

УДК 615.065:615.33:616.61-002.1
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-3-259-268>

Оригинальная статья | Original article



Анализ причин нарушения функции почек при проведении антибиотикотерапии у пациента с болезнью Лайма

Н.Ю. Вельц^{1,✉}, Е.О. Журавлева¹, Г.В. Кутехова¹, Н.В. Терешкина¹, А.О. Ловкова¹, К.В. Горелов², В.А. Поливанов³, С.М. Гюлахмедова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

² Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения, Славянская пл., д. 4, стр. 1, Москва, 109074, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Росздравнадзора, Славянская пл., д. 4, стр. 1, Москва, 109012, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Вельц Наталья Юрьевна velts@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

Нежелательные реакции (НР) регистрируются на всех этапах жизненного цикла лекарственного препарата. Выявление новых НР в пострегистрационном периоде происходит преимущественно с помощью сигналов. Для проведения оценки сигнала и установления причинно-следственной связи между НР и подозреваемым лекарственным препаратом необходимо провести экспертную оценку силы и качества сигнала.

Цель работы: анализ информации из обращения, поступившего в регуляторные органы Российской Федерации, на предмет выявления возможной причинно-следственной связи развития у пациента острого тубулоинтерстициального нефрита с применением цефтриаксона и с основным заболеванием пациента — болезнью Лайма.

Материалы и методы: проведен анализ обращения, поступившего от пациента в Министерство здравоохранения Российской Федерации в 2022 г., о развитии тубулоинтерстициального нефрита при лечении болезни Лайма цефтриаксоном. При определении степени достоверности причинно-следственной связи «лекарственный препарат–НР» использован алгоритм Нанранжо.

Результаты: результаты анализа литературы и информации спонтанных сообщений, поступивших в российскую базу данных «Фармаконадзор 2.0» АИС Росздравнадзора, свидетельствуют о возможной взаимосвязи нарушения функции почек как с применением цефтриаксона, так и с основным заболеванием пациента (болезнь Лайма). Цефтриаксон является потенциально нефротоксичным препаратом, его применение вызывает преимущественно поражение канальцевого аппарата почек. Развитие болезни Лайма также может сопровождаться поражением почек, которое клинически проявляется как быстро прогрессирующее и фатальное повреждение клубочков.

Выводы: степень достоверности причинно-следственной связи между применением цефтриаксона и развитием тубулоинтерстициального нефрита у пациента, который обратился с сообщением в регуляторные органы, определена как «возможная». Однако имеющейся информации недостаточно для выявления определенной взаимосвязи между поражением почек и применением этого препарата. Необходим дальнейший мониторинг подобных случаев с целью минимизации рисков развития данной патологии при лечении цефтриаксоном.

Ключевые слова: фармаконадзор; нежелательные реакции; цефтриаксон; цефалоспорины; спонтанное сообщение; почечная недостаточность; тубулоинтерстициальный нефрит; болезнь Лайма; клещевой боррелиоз

Для цитирования: Вельц Н.Ю., Журавлева Е.О., Кутехова Г.В., Терешкина Н.В., Ловкова А.О., Горелов К.В., Поливанов В.А., Гюлахмедова С.М. Анализ причин нарушения функции почек при проведении антибиотикотерапии у пациента с болезнью Лайма. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(3):259–268. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-3-259-268>

Analysis of the Causes for Renal Dysfunction during Antibiotic Therapy in a Patient with Lyme Disease

N.Yu. Velts^{1,✉}, E.O. Zhuravleva¹, G.V. Kutekhova¹, N.V. Tereshkina¹, A.O. Lovkova¹, K.V. Gorelov², V.A. Polivanov³, S.M. Gyulakhmedova¹

¹ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

² Federal Service for Surveillance in Healthcare, 4/1 Slavyanskaya Sq., Moscow 109074, Russian Federation

³ Information and Methodological Center for Expert Evaluation, Recording and Analysis of Circulation of Medical Products, 4/1 Slavyanskaya Sq., Moscow 109012, Russian Federation

✉ Corresponding author: Nataliya Yu. Velts velts@expmed.ru

ABSTRACT

Adverse drug reactions (ADRs) are recorded throughout the lifecycle of a medicinal product. In the post-marketing period, new ADRs are primarily identified via drug safety signals. In order to assess a signal and establish causality between an adverse drug reaction and a suspected medicinal product, it is necessary to evaluate the signal strength and quality.

The aim of the study was to analyse the information submitted to Russian regulatory authorities by a patient and check it for a potential causal association of acute tubulointerstitial nephritis (ATIN) with the use of ceftriaxone and with the patient's principal diagnosis, Lyme disease.

Materials and methods: the authors analysed the patient's submission received by the Ministry of Health of the Russian Federation in 2022 with a complaint that the treatment of Lyme disease with ceftriaxone had caused ATIN. The probability of a causal relationship between the medicinal product and the ADR was evaluated using the Naranjo algorithm.

Results: according to the review of literature and the spontaneous reports collected in Pharmacovigilance 2.0, the database in the Automated Information System of the Russian Federal Service for Surveillance in Healthcare, both ceftriaxone and the underlying condition (Lyme disease) may cause renal abnormalities. Ceftriaxone is potentially nephrotoxic; it mainly affects the tubular system of the kidneys. Borreliosis may cause kidney damage as well; such damage manifests clinically as rapidly progressing and fatal damage to the glomeruli.

Conclusions: the probability of a causal relationship between the development of ATIN in the complainant and the use of ceftriaxone was categorised as "possible". However, the information available did not allow for establishing a definite relationship between kidney damage and the use of the medicinal product. Further monitoring of similar cases is necessary to minimise the risks of developing this pathology during treatment with ceftriaxone.

Key words: pharmacovigilance; adverse drug reactions; ceftriaxone; cephalosporins; spontaneous report; kidney failure; tubulointerstitial nephritis; Lyme disease; tick-borne borreliosis

For citation: Velts N.Yu., Zhuravleva E.O., Kutekhova G.V., Tereshkina N.V., Lovkova A.O., Gorelov K.V., Polivanov V.A., Gyulakhmedova S.M. Analysis of the causes for renal dysfunction during antibiotic therapy in a patient with Lyme disease. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(3):259–268. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-3-259-268>

Введение

В настоящее время появилось больше возможностей для пациентов, чтобы сообщить о возникших осложнениях и своем состоянии после применения лекарственного препарата (ЛП) не только лечащему врачу, но и в регуляторные органы. Нередки случаи, когда пациенты самостоятельно передают информацию о нежелательных реакциях (НР) посредством современных средств связи как держателю регистрационного удостоверения, так и непосредственно в Министерство здравоохранения и другие надзорные органы. Сотрудники регуляторных органов оперативно реагируют на подобные обращения, что позволяет выявить редкие и неизвестные ранее НР.

Нежелательные реакции регистрируются на всех этапах жизненного цикла лекарственного препарата, особенно характерно это для редких НР, которые не могут быть выявлены в ходе клинических исследований на дорегистрационном этапе. В пострегистрационном периоде выявление новых НР происходит прежде всего с помощью сигналов. Формирование сигнала происходит как при обнаружении информации в нескольких сообщениях по безопасности, так и при наличии одного хорошо описанного случая с подтвержденной высокой степенью достоверности причинно-следственной связи, особенно при развитии тяжелой НР [1].

Первичный сбор информации об отсутствии терапевтической эффективности либо информации о НР, вызванной определенным ЛП, в Российской Федерации осуществляется чаще всего лечащим врачом, который выявляет данную реакцию самостоятельно или по сообщению от пациента. Извещение о НР может быть отправлено от медицинской организации, в которой осуществлялось лечение пациента, а также пациент вправе отправить заполненное извещение самостоятельно. Все сообщения подвергаются тщательному анализу и при необходимости инициируются дополнительные исследования, а в ряде случаев информация вносится в соответствующие разделы инструкции по медицинскому применению [2].

Для оценки сигнала необходимо решить вопрос о его силе и качестве, изучить всю доступную информацию для установления причинно-следственной связи между НР и подозреваемым ЛП [1].

Существенное место среди сигнальных сообщений занимают НР, связанные с развитием поражения почек в результате антибиотикотерапии.

Цель работы — анализ информации из обращения, поступившего в регуляторные органы Российской Федерации, на предмет выявления возможной причинно-следственной связи развития у пациента острого тубулоинтерстициального нефрита с применением цефтриаксона и с основным заболеванием — болезнью Лайма.

Материалы и методы

Проведен анализ информации из обращения, поступившего в Министерство здравоохранения Российской Федерации в 2022 г. от пациента мужского пола, 45 лет, который сообщил, что в декабре 2019 г. он получал внутривенно препарат с МНН цефтриаксон для лечения болезни Лайма. По данным, содержащимся в обращении, после проведения курса лечения (в течение 14 сут) у пациента отмечены сильные ноющие боли в поясничной области, уменьшение суточного диуреза с 3 до 1 л мочи в сутки, снижение скорости клубочковой фильтрации со 133 до 112 мл/мин, повышение уровня протеинурии и нарастание астении. У пациента был диагностирован тубулоинтерстициальный нефрит, который впоследствии вызвал хроническую почечную недостаточность 1-й степени.

Для определения степени достоверности причинно-следственной связи между применением указанного ЛП и возникшей впоследствии НР был изучен вопрос о возможном развитии острого тубулоинтерстициального нефрита не только вследствие применения цефтриаксона, но также как осложнения основного заболевания (болезнь Лайма) с использованием информационно-аналитических методов. Проведен поиск и анализ литературы в базах данных PubMed®, eLYBRARY, а также ретроспективный анализ информации спонтанных сообщений, поступивших в российскую базу данных «Фармаконадзор 2.0» автоматизированной информационной системы (АИС) Росздравнадзора. Критерием включения сообщений в исследование являлось наличие в них информации о развитии поражения почек при применении цефтриаксона и/или при болезни Лайма. При определении степени достоверности причинно-следственной связи был использован алгоритм Наранжо¹.

¹ Определение степени достоверности причинно-следственной связи «Неблагоприятная побочная реакция — лекарственное средство» (классификация и методы). Методические рекомендации Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития. М.; 2008.

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования нами был рассмотрен вопрос о возможной взаимосвязи развития острого тубулоинтерстициального нефрита с применением цефтриаксона.

Антибиотики цефалоспоринового ряда (ЦФ) применяются в медицине с середины XX века [3, 4]. Особенности их фармакокинетики являются способностью легко проникать в интерстициальную жидкость и преимущественная элиминация из организма почками (особенно у новорожденных — до 70%), что является причиной потенциальной нефротоксичности препаратов этой группы. При этом нефротоксичность большинства ЦФ проявляется только при применении в высоких дозах. Однако некоторые препараты, такие как цефалоридин и цефалоглицин (I поколение ЦФ), вызывают поражение почек в терапевтических дозах, но при длительном применении. Кроме того, нефротоксичность может определяться механизмом элиминации, в частности длительностью периода полувыведения. Основная часть ЦФ выводится из организма с помощью клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции и, соответственно, характеризуется коротким периодом полувыведения (1–2 ч). Особое положение занимает цефтриаксон (III поколение), в механизме выведения которого отсутствует тубулярная секреция, а период полувыведения составляет 8–9 ч. Вместе с тем многие авторы отмечают низкую нефротоксичность цефтриаксона и других ЦФ III поколения: нарушения со стороны почек при применении препарата развиваются менее чем в 5% случаев [3, 5–8].

Возможно усиление нефротоксичности ЦФ при одновременном использовании с другими ЛП [3, 8]. Патогенез НР при лекарственном взаимодействии может быть связан и с разными механизмами повреждающего почки действия препаратов. Например, иммуноопосредованный тип повреждения интерстиция почек при применении цефтриаксона может усиливаться прямым типом повреждения с некрозом части клеток проксимальных канальцев почки в результате действия аминогликозидов [3, 9, 10]. Нефротоксичность ЦФ может усиливаться при наличии у пациента сердечно-сосудистых заболеваний, абсолютного или относительного дефицита объема циркулирующей крови, диабета I или II типа, почечной патологии [3].

Таким образом, по данным литературы цефтриаксон является потенциально нефротоксичным, его применение вызывает

преимущественно поражение канальцевого аппарата почек. Вышесказанное не позволяет полностью исключить применение цефтриаксона как возможную причину развития болезни почек в рассматриваемом случае.

На следующем этапе был проведен анализ сообщений, поступивших в базу данных «Фармаконадзор 2.0» АИС Росздравнадзора. Были выявлены 3 сообщения о развитии такой НР, как «тубулоинтерстициальный нефрит», при использовании ЦФ. В двух из них у пациентов на момент применения препарата уже имелись нарушения функции почек разной степени тяжести. Третий случай — это анализируемое нами сообщение о возникновении тубулоинтерстициального нефрита при лечении болезни Лайма цефтриаксоном.

Кроме того, в базе данных «Фармаконадзор 2.0» АИС Росздравнадзора было выявлено 7 сообщений о возможной взаимосвязи развития почечной недостаточности с приемом цефтриаксона. При анализе информации 3 сообщений такая связь была исключена репортерами, а в 4 случаях оценка индивидуальной роли цефтриаксона в развитии почечной недостаточности была затруднена ввиду наличия альтернативных причин: коморбидной патологии (анамнез одной пациентки, например, включал сахарный диабет II типа с периферической нейропатией, хроническую болезнь почек) и иных подозреваемых ЛП, принимаемых одновременно.

Например, в одном из вышеуказанных случаев имелась информация, что пациент поступил в стационар со спутанностью сознания, ночной потливостью и головной болью, было назначено лечение кларитромицином (дата начала и окончания терапии неизвестна). Спустя время (период неизвестен) пациент был госпитализирован повторно по поводу множественных абсцессов головного мозга, и были назначены амоксициллин и цефтриаксон. Через 2 сут после госпитализации у него диагностировали острое повреждение почек. При подозрении на медикаментозное острое повреждение почек прием антибиотиков был прекращен, после чего функция почек нормализовалась. В последующие дни (период неизвестен) прием цефтриаксона был возобновлен, а также был добавлен метронидазол. Впоследствии цефтриаксон был заменен на ванкомицин и повторно не назначался. Через пять недель пациент был госпитализирован с генерализованной эритемой, одышкой, лихорадкой (39,9 °C), желтухой и биохимическими маркерами поражения печени.

У пациента продолжалась прогрессия полиорганной недостаточности. Несмотря на проводимое лечение, клиническая ситуация быстро ухудшалась, что привело к летальному исходу. В данном случае, учитывая, что пациент прошел последовательное лечение несколькими антибактериальными препаратами до возникновения указанного события, трудно установить исключительную причинно-следственную связь с любым из подозреваемых препаратов, в том числе с цефтриаксоном, но и исключить полностью наличие связи в таких случаях, когда есть взаимосвязь событий по времени, невозможно. Трудности при проведении анализа и установлении причинно-следственной связи между воздействием ЛП и развившимся событием также могут быть связаны с низким качеством заполнения карты-извещения, в которой часто отсутствуют точные даты развития осложнений, временные промежутки проведения терапии теми или иными ЛП и логическая последовательность развивающихся событий.

В международной базе данных Всемирной организации здравоохранения *VigiBase* также имеются сообщения о НР со стороны почек и мочевыводящих путей при применении ЦФ. По данным Е.Ю. Демченковой и соавт. [2], в период с 1968 по август 2020 г. количество таких НР составило 0,18%.

Далее мы провели анализ данных литературы для изучения возможности развития тубулоинтерстициального нефрита как последствия болезни Лайма или клещевого системного боррелиоза. Болезнь Лайма представляет собой природно-очаговое трансмиссивное инфекционное заболевание, вызываемое спирохетами *Borrelia burgdorferi sensu lato* [11]. Характеризуется развитием кольцевидной эритемы в месте их проникновения в организм, лихорадкой, а также полисистемными поражениями (нервной системы, сердца, опорно-двигательного аппарата). Болезнь Лайма передается человеку при укусах инфицированных клещей рода *Ixodes*, которые обеспечивают циркуляцию возбудителя в природных очагах [12]. В эпидемический сезон 2021 г. в Российской Федерации было зарегистрировано более 430 тыс. случаев обращений по поводу присасывания клещей (в 2020 г. — более 460 тыс.), и в 3068 из них был зарегистрирован клещевой боррелиоз, что составило 2,09 на 100 тыс. населения². В течение последних десяти лет число обращений по поводу укусов

клещей остается довольно постоянным и составляет в среднем 340 тыс. случаев в год.

Заболевание имеет три стадии развития [13–19]. Локальная (I) стадия характеризуется внедрением боррелий и их размножением в месте присасывания клеща, а также развитием патологического процесса в месте проникновения возбудителя, выраженными воспалительно-аллергическими реакциями (мигрирующая эритема), развитием лимфаденита и общетоксическим синдромом.

Стадия диссеминации (II) характеризуется распространением боррелий во внутренние органы с поражением сердца, суставов, нервной системы и т.д. При этом последовательно происходит активация Т-клеточного, а затем — В-клеточного иммунного ответа, что, в свою очередь, приводит к образованию антител класса М и G. При неправильно выбранной тактике лечения запускается механизм длительной выработки иммуноглобулинов (Ig) IgM и IgG, происходит расширение спектра антител к антигенам возбудителя, а также повышение концентрации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), которые накапливаются в органах и вызывают в них дистрофические и воспалительные изменения. Поражения нервной системы клинически проявляются развитием серозного менингита, миелополирадикулоневрита. Также могут наблюдаться нарушения сна, эмоциональные расстройства, нарушения концентрации внимания и памяти, которые сохраняются на протяжении нескольких месяцев. Не менее чем у половины пациентов частым проявлением неврологических расстройств являются невриты черепных нервов. Параллельно с поражением нервной системы происходит возникновение на коже вторичных кольцевых эритем, уртикальной сыпи, диффузных эритем, эритематозной сыпи на ладонях. Поражения сердца при боррелиозе (Лайм-кардит) сопровождаются блокадой проводящей системы сердца, панкардитом, перикардитом и др. [18]. В ряде случаев клинические проявления II стадии болезни Лайма сопровождаются поражением опорно-двигательного аппарата, что проявляется развитием артралгий, миозитов, артритов с преимущественным поражением плечевых, локтевых или коленных суставов [16].

Хроническая (III) стадия болезни Лайма характеризуется остеопорозом, истощением и утратой хряща. В организме человека боррелии могут сохраняться более 10 лет. В качестве

² О результатах мониторинга за эпидемиологической ситуацией по инфекциям, передающимся иксодовыми клещами, в эпидемический сезон 2021 года. https://www.rosпотреbnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=19661

возможных причин длительного перехода возбудителя в хроническую форму можно рассматривать антигенную гетерогенность боррелий, способность к изменению антигенной структуры, торможение комплементзависимого фагоцитоза, трансформацию боррелий в L-формы и образование цист [19].

Поражение почек при боррелиозе (более известное как нефрит Лайма), которое клинически проявляется как быстро прогрессирующее и фатальное повреждение клубочков, первоначально описывалось только в ветеринарии при выявлении данной патологии у собак. Случай развития мембранопролиферативного гломерулонефрита, вторичного по отношению к болезни Лайма, у человека впервые описан Б.Д. Келли и соавт. в 1999 г. [20]. При проведении настоящего исследования нами было обнаружено описание 9 случаев нарушений функции почек, достоверно связанных с боррелиозом [20–28]. Поражение почек при болезни Лайма являются следствием воспалительной реакции после контакта с *Borrelia burgdorferi*. Предполагается, что защитная реакция иммунной системы против антигенов возбудителя может приводить к повреждению почечной ткани по трем вероятным патофизиологическим механизмам: отложение ЦИК или формирование их *in situ* после имплантации антигена в гломерулярную мембрану, удлинение экспрессии CD80 (B7-1) подоцитами и воспалительная инфильтрация почечного интерстиция. Согласно представленной информации, при боррелиозе в почках человека преимущественно происходит поражение клубочков.

С. Гуйе и соавт. указывают, что нефропатия, ассоциированная с отложениями ЦИК, является наиболее часто встречающейся гистологической формой болезни Лайма [29]. Данный механизм нарушения функции почек был идентифицирован в 6 из 9 обнаруженных в литературных источниках описаний случаев развития нефрита Лайма: диагностировано три случая мембранопролиферативного гломерулонефрита I типа (один из них связан с криоглобулинемией II типа), один случай экстрамембранозного и два случая эндокапиллярного гломерулонефрита. В оставшихся трех сообщениях механизм повреждения почек установлен не был.

В 2011 г. S.R. Voggs был описан случай возникновения почечной недостаточности, вызванной применением цефтриаксона, при лечении артрита Лайма у 11-летней девочки [30]. Пациентка обратилась к врачу с жалобами на отек и утреннюю скованность левого

коленного сустава в течение 3 последних недель. За 6 мес. до этого был эпизод с укусом клеща. До настоящего времени развитие ребенка протекало без особенностей, данные о наличии сопутствующей патологии отсутствовали. При обследовании в левом коленном суставе выявлен выпот, сопровождающийся местным повышением температуры кожных покровов и гиперемией. Был произведен артроцентез сустава, при анализе выпотной жидкости отмечен повышенный уровень лейкоцитов и эритроцитов. При анализах крови выявлены повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и уровня С-реактивного белка. Анализ на антинуклеарные антитела и ревматоидный фактор отрицательный. Выявлены антитела (IgM, IgG) к антигенам боррелий в диагностических титрах. Учитывая наличие в анамнезе укуса клеща в эндемичном по болезни Лайма районе и положительные результаты анализа на наличие антител к антигенам боррелий, был поставлен диагноз «болезнь Лайма». Назначено лечение цефтриаксоном.

Через 7 сут после начала терапии пациентка пожаловалась на лихорадку (39 °C), озноб и усиливающуюся боль в колене, которые возникали сразу после инфузии цефтриаксона. Через 5 сут добавились такие симптомы, как рвота, боль в животе, диарея, анорексия. Ребенок был госпитализирован, применение цефтриаксона прекращено. При обследовании в больнице обнаружено наличие анемии, повышение уровня лактатдегидрогеназы. Отмечались повышение центрального компонента системы комплемента (C3), белка острой фазы воспаления и положительный иммунологический тест определения полиспецифических агглютининов, который используется при подозрении на гемолитическую анемию. Биопсия выявила пигментиндуцированный острый канальцевый некроз гемоглобинового типа. Клубочки почек оставались интактными. Результаты проведенной биопсии позволили провести дифференциальную диагностику с изменениями, характерными для специфического поражения почек при болезни Лайма, при котором наблюдается преимущественное поражение клубочкового аппарата. Результаты лабораторных исследований, ультразвукового исследования почек, которое показало слабую дифференцировку коркового и мозгового вещества, а также биопсия свидетельствовали о том, что быстро снижающийся уровень гемоглобина и почечная недостаточность были индуцированы применением цефтриаксона. Данные анамнеза и проведенных исследований убедительно

показали, что выявленная у ребенка патология является цефтриаксон-индуцированным поражением почек.

Через 14 сут после госпитализации и отмены цефтриаксона почечные функции у ребенка улучшились, а дальнейшее применение доксициклина в течение 28 сут позволило достичь полного излечения артрита коленного сустава.

Таким образом, информация, обнаруженная нами при анализе спонтанных сообщений, поступивших в базы данных НР, и источников литературы свидетельствует о том, что развитие почечной патологии может быть ассоциировано как с применением ЦФ, в частности цефтриаксона, так и с прогрессированием болезни Лайма.

На заключительном этапе при анализе сообщения, поступившего от пациента, был применен алгоритм Наранжо, состоявший из ответов на десять вопросов, каждый из которых имел определенный вес, учитываемый при подведении итогов³. Категории степени достоверности причинно-следственной связи определяют по суммарному числу баллов. Сумма в 9 и более баллов указывает на определенную степень достоверности взаимосвязи, 5–8 баллов – на вероятную взаимосвязь, 1–4 балла говорят о возможной связи с применяемым ЛП.

При оценке сообщения нами были получены следующие результаты.

1. Были ли ранее достоверные сообщения об этой НР: +1.

2. НР возникла после введения (приема) подозреваемого лекарства: +2.

3. Улучшилось ли состояние больного (проявления НР) после прекращения приема препарата или после введения специфического антидота: 0.

4. Возобновились ли НР после повторного введения препарата: 0.

5. Есть ли еще причины (кроме подозреваемого лекарства), которые могли вызвать НР: –1.

6. Было ли лекарство обнаружено в крови (или других жидкостях) в концентрациях, известных как токсические: 0.

7. Была ли НР более тяжелой после увеличения дозы и менее тяжелой после ее уменьшения: 0.

8. Отмечал ли больной ее аналогичную реакцию на то же или подобное лекарство при прежних его приемах: 0.

9. Была ли НР подтверждена объективно: +1.

10. Отмечалось ли повторение НР после назначения плацебо: 0.

Согласно алгоритму Наранжо, степень достоверности определена как «возможная» (+3). Поскольку данное сообщение было отправлено в регуляторные органы самим пациентом, выяснить, какие именно структуры почки были поражены, сделать однозначный вывод о причинах поражения почек и, следовательно, принять какие-либо административно-правовые решения (инициация клинического исследования, внесение информации в инструкцию по медицинскому применению, отзыв ЛП с фармацевтического рынка и др.) в этой связи не представилось возможным.

Заключение

Результаты анализа данных литературы и спонтанных сообщений, поступивших в отечественную и международную базу данных НР, свидетельствуют о том, что развитие почечной патологии может быть ассоциировано как с применением ЦФ, в частности цефтриаксона, так и с прогрессированием болезни Лайма. Проведенный экспертный анализ информации из обращения пациента позволил определить степень достоверности причинно-следственной связи между применением цефтриаксона и развитием острого тубуло-интерстициального нефрита как «возможную». Имеющейся информации недостаточно для принятия каких-либо административно-правовых решений, однако представленный случай можно рассматривать как сигнальный. В связи с этим необходим дальнейший мониторинг случаев поражения почек при применении цефтриаксона с целью минимизации рисков развития данной патологии.

Литература / References

1. Логиновская ОА, Романов БК, Колбин АС, Ястребова Н, Доморощенков КВ, Колбатов ВП и др. Методы работы с сигналами в фармаконадзоре. *Качественная клиническая практика*. 2017;(3):38–42. [Loginovskaya OA,

Romanov BK, Kolbin AS, Yastrebova N, Domoroshchenkov KV, Kolbatov VP, et al. Methods of working with pharmacovigilance signals. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2017;(3):38–42 (In Russ.)]

³ Определение степени достоверности причинно-следственной связи «Неблагоприятная побочная реакция – лекарственное средство» (классификация и методы). Методические рекомендации Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития; 2008.

2. Демченкова ЕЮ, Городецкая ГИ, Мазеркина ИА, Журавлева МВ, Казаков АС, Городецкий МВ и др. Актуальные вопросы выявления и мониторинга нежелательных реакций при применении цефалоспориновых антибиотиков. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2021;9(1):34–42. [Demchenkova EYu, Gorodetskaya GI, Mazerkina IA, Zhuravleva MV, Kazakov AS, Gorodetskiy MV, et al. Major aspects of detection and monitoring of adverse reactions associated with cephalosporin antibiotic treatment. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2021;9(1):34–42 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-1-34-42>
3. Постников СС. Токсические эффекты антибиотиков. *Педиатрия*. 2008;87(2):111–6. [Postnikov SS. Toxic effects of antibiotics. *Pediatrics*. 2008;87(2):111–6 (In Russ.)]
4. Nakajima S. The origin of cephalosporins. *Yaku-shigaku Zasshi*. 2003;37(2):119–27 (In Japanese). PMID: 12755121.
5. Kwiatkowska E, Domański L, Dziedziczko V, Kajdy A, Stefańska K, Kwiatkowski S. The mechanism of drug nephrotoxicity and the methods for preventing kidney damage. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11):6109. <https://doi.org/10.3390/ijms22116109>
6. Рафальский ВВ. Нежелательные лекарственные реакции и взаимодействия при антибиотикотерапии инфекций мочевыводящих путей. *РМЖ*. 2000;(3):110. [Rafalsky VV. Adverse drug reactions and interactions in antibiotic therapy for urinary tract infections. *RMZh = RMJ*. 2000;(3):110 (In Russ.)]
7. Elsayed MG, Elkomy AA, Gaballah MS, Elbadawy M. Nephrotoxicity of cefepime: a new cephalosporin antibiotic in rats. *J Pharmacol Pharmacother*. 2014;5(1):33–8. <https://doi.org/10.4103/0976-500X.124419>
8. Bui T, Preuss CV. *Cephalosporins*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. PMID: 31855361
9. Асецкая ИЛ. Взаимодействие антибиотиков с препаратами других лекарственных групп. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2003;(4):20–3. [Asetskaia IL. Interaction of antibiotics with medicinal products of other classes. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya = Atmosphere. Pulmonology and Allergology*. 2003;(4):20–3 (In Russ.)]
10. Лукьянова ЕМ. Нефротоксичность антибиотиков у новорожденных. *Педиатрическая фармакология*. 2003;1(4):33–41. [Lukyanova EM. Antibiotic nephrotoxicity in neonates. *Pediatricskaya farmakologiya = Pediatric pharmacology*. 2003;1(4):33–41 (In Russ.)]
11. Скрипченко НВ, Балинова АА. Современные представления о патогенезе иксодовых клещевых боррелиозов. *Журнал инфектологии*. 2012;4(2):5–14. [Skrichenko NV, Balinova AA. Current knowledge of Lyme disease's pathogenesis. *Zhurnal infektologii = Journal Infectology*. 2012;4(2):5–14 (In Russ.)]
12. Зверева НН, Шакарян АК, Сайфуллин РФ, Россина АЛ, Ртищев АЮ, Белялетдинова ИХ. Современное состояние проблемы иксодового клещевого боррелиоза (болезни Лайма) у детей. *Детские инфекции*. 2017;16(1):27–31. [Zvereva NN, Shakyaryan AK, Sayfullin RF, Rossina AL, Rtishchev AYU, Belyaletdinova IKh. Current state of tick-borne borreliosis (Lyme disease) in children. *Detskie infektsii = Children Infections*. 2017;16(1):27–31 (In Russ.)] <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-1-27-31>
13. Ющук НД, Кареткина ГН. Клинико-эпидемиологические особенности Лайм-боррелиоза. *Врач*. 2004;(2):24–31. [Yushchuk ND, Karetkina GN. Clinical and epidemiological features of Lyme borreliosis. *Vrach = Physician*. 2004;(2):24–31 (In Russ.)]
14. Безбородов НГ, Половинкина НА, Попова СП. Клинические особенности локализованной стадии клещевого боррелиоза (болезни Лайма). *Земский врач*. 2013;(3):32–5. [Bezborodov NG, Polovinkina NA, Popova SP. Clinical features of the localized stage of tick-borne borreliosis (Lyme disease). *Zemskiy vrach = Country Physician*. 2013;(3):32–5 (In Russ.)]
15. Блажняя ЛП, Авдеева МГ, Мошкова ДЮ. Клинические маски иксодового клещевого боррелиоза и сложности диагностики: систематический обзор. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2021;28(2):73–89. [Blazhnyaya LP, Avdeeva MG, Moshkova DYU. Clinical mimics and diagnostic challenges in tick-borne borreliosis: a systematic review. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2021;28(2):73–89 (In Russ.)] <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-2-73-89>
16. Kullberg BJ, Vrijmoeth HD, van de Schoor F, Novius JW. Lyme borreliosis: diagnosis and management. *BMJ*. 2020;369:m1041. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1041>
17. Корсунская ИМ, Гусева СД, Невозинская ЗА. Дифференциальная диагностика иксодового клещевого боррелиоза в практике врача-дерматовенеролога. *Клиническая дерматология и венерология*. 2016;15(4):80–7. [Korsunskaya IM, Guseva SD, Nevzinskaya ZA. Differential diagnosis of Lyme borreliosis in dermatological practice. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Clinical Dermatology and Venereology*. 2016;15(4):80–7 (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/klinderma201615480-86>
18. Robinson ML, Kobayashi T, Higgins Y, Calkins H, Melia MT. Lyme carditis. *Infect Dis Clin North Am*. 2015;29(2):255–68. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2015.02.003>
19. Сумливая ОН, Воробьева НН, Каракулова ЮВ. Постинфекционный синдром у реконвалесцентов иксодовых клещевых боррелиозов. *Журнал инфектологии*. 2014;6(4):27–32. [Sumlivaya ON, Vorobyeva NN, Karakulova YuV. Postinfectious syndrome of convalescents ixodes tick-borne borreliosis. *Zhurnal infektologii = Journal Infectology*. 2014;6(4):27–32 (In Russ.)]
20. Kelly B, Finnegan P, Cormican M, Callaghan J. Lyme disease and glomerulonephritis. *Ir Med J*. 1999;92(5):372. PMID: 10522080
21. Mc Causland FR, Niedermaier S, Bijol V, Rennke HG, Choi ME, Forman JP. Lyme disease-associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(9):3054–6. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr335>

22. Kirmizis D, Efstratiadis G, Economidou D, Diza-Mataftsi E, Leontsini M, Memmos D. MPGN secondary to LYME disease. *Am J Kidney Dis.* 2004;43(3):544–51. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2003.11.014>
23. Rawal B, Rovner L, Thakar C, Pollock J. MPGN and nephrotic syndrome (NS) secondary to Lyme disease (LD). *Am J Kidney Dis.* 2008;51(4):A83. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.02.231>
24. Papineni P, Doherty T, Pickett T, Toth T, Boddana P. Membranous glomerulonephritis secondary to *Borrelia burgdorferi* infection presenting as nephrotic syndrome. *NDT Plus.* 2010;3(1):105–6. <https://doi.org/10.1093/ndtplus/sfp160>
25. Schneider CA, Wiemer J, Seibt-Meisch S, Brückner W, Amann K, Scherberich JE. *Borrelia* and nephropathy: cryoglobulinaemic membranoproliferative glomerulonephritis responsive to doxycycline in active Lyme disease. *Clin Kidney J.* 2013;6(1):77–80. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfs149>
26. Florens N, Lemoine S, Guebre-Egziabher F, Valour F, Kanitakis J, Rabeyrin M, Juillard L. Chronic Lyme borreliosis associated with minimal change glomerular disease: a case report. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):51. <https://doi.org/10.1186/s12882-017-0462-4>
27. Rolla D, Conti N, Ansaldo F, Panaro L, Lusenti T. Post-infectious glomerulonephritis presenting as acute renal failure in a patient with Lyme disease. *J Renal Inj Prev.* 2013;3(1):17–20. <https://doi.org/10.12861/jrip.2014.07>
28. Kwiatkowska E, Gotembiewska E, Ciechanowski K, Kędzierska K. Minimal-change disease secondary to *Borrelia burgdorferi* infection. *Case Rep Nephrol.* 2012;2012:294532. <https://doi.org/10.1155/2012/294532>
29. Gueye S, Seck SM, Kane Y, Tosi PO, Dahri S, Kounde C, et al. La néphrite de Lyme chez l'homme: bases physiopathologiques et spectre lésionnel rénal [Lyme nephritis in humans: Physiopathological bases and spectrum of kidney lesions]. *Nephrol Ther.* 2019;15(3):127–35 (In French). <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2018.09.004>
30. Boggs SR, Cunnion KM, Raafat RH. Ceftriaxone-induced hemolysis in a child with Lyme arthritis: a case for antimicrobial stewardship. *Pediatrics.* 2011;128(5):e1289–92. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-1570>

Вклад авторов. Н.Ю. Вельц — идея, планирование, разработка дизайна исследования, сбор и систематизация данных литературы, анализ результатов, написание и редактирование текста рукописи, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; Е.О. Журавлева — анализ и интерпретация сообщений в базе «Фармаконадзор 2.0» АИС Росздравнадзора, редактирование текста рукописи, формулировка выводов; Г.В. Кутехова — анализ сообщения, поступившего в Министерство здравоохранения Российской Федерации, редактирование текста рукописи, формулировка выводов; Н.В. Терешкина — систематизация материала по нефротоксичности цефалоспоринов, обобщение результатов, формулировка выводов; А.О. Ловкова — систематизация информации о болезни Лайма, редактирование текста рукописи; К.В. Горелов — анализ базы «Фармаконадзор 2.0» АИС Росздравнадзора, анализ результатов, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; В.А. Поливанов — анализ результатов, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; С.М. Гюлахмедова — анализ и систематизация информации о случаях поражения почек при болезни Лайма, редактирование текста рукописи.

Authors' contributions. Nataliya Yu. Velts—elaboration of the study idea and design, planning of the study, collection and systematisation of literature data, analysis of the results, writing and editing of the text of the manuscript, approval of the final version of the manuscript for publication; Evgeniya O. Zhuravleva—analysis and interpretation of safety reports in the Pharmacovigilance 2.0 database of the Federal Service for Surveillance in Healthcare, editing of the text of the manuscript, formulation of conclusions; Galina V. Kutekhova—analysis of the complaint received by the Ministry of Health of the Russian Federation, editing of the text of the manuscript, formulation of conclusions; Nataliya V. Tereshkina—systematisation of the material on nephrotoxicity of cephalosporins, consolidation of the results, formulation of conclusions; Alina O. Lovkova—systematisation of the information on Lyme disease, editing of the text of the manuscript; Kirill V. Gorelov—analysis of the Pharmacovigilance 2.0 database of the Federal Service for Surveillance in Healthcare, analysis of the results, approval of the final version of the manuscript for publication; Vitaliy A. Polivanov—analysis of the results, approval of the final version of the manuscript for publication; Safiya M. Gyulakhmedova—analysis and systematisation of information on cases of renal damage in Lyme disease, editing of the text of the manuscript.

Соответствие принципам этики. Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами медицинских исследований с участием человека, изложенными в Хельсинкской декларации. Авторы заявляют, что одобрение комитетом по этике не требовалось, поскольку проанализированные данные были основаны на обезличенных данных и в исследовании непосредственно не участвовали люди.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-22-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121021800098-4).

Конфликт интересов. Н.Ю. Вельц является ответственным секретарем редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Ethics approval. The study was conducted in full compliance with the ethical principles for medical research involving human subjects described in the Declaration of Helsinki. According to the authors, the analysis was based on anonymised data, and the study did not involve direct participation of human subjects. Hence, this work is exempt from the ethics approval process.

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00001-22-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121021800098-4).

Conflict of interest. Nataliya Yu. Velts is the Executive Secretary of the Editorial Board of the *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. The other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Вельц Наталья Юрьевна, канд. биол. наук, доцент.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9514-6322>
velts@expmed.ru

Журавлева Евгения Олеговна.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5165-3808>
gyravleva@expmed.ru

Кутехова Галина Викторовна.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0522-0307>
kutekhova@expmed.ru

Терешкина Наталия Васильевна, канд. мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6932-4965>
tereshkina@expmed.ru

Ловкова Алина Олеговна.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2104-5289>
lovkovaa@expmed.ru

Горелов Кирилл Витальевич.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5751-3347>

Поливанов Виталий Анатольевич.

SPIN-код: 1699-3254

Гюлахмедова Сафия Мирзабековна.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9416-8135>
giulakhmedovapm@expmed.ru

Nataliya Yu. Velts, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9514-6322>
velts@expmed.ru

Evgeniya O. Zhuravleva.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5165-3808>
gyravleva@expmed.ru

Galina V. Kutekhova.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0522-0307>
kutekhova@expmed.ru

Nataliya V. Tereshkina, Cand. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6932-4965>
tereshkina@expmed.ru

Alina O. Lovkova.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2104-5289>
lovkovaa@expmed.ru

Kirill V. Gorelov.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5751-3347>

Vitaliy A. Polivanov.

SPIN-code: 1699-3254

Safiya M. Gyulakhmedova.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9416-8135>
giulakhmedovapm@expmed.ru

Статья поступила 14.06.2022

После доработки 17.08.2022

Принята к печати 30.08.2022

Article was received 14 June 2022

Revised 17 August 2022

Accepted for publication 30 August 2022