КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ

2017, том 26, номер 4. Издается 4 раза в год с 1992 г. Индекс 71305

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

В.С. МОИСЕЕВ *профессор, акад. 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, директор эндокринологического центра, Москва*

А. ЗАНКЕТТИ *университет Милана, Италия*

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, зав. кафедрой внутренних болезней Российского университета дружбы народов, Москва*

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

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

Н.А. МУХИН *профессор, акад. РАН , зав. кафедрой внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва*

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

Р.Г. ОГАНОВ *профессор, акад. РАН, центр профилактической медицины, 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, член-корр. РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии РМАПО, Москва*

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

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

Е.И. ЧАЗОВ *профессор, акад. РАН, научный руководитель НМИЦ кардиологии МЗ РФ, 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 эндокринологии и диабетологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва*

РЕДАКТОР

С.В. МОИСЕЕВ *профессор*

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

5 **Антикоагулянтная терапия у пациентов в возрасте 75-80 лет и старше с неклапанной фибрилляцией предсердий**

С.В. Моисеев

ЛЕКЦИЯ

15 **Болезнь Стилла у детей и взрослых: новые представления о патогенезе и современные методы лечения**

С.В. Моисеев, П.И. Новиков, В.В. Рамеев

21 **Головокружение в практике амбулаторного врача**

Н.В. Вахнина, О.В. Милованова

26 **Ингибиторы янус-киназ в лечении ревматоидного артрита**

П.И. Новиков, С.В. Моисеев

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

34 **Распространенность суррогатных маркеров атеросклероза и артериальной ригидности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертонией**

Е.А. Троицкая, Е.С. Старостина, Ж.Д. Кобалава

39 **Мультифокальная Диспорт-терапия в периорбитальной зоне**

А.Н. Саромыцкая, В.В. Атаманов

45 **Взаимосвязь качества жизни и артериальной ригидности у пациентов с рецидивирующей фибрилляцией предсердий на фоне ритмурежающей терапии**

А.А. Шаваров, Г.К. Киякбаев, В.С. Моисеев

51 **Аорто-брахиальный градиент сосудистой жесткости у пациентов с ишемической болезнью сердца и атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей**

В.В. Генкель, А.О. Салашенко

55 **Вторичная криофибриногенемия у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами**

Т.П. Шевцова, П.И. Новиков, Е.А. Макаров, А.Г. Серова, С.В. Моисеев

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

61 **Проблемы и перспективы терапии ишемической болезни сердца мезенхимальными стволовыми клетками**

М.А. Коноплянников, А.В. Аверьянов, В.А. Кальсин

73 **Клиническое значение определения серологических сурфактантных протеинов A и D и других биологических маркеров в диагностике саркоидоза и идиопатического легочного фиброза**

В.Д. Бекетов, Н.А. Мухин

79 **Жесткость артериальной стенки как ранний маркер сердечно-сосