным синдромом. Совместное применения миорелаксанта центрального действия и нестероидных противовоспалительных препаратов уже на 6-7-е сутки после начала приема сопровождалось значительным уменьшением боли в шейном, грудном и крестцово-подвздошном отделах позвоночника, исчезновением ночной боли и утренней скованности, увеличением амплитуды движений в шейном и поясничном отделе позвоночника. Эффект лечения сохранялся в течение месяца после его окончания. Инфицирование SARS-CoV-2 может сопровождаться артралгиями, миалгиями и усилением хронической боли не только в период острого респираторного заболевания, но и после исчезновения его признаков и получения отрицательных тестов на COVID-19. Необходимо взвешенно оценивать состояние пациентов, перенесших эту инфекцию, так как усиление боли в мышцах и суставах необязательно отражает обострение ревматического заболевания. Механизмы возникновения боли при вирусной инфекции широко обсуждаются, но до сих пор точно не установлены, так же как и способы лечения этой боли.

Ключевые слова. Анкилозирующий спондилит, постковидный синдром, толперизона гидрохлорид пролонгированного высвобождения, миалгии, артралгии.

В истории медицины самые драматические события и безусловные достижения связаны с изучением инфекций и

внедрением вакцинопрофилактики, а также с изучением боли и применением анальгетиков, адъювантов и миорелаксантов. Мы являемся свидетелями, “жертвами” и непосредственными участниками борьбы с пандемией COVID-19 и его последствиями, которые объединены термином “постковидный синдром” (лонг-ковид).

Уже в начале 2020 года, т.е. спустя 4-6 мес после начала пандемии, появился целый ряд публикаций и обзоров, свидетельствующих о том, что боль является распространенным симптомом COVID-19 [1,2]. Многие пациенты страдали не только от проявлений острого респираторного заболевания, но и от мышечной боли (миалгии) и/или боли в суставах (артралгии), боли в горле и головной боли. Миалгии и/или артралгии у пациентов с COVID-19 были обусловлены как самим вирусным заболеванием, так и другими факторами, например, дискомфортом при длительном пребывании в положении лежа на животе при респираторной поддержке [2]. Отмечено, что инфекция SARS-CoV-2 вызывает усиление хронической боли и обострение хронических заболеваний внутренних органов, суставов и позвоночника. Механизмы возникновения боли при вирусной инфекции широко обсуждаются, но до сих пор точно не установлены [1-6].

По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения и целого ряда авторов, около 20% пациентов в течение 12 недель и более после коронавирусной инфекции отмечают различные симптомы, которые невозможно объяснить наличием другой болезни [7]. К долгосрочным симпто-

мам, возникающим волнообразно или на постоянной основе, относят слабость, субфебрилитет или гипотермию, одышку, ощущение неполного вдоха, миалгии, артралгии, боли в спине, головные боли, сосудистые и кожные проявления, нарушение сердечного ритма, изменения артериального давления, головокружения, когнитивные нарушения с потерей памяти, дезориентацией в пространстве, чувством тревоги и паническими атаками, а также многие другие. Эти симптомы могут “конкурировать” с проявлениями имеющегося хронического заболевания или способствовать их нарастанию, вызывать тревогу и желание усилить терапию, особенно в тех случаях, когда у пациентов имеется иммуновоспалительное ревматическое заболевание (ИВРЗ).

В развитии COVID-19, постковидного синдрома и ИВРЗ имеется ряд общих механизмов, основанных на возникновении аутоиммунных реакций, воспалении, гиперкоагуляции и развитии фиброза [6]. В отечественной и зарубежной литературе широко обсуждался вопрос о том, что у пациентов с ИВРЗ риск инфицирования SARS-CoV-2 и смерти от COVID-19 выше, чем в общей популяции [8]. Однако последнее не получило подтверждения в целом ряде работ, в том числе основанных на анализе данных, полученных в клинической практике [9,10].

При изучении особенностей течения COVID-19 у 32 пациентов в возрасте в среднем $50,8 \pm 16,5$ лет, страдающих ревматоидным артритом, Е.С. Аронова и соавт. отметили достоверную положительную корреляцию между усилением артралгий и активностью РА. Наиболее частыми симптомами постковидного синдрома, наблюдавшегося у 23 (72%) пациентов, были слабость и повышенная утомляемость (у 6), проблемы с концентрацией внимания (у 7), ухудшение памяти (у 6), нарушение сна (у 7), усиление боли в суставах (у 7), одышка при физической нагрузке (у 6), колебания артериального давления (у 5), тахикардия (у 4). Медиана числа проявлений постковидного синдрома, отмечавшихся одновременно у 1 пациента, составила 10 (7;12) [11].

В недавно опубликованном обзоре, посвященном анализу течения COVID-19 и его исходов у пациентов с аксиальным спондилоартритом, Ш.Ф. Эрдес и соавт. задают вопрос “Действительно ли при спондилоартрите наблюдается более легкое течение COVID-19 и связано ли это с применяемой противовоспалительной терапией?” [10]. В базе данных PubMed по поисковому запросу (*COVID-19 OR SARS-CoV-2*) AND (*spondyloarthritis OR ankylosing spondylitis OR axial spondyloarthritis*) авторы выявили 179 источников, а в базе Российского индекса научного цитирования (РИНЦ) по запросу (*COVID-19, или SARS-CoV-2, или коронавирусное заболевание*) и (*спондилоартриты, или анкилозирующий спондилит, или аксиальный спондилоартрит*) – всего 4, что указывало на недостаточность данных [10]. Расширение сведений о течении COVID-19 и постковидного синдрома у пациентов с аксиальным спондилоартритом представляет

интерес.

Пациент С., 1970 года рождения, постоянно проживающий в Москве, наблюдается в клинике НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой около четырех лет с диагнозом анкилозирующего спондилита. Впервые обратился в клинику в 2019 г. с жалобами на боль воспалительного ритма в грудном и поясничном отделе позвоночника, крестце, тазобедренных и коленных суставах, мелких суставах стоп. Отмечал утреннюю скованность во всем теле в течение часа после пробуждения.

Считает себя больным с лета 2018 г., когда после острой респираторной вирусной инфекции возникли артриты и боль воспалительного ритма в пояснице и крестце, в то время как боль в позвоночнике периодически отмечал до этого в течение 8 лет. В связи рецидивирующим артритом правого коленного сустава эпизодически самостоятельно принимал нимесулид 200 мг/сут с частичным эффектом. При обследовании в клинике в мае 2019 г. выявлены признаки активного сакроилиита и спондилита при магнитно-резонансной томографии (МРТ). Концентрация С-реактивного белка (СРБ) составляла 60 мг/л. Обнаружен HLA B27. Диагностирован HLA B27 позитивный анкилозирующий спондилит, ранняя клиническая стадия, активность высокая (BASDAI 6,8) с внеаксиальными проявлениями (артрит, коксит, энтезит), функциональная недостаточность 2 степени. В условиях стационара проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 1,5 г внутривенно с положительным эффектом, рекомендован постоянный прием эторикоксиба 90 мг/сут.

Несмотря на лечение нестероидными противовоспалительными препаратами в течение последующего года сохранялись выраженный болевой синдром и скованность в позвоночнике, часто рецидивировал артрит с поражением периферических суставов, преимущественно коленных, определялись высокая лабораторная активность заболевания (содержание СРБ достигало 94 мг/л) и признаки активного двухстороннего сакроилиита на МРТ. В августе 2020 г. в рамках клинического исследования начато лечение ингибитором янус-киназ упадациитинибом 15 мг/сут, которое привело к значительному улучшению состояния, в том числе купированию боли в периферических и крестцово-подвздошных суставах и нормализации СОЭ и содержания СРБ.

В ноябре 2021 г. был вакцинирован против SARS-CoV-2 (две инъекции вакцины КовиВак с интервалом в 2 недели).

В январе 2023 г. перенес новую коронавирусную инфекцию, сопровождавшуюся повышением температуры тела до $38,5^{\circ}\text{C}$, болью в горле, мышцах и суставах. Диагноз COVID-19 подтвержден с помощью полимеразной цепной реакции. Учитывая легкое течение заболевания, компьютерная томография органов грудной клетки не проводилась. Лечился амбулаторно, соблюдал ограничительный режим (самоизоляция), принимал жаропонижающие и рекомендованные противовирусные препараты. Упадациитиниб был отменен на период

COVID-19 и назначен вновь после получения отрицательного теста на SARS-CoV-2.

В апреле 2023 г. несмотря на полное исчезновение признаков острого респираторного заболевания, сохранялись артралгии, миалгии, боль в области сухожилий и связок коленных и голеностопных суставов, верхних остей подвздошных костей с двух сторон, усилилось ощущение скованности, появилось выраженное ограничение движений в позвоночнике из-за боли в мышцах. При этом лабораторные признаки воспаления отсутствовали (СОЭ – 6 мм/ч, содержание СРБ – 0,8 мг/мл). В мае 2023 г. в соответствии с протоколом пациент был исключен из клинического исследования упацитиниба в связи с тем, что не была достигнута ремиссия анкилозирующего спондилита (счет BASDAI – 6,6), хотя СОЭ (8 мм/ч) и содержание СРБ (0,9 г/л) оставались нормальными, отсутствовали признаки активности сакроилиита по данным МРТ, а также клинические проявления артрита и признаки синовита периферических суставов при ультразвуковом исследовании.

При осмотре сохранялась сглаженность физиологических изгибов позвоночника. Ротация в шейном отделе позвоночника составляла 80° с обеих сторон, расстояние козелок–стена – 12 см, расстояние затылок–стена – 0 см, подбородок–грудина – 1 см, экскурсия грудной клетки – 3 см, модифицированный тест Шобера – 3,5 см, боковые сгибания – 15 см с обеих сторон. Определялись проявления мышечно-тонического синдрома, который характеризовался общей скованностью мышц, болезненным мышечным спазмом, снижением объема движений в поясничном и грудном отделах позвоночника. Изменения со стороны внутренних органов отсутствовали. При аускультации легких дыхание везикулярное, хрипов нет. АД 120/85 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 65 в минуту, частота дыхательных движений 16 в минуту.

Пациенту было возобновлено лечение нестероидным противовоспалительным препаратом — НПВП (эторикоксиб 90 мг/сут) в сочетании с омега-3 жирными кислотами 20 мг/сут. В течение 14 дней получал также толперизона гидрохлорид пролонгированного высвобождения в дозе 450 мг один раз в сутки (Мидокалм Лонг®). Рекомендовано продолжить занятия лечебной физкультурой (ЛФК) без нагрузки на позвоночник и суставы. Присоединение миорелаксанта центрального действия уже через 6–7 дней от начала приема препарата сопровождалось значительным уменьшением боли в шейном, грудном и крестцово-подвздошном отделах позвоночника, исчезновением ночной боли и утренней и скованности и увеличением амплитуды движений в шейном и поясничном отделах позвоночника. Эффект лечения сохранялся в течение месяца после его окончания.

Механизм действия толперизона связан со способностью препарата блокировать натриевые каналы, оказывать стабилизирующее действие на мембраны клетки, снижать частоту формирования потенциалов действия в ноцицептивных периферических нервных волокнах,

тормозить повышенную рефлекторную активность в спинном мозге и подавлять усиленную импульсацию из ретикулярной формации ствола мозга [12]. Толперизон не обладает седативной активностью и не оказывает негативного влияния на психомоторные показатели и когнитивные функции, поэтому его можно назначать пациентам, которые водят автомобиль [13,14]. Применение толперизона пролонгированного высвобождения рекомендуется пациентам с заболеваниями костно-мышечной системы, у которых имеется болезненный мышечный спазм на фоне спондилеза, спондилоартроза, остеоартрита крупных суставов, при цервикальном и люмбальном синдромах, при острой боли в нижней части спины и др. Препарат зарегистрирован также в качестве симптоматического средства для лечения спастичности после перенесенного инсульта. Толперизон не только уменьшает мышечный спазм, разрывая порочный круг боли, но и обладает собственным анальгетическим эффектом, потенцирует эффективность НПВП, способствует улучшению микроциркуляции в мышцах. Форма толперизона пролонгированного высвобождения создает стабильную концентрацию лекарственного вещества в организме и позволяет поддерживать ее в течение длительного периода времени. Прием препарата один раз в сутки способствует повышению приверженности пациентов к лечению и выполнению ими рекомендаций врача.

Следует отметить, что в рекомендациях Ассоциации ревматологов России по ведению больных анкилозирующим спондилитом и рекомендациях Международного общества по изучению спондилоартрита (SpondyloArthritis International Society – ASAS) миорелаксанты отсутствуют [15]. При этом в клинической практике более 50% пациентов с анкилозирующим спондилитом применяют миорелаксанты совместно с НПВП, в том числе от 40% до 80% – длительно [16]. Сочетание терапии толперизона гидрохлоридом, НПВП и ЛФК у пациентов с анкилозирующим спондилитом способствует увеличению объема движений, снижению активности заболевания и улучшению самочувствия [17]. Необходимы хорошо спланированные масштабные многоцентровые клинические исследования, которые позволили бы сделать окончательное заключение о месте миорелаксантов в лечении анкилозирующего спондилита.

Конфликт интересов: нет.

1. World Health Organization. General's Opening Remarks at the Media Briefing on COVID-19. Available online: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> (accessed on 15 June 2020).
2. Drozdal S, Rosik J, Lechowicz K, et al. COVID-19: pain management in patients with SARS-CoV-2 infection – molecular mechanisms, challenges, and perspectives. *Brain Sci* 2020;10(7):465.
3. Meyer-Friele CH, Gierthmühlen J, Baron R, et al. Pain during and after COVID-19 in Germany and worldwide: a narrative review of current knowledge. *Pain Rep* 2021;6(1):e893.
4. Weng LM, Su X, Wang XQ. Pain symptoms in patients with coronavirus disease (COVID-19): A literature review. *J Pain Res* 2021;14:147-59.
5. Murat S, Dogruoz Karatekin B, Icagasioglu A, et al. Clinical presentations of pain in patients with COVID-19 infection. *Ir J Med Sci* 2021;190(3):913-7.
6. Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): вклад ревматоло-

- гии. Терапевтический архив 2021;93(5):537-50 [Nasonov EL. 2019 Coronavirus disease (COVID-19): contribution of rheumatology. *Terapevticheskiy Arkhiv* 2021;93(5):537-50. (In Russ.)].
7. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, et al. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis* 2022;22:e102-7.
 8. Conway R, Grimshaw AA, König MF, et al. SARS-CoV-2 infection and COVID-19 outcomes in rheumatic diseases: a systematic literature review and meta-analysis. *Arthritis Rheumatol* 2022;74(5):766-75..
 9. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, et al. Characteristics associated with hospitalization for COVID-19 in people with rheumatic disease: Data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis* 2020;79(7):859-66.
 10. Эрдес Ш.Ф., Белов Б.С. Аксиальный спондилоартрит и COVID-19: течение, взаимодействие, исходы и роль вакцинации. Современная ревматология 2023;17(1):101-7 [Erdes ShF, Belov BS. Axial spondyloarthritis and COVID-19: course, interactions, outcomes, and the role of vaccination. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal* 2023;17(1):101-7 (In Russ.)].
 11. Аронова Е.С., Белов Б.С., Гриднева Г.И. COVID-19 и постковидный синдром у больных ревматоидным артритом. Современная ревматология 2023;17(4):71-4 [Aronova ES, Belov BS Gridneva GI. COVID-19 and post-covid syndrome in patients with rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(4):71-4 (In Russ.)].
 12. Солчани Я., Фаркаш Ш. Аналгетическая активность миодокalma дополняет воздействие на мышечный спазм. Качественная клиническая практика 2003;1:83-8 [Solcsanyi J, Farkas S. Analgetic activity of mydocalm supplements an influence on myospasm. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika* 2003;1:83-8 (In Russ.)].
 13. Чибя Л., Жусупова А.С., Лихачев С.А. и др. Систематический обзор по применению миорелаксантов при боли в нижней части спины. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2018;118(12):100-13 [Csiba L, Zhussupova AS, Likhachev SA, et al. A systematic review of using myorelaxants in treatment of low back pain. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova* 2018;118(12):100-13 (In Russ.)].
 14. Caron J, Kaye R, Wessel T, et al. An assessment of the centrally acting muscle relaxant tolperisone on driving ability and cognitive effects compared to placebo and cyclobenzaprine. *J Clin Pharm Ther* 2020;45(4):774-82.
 15. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:896-904.
 16. Гайдукова И.З., Полянская О.Г., Апаркина А.В., Ребров А.П. Комплексное применение противовоспалительных препаратов и миорелаксантов в лечении пациентов с анкилозирующим спондилитом в амбулаторной практике. Современная ревматология 2015;9(3):21-5 [Gaidukova IZ, Polyanskaya OG, Aparkina AV, Rebrov AP. Combination use of anti-inflammatory drugs and myorelaxants in the treatment of patients with ankylosing spondylitis in outpatient settings. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal* 2015; 9(3):21-5 (In Russ.)].
 17. Дубинина Т.В., Кузяков С.Н., Сухарева М.Л., Эрдес Ш.Ф. Миорелаксанты: нужны ли они при анкилозирующем спондилите? Научно-практическая ревматология 2016;54 (Прил 1):38-42 [Dubinina TV, Kuzyakov SN, Sukhareva ML, Erdes ShF. Muscle relaxants: Are they needed in ankylosing spondylitis? *Nauchno Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice* 2016;54(Suppl. 1):38-42 (In Russ.)].

The use of extended-release tolperisone hydrochloride in a patient with ankylosing spondylitis and post-Covid syndrome

I.S. Dydykina¹, E.M. Agafonova¹, P.S. Kovalenko¹, M.E. Ivanova²

¹Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, ²Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

SARS-CoV-2 infection can induce or worsen joint and muscle pain both in the acute phase and after disappearance of respiratory symptoms of COVID-19. The condition of patients with immune inflammatory diseases who have a history of recent COVID-19 should be assessed carefully, since worsening arthralgia and myalgia not always indicate an exacerbation of rheumatic disease. The mechanisms of pain induced by viral infection remain indecisive, as well as approaches to their treatment. The authors report tolperisone hydrochloride extended release administration to a patient with ankylosing spondylitis and post-Covid syndrome. Treatment with centrally acting muscle relaxant and non-steroidal anti-inflammatory drug rapidly improved pain in the cervical, thoracic and sacroiliac spine, alleviated night pain and morning stiffness, and increased the range of motion in the cervical and lumbar spine. The effect of treatment persisted within a month after its completion.

Key words. *Ankylosing spondylitis, post-Covid syndrome, tolperisone hydrochloride extended release, myalgia, arthralgia.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: I.S. Dydykina. Kashirskoye sh., 34A, Moscow, 115522, Russia. dydykina_is@mail.ru.

To cite: Dydykina IS, Agafonova EM, Kovalenko PS, Ivanova ME. The use of extended-release tolperisone hydrochloride in a patient with ankylosing spondylitis and post-Covid syndrome. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(4):73-76 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2023-4-73-76.

Предложения по внедрению в систему ОМС консультации клинического фармаколога

А.С. Федоренко^{1,2}, А.Т. Бурбелло¹, Д.А. Сычев³, М.В. Покладова¹

¹ФГБУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, ²ФГБУ ВО СГМУ, Архангельск, ³ФГБОУ ДПО РМАНПО, Москва

Для корреспонденции:
А.С. Федоренко. Санкт-Петербург 195067, Пискаревский пр., 47. anastasiya.fedorenko@szgmu.ru.

Для цитирования:
Федоренко А.С., Бурбелло А.Т., Сычев Д.А., Покладова М.В. Предложения по внедрению в систему ОМС консультации клинического фармаколога. Клин фармакол тер 2023;32(4):77-80 [Fedorenko A, Burbello A, Sychev D, Pokladova M. Implementation of clinical pharmacology consultation into the obligatory medical insurance system. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2023;32(4):77-80 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2023-4-77-80.

Цель. Определить возможность внедрения услуги “Прием (консультация) врача клинического фармаколога” в систему ОМС

Материал и методы. Проведен анализ включения консультации врача клинического фармаколога в стандарты и клинические рекомендации, сравнение функций врача клинического фармаколога согласно профессиональному стандарту с методическими рекомендациями по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования.

Результаты. Выявлено несоответствие при анализе стандартов и клинических рекомендаций по различным нозологиям на предмет включения консультации врача клинического фармаколога на основании трудовых функций врача клинического фармаколога согласно профессиональному стандарту. Установлены способы применения услуги “Прием (консультация) врача клинического фармаколога” в системе оплаты медицинской помощи по клинико-статистическим группам (КСГ) за счет использования коэффициента сложности лечения пациента.

Заключение. Необходимо добавлять в стандарты/клинические рекомендации по различным инфекционно-воспалительным заболеваниям (пневмония, сепсис и т.д.) обязательное участие клинического фармаколога в связи с назначением антибактериальных препаратов. Требуется дополнение методических рекомендаций по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования возможности применения коэффициента сложности лечения пациента в случае выполнения консультации клиническим фармакологом.

Ключевые слова. Клинической фармаколог, стандарты, рекомендации, клинико-статистические группы.

Согласно ФЗ 323 “Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации” медицинская помощь осуществляется на основе порядков, стандартов и клинических рекомендаций [1]. Работа клинического фармаколога определена порядком оказания медицинской помощи [2] и профессиональным стандартом [3]. В порядке оказания медицинской помощи по клинической фармакологии и профессиональном стандарте описаны состояния, при которых требуется консультация клинического фармаколога:

- неэффективность фармакотерапии;
- назначение лекарственных препаратов с низким терапевтическим индексом;
- выявление серьезных и непредвиденных нежелательных лекарственных реакций, связанных с применением лекарств;
- необходимость назначения лекарственных препаратов с ожидаемым риском развития серьезных нежелательных лекарственных реакций, в том числе при беременности и в период кормления грудью;
- назначение комбинаций лекарственных препаратов, увеличивающих частоту нежелательных лекарственных реакций;
- одномоментное назначение большому 5 и более наименований лекарственных препаратов или свыше 10 наименований при курсовом лечении (полипрагмазия);
- назначение антибиотиков резерва, в том числе при неэффективности ранее проводимой антибактериальной терапии;
- нарушение функции почек или печени и другие состояния, изменяющие фармакокинетику лекарственных препаратов;
- подозрение на наличие и(или) выявление фармакогенетических особенностей больного.

В Российской Федерации приказом

ТАБЛИЦА 1. Перечень стандартов оказания медицинской помощи, содержащих медицинскую услугу “B01.017.001 Прием (консультация) врача клинического фармаколога” [5-8]

Приказ Минздрава РФ	Название стандарта	Частота предоставления услуги
1 №338н от 19.05.2022	Об утверждении стандарта медицинской помощи детям при нарушениях обмена галактозы (галактоземии) (диагностика, лечение и диспансерное наблюдение)	0,00008
2 №260н от 14.04.2022	Об утверждении стандарта медицинской помощи детям при болезни Крона (диагностика и лечение)	0,0063
3 №1145н от 14.12.2021	Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи пациентам пожилого и старческого возраста при падениях (диагностика и лечение)	0,06
4 №737н от 08.07.2021	Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при старческой астении (диагностика, лечение и диспансерное наблюдение)	0,03

Минздрава РФ №804н от 13.10.2017 г. утвержден систематизированный перечень кодов и наименований медицинских услуг в здравоохранении (номенклатура медицинских услуг), который содержит два раздела (А и В), построенные по иерархическому принципу [4]. Раздел А включает медицинские услуги, представляющие собой определенные виды медицинских вмешательств, направленных на профилактику, диагностику и лечение заболеваний, медицинскую реабилитацию и имеющих самостоятельное законченное значение, а раздел В – комплекс таких вмешательств. Раздел В содержит номенклатуры лечебно-диагностических услуг врачей различных специальностей, в том числе клинического фармаколога (B01.017.001).

На основании номенклатуры медицинских услуг построены клинические рекомендации, разработаны стандарты оказания медицинской помощи, в том числе высокотехнологичной и специализированной, в первую очередь в рамках системы ОМС, а также тарифов на платные медицинские услуги. Если клинические рекомендации – это практические рекомендации для врачей клиницистов, то стандарты оказания медицинской помощи, в которых обязательно указываются конкретная услуга и средняя частота ее применения, используются для расчета конкретного тарифа. Ранее выделяли даже понятие “клинико-экономические стандарты”. На основании услуг, включенных в стандарт лечения, рассчитывают, какие услуги может назначать тот или иной специалист и каким специалистам может быть сформирован фонд оплаты труда.

Целью исследования было определить возможность включения услуги “Прием (консультация) врача клинического фармаколога” в систему ОМС.

Анализ стандартов оказания медицинской помощи проводился в базе данных “Консультант 2023”. В настоящее время утверждено большинство стандартов оказания медицинской помощи. Консультация врача клинического фармаколога (B01.017.001) предусмотрена только в 4 из них (табл. 1).

Нам удалось найти лишь несколько клинических рекомендаций [9], в которых указана необходимость в консультации клинического фармаколога. Большая часть клинических рекомендаций просто содержит указания на необходимость применять мультидисциплинарный подход с привлечением специалистов различных специальностей, в том числе клинического

фармаколога. Только в клинических рекомендациях “Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств” указана необходимость участия клинического фармаколога в составе команды врачей при лечении инфекционного эндокардита, обсуждения применения антибактериальных препаратов, в том числе препаратов резерва, что укладывается и в порядок оказания медицинской помощи по профилю клиническая фармакология и профессиональный стандарт врача клинического фармаколога. Однако в клинических рекомендациях по другим инфекционно-воспалительным заболеваниям, например, пневмонии и сепсису, целесообразность привлечения клинического фармаколога не указана, хотя в реальной практике именно таким пациентам требуется и проводится консультация клинического фармаколога. Как правило, на консультацию врача клинического фармаколога приглашают при неэффективности антимикробной терапии, назначенной лечащим врачом, при присоединении вторичной инфекции или развитии осложнений. Включение консультации клинического фармаколога в стандарты и клинические рекомендации изменит качество медицинской помощи оказываемой пациенту и, несомненно, повысит статус клинического фармаколога, покажет его значимость для администрации медицинской организации.

Для ответа на вопрос: будет ли достаточно такого включения в стандарты и клинические рекомендации для изменений качества обследования пациента и повышения стоимости оплаты случая оказания медицинской помощи, если в нем принимал участие врач клинический фармаколог, следует уточнить правила оплаты медицинской помощи, которые определяются Программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи (ПГГ) и зависят от вида и условий ее оказания (табл. 2).

Как для амбулаторных, так и стационарных условий оказания медицинской помощи по клинической фар-

ТАБЛИЦА 2. Способы оплаты медицинской помощи

Условия оказания	Способы оплаты
Амбулаторно	Подушевое финансирование; за единицу объема (посещение, обращение, медицинская услуга)
Стационар, в том числе дневной	Клинико-статистические группы (КСГ), прерванные случаи (в том числе диализ)

ТАБЛИЦА 3. Назначение антибактериальных препаратов включенных в отдельные КСГ (st36.013- st36.015)

Код КСГ	Наименование КСГ	Пример схемы антибактериальной терапии, входящей к КСГ
st36.013	Проведение антимикробной терапии инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами (уровень 1)	Линезолид в составе схем антибактериальной терапии, в том числе в сочетании с антимикотической терапией, в течение не менее 5 суток при наличии результатов микробиологического исследования, подтверждающего наличие инфекции, вызванной полирезистентными микроорганизмами
st36.014	Проведение антимикробной терапии инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами (уровень 2)	Полимиксин В в составе схем антибактериальной терапии, в том числе в сочетании с антимикотической терапией, в течение не менее 5 суток при наличии результатов микробиологического исследования, подтверждающего наличие инфекции, вызванной полирезистентными микроорганизмами
st36.015	Проведение антимикробной терапии инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами (уровень 3)	Цефтазидим+[Авибактам] в составе схем антибактериальной терапии, в том числе в сочетании с антимикотической терапией, в течение не менее 5 суток при наличии результатов микробиологического исследования, подтверждающего наличие инфекции, вызванной полирезистентными микроорганизмами

макологии важно внесение услуги В01.017.001 “Прием (консультация) врача клинического фармаколога” в ПГГ. При оказании первичной медико-санитарной помощи требуется включение на оплату наряду с подушевым финансированием еще отдельного вида расхода на медицинскую помощь по клинической фармакологии по аналогии с оплачиваемыми в рамках ОМС консультациями других специалистов, например, акушера-гинеколога или невролога.

Для оценки возможности возмещения затрат при оказании медицинской помощи в стационарных условиях требуется рассмотреть формулу расчета стоимости законченного случая (ССКСГ) лечения по системе КСГ (КПП) заболеваний [10]:

$$\text{ССКСГ} = \text{БС} \times \text{КД} \times \text{КЗКСГ} \times \text{КСКСГ} \times \text{КУСМО} + \text{БС} \times \text{КД} \times \text{КСЛП},$$

где: БС – базовая ставка в рублях, КЗКСГ – коэффициент относительной затратноемкости КСГ (подгруппы в составе КСГ), к которой отнесен данный случай госпитализации; КСКСГ – коэффициент спецификации КСГ, к которой отнесен данный случай госпитализации (используется в расчетах в случае, если указанный коэффициент определен в субъекте Российской Федерации для данной КСГ); КУСМО – коэффициент уровня медицинской организации, в которой пациент получал лечение; КД – коэффициент дифференциации, рассчитанный в соответствии с постановлением Правительства Российской Федерации от 5 мая 2012 г. № 462; КСЛП – коэффициент сложности лечения пациента (при необходимости – сумма применяемых КСЛП)

Как видно из представленной выше формулы, в первую очередь возможно изменение коэффициента сложности лечения пациента (КСЛП), который позволяет учесть более высокие затраты на оказание медицинской помощи в отдельных случаях в связи со сложностью обследования и лечения пациента. К ним как раз относятся случаи оказания медицинской помощи, когда требуется консультация клинического фармаколога. Клинический фармаколог участвует в оказании медицинской помощи всем пациентам, находящимся в лечебном учреждении, учитывая необходимость обоснования в медицинских документах одновременного назначения 5 и более лекарственных препаратов одному пациенту [11] или назначения лекарственных

препаратов, не входящих в перечень жизненно необходимых и важнейших [11,12] или не включенных в соответствующий стандарт лечения или клинические рекомендации [13]. Однако большая часть работы врача клинического фармаколога связана с непосредственным участием в подборе адекватной медикаментозной терапии, например, на основании результатов микробиологических исследований, фармакогенетических тестов или терапевтического лекарственного мониторинга.

Коэффициенты сложности обследования и лечения пациентов утверждаются программой государственных гарантий (ПГГ) и методическими рекомендациями. Например, в программу государственных гарантий и методические рекомендации по оплате медицинской помощи на 2023 г. включены консультация врача гериатра и обследование на острые респираторные вирусные инфекции и COVID-19. За счет введения дополнительного коэффициента сложности “консультация врача гериатра” и дополнительное обследование позволяют увеличить основной тариф на 20% и 5%, соответственно. Такой подход может быть использован и при применении КСЛП для консультации клинического фармаколога, оплата которой составит определенный процент от среднего тарифа при лечении пациентов с определенными заболеваниями, например, инфекционным эндокардитом, пневмонией или перитонитом.

В ПГГ уже существуют дополнительные тарифы по назначению антибактериальных препаратов, в большей части резерва. Назначение антибактериальных препаратов включено в отдельные КСГ (st36.013-st36.015), расшифровка которых представлена в табл. 3 [14]. Как видно из таблицы, антибактериальные препараты резерва могут быть назначены при наличии результатов микробиологического исследования, но не указано какого конкретно. Для назначения такого препарата, как цефтазидим+авибактам, недостаточно стандартного определения чувствительности микрофлоры к антибактериальным препаратам, а требуется определение наличия карбапенемаз и их типа методом полимеразной цепной реакции. Это исследование дорогостоящее и отдельно в программе ОМС не оплачивается. Оно может быть назначено и обосновано клиническим фармакологом, если необходимость его консультации при

назначении антимикробных препаратов резерва предусмотрена не только в порядке оказания медицинской помощи по профилю “клиническая фармакология”, но и в программе госгарантий. Участие клинического фармаколога в обследовании пациента требуется и в тех случаях, когда предполагаются грибковые и вирусные инфекции и инфекции, вызванные внутрибольничными микроорганизмами, особенно резистентными, например, в отделения травматологии и ортопедии, гнойной хирургии, дерматологии и др. Включение консультаций клинического фармаколога в стандарты лечения пациентов подобных отделений должно быть обязательным. Необходимо помнить, что на практике при применении антимикробных средств консультация клинического фармаколога проводится в случае их неэффективности (первичное назначение антимикробных препаратов осуществляет лечащий врач), при выявлении резистентных штаммов, при присоединении вторичной инфекции и необходимости замены антибактериальных препаратов или назначении препаратов резерва, а также при развитии нежелательных побочных реакций.

Заключение

Включение консультации врача клинического фармаколога в КСГ (стандарты и клинические рекомендации), несомненно, изменит качество медицинской помощи, оказываемой пациенту, повысит ответственность и значимость клинического фармаколога при выборе лекарственных препаратов у сложных пациентов, при тяжелом течении заболевания или полипрагмазии, повысит статус врача клинического фармаколога в представлении пациента, лечащего врача и администрации медицинской организации. Кроме того, это позволит учесть работу клинического фармаколога в системе ОМС, изменить тариф и определить дополнительную оплату труда.

Конфликт интересов: нет.

1. Федеральный закон N 323-ФЗ “Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации” от 21.11.2011.
2. Приказ Минздрава России N 575н от 02.11.2012 “Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “клиническая фармакология”.
3. Приказ Минтруда России N 477н от 31.07.2020 “Об утверждении профессионального стандарта “Врач - клинический фармаколог”.
4. Приказ Минздрава России N 804н от 13.10.2017 (ред. от 24.09.2020, с изм. от 26.10.2022) “Об утверждении номенклатуры медицинских услуг”.
5. Приказ Минздрава России N 338н от 19.05.2022 “Об утверждении стандарта медицинской помощи детям при нарушениях обмена галактозы (галактоземии) (диагностика, лечение и диспансерное наблюдение)”.
6. Приказ Минздрава России N 260н от 14.04.2022 “Об утверждении стандарта медицинской помощи детям при болезни Крона (диагностика и лечение)”.
7. Приказ Минздрава России N 1145н от 14.12.2021 “Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи пациентам пожилого и старческого возраста при падениях (диагностика и лечение)”.
8. Приказ Минздрава России N 737н от 08.07.2021 “Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при старческой астении (диагностика, лечение и диспансерное наблюдение)”.
9. <https://cr.minzdrav.gov.ru/>
10. Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за

счет средств обязательного медицинского страхования (утв. Министерством здравоохранения РФ и Федеральным фондом обязательного медицинского страхования 2 февраля 2022 г. NN 11-7/И/2-1619, 00-10-26-2-06/750).

11. Приказ Минздрава России от 24.11.2021 N 1094н “Об утверждении Порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, Порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения, форм бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств или психотропных веществ, Порядка их изготовления, распределения, регистрации, учета и хранения, а также Правил оформления бланков рецептов, в том числе в форме электронных документов”.
12. Федеральный закон “Об обращении лекарственных средств” N 61-ФЗ от 12.04.2010.
13. Приказ Минздравсоцразвития России N 502н от 05.05.2012 (ред. от 02.12.2013) “Об утверждении порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации”.
14. Постановление Правительства РФ N 2497 от 29.12.2022 “О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2023 год и на плановый период 2024 и 2025 годов”.

Implementation of clinical pharmacology consultation into the obligatory medical insurance system

A.S. Fedorenko^{1,2}, A.T. Burbello¹, D.A. Sychev³,
M.V. Pokladova¹

¹Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg,

²Northern State Medical University, Arkhangelsk, ³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Aim. To determine the rationale for implementation of clinical pharmacology consultation into the Russian obligatory medical insurance system.

Material and methods. We studied the presence of clinical pharmacology consultation in the current standards and clinical guidelines and compared the functions of clinical pharmacist according to the professional standard and the recommendations of compulsory health insurance.

Results. A discrepancy was revealed between standards and clinical recommendations regarding clinical pharmacology consultation for various diseases. It is recommended to supplement the standards and clinical guidelines for various infectious and inflammatory diseases (pneumonia, sepsis, etc.) that require antibacterial treatment with the mandatory participation of clinical pharmacist.

Conclusion. We suggested the way of payment for clinical pharmacology consultation in the framework of obligatory medical insurance system.

Key words: *consultation of clinical pharmacist, obligatory medical insurance system.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: A. Fedorenko. Piskarevskiy Av., 47, Saint-Petersburg, 195067, Russia. anastasiya.fedorenko@szgm.ru.

To cite: Fedorenko A, Burbello A, Sychev D, Pokladova M. Implementation of clinical pharmacology consultation into the obligatory medical insurance system. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(4):77-80 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2023-4-77-80.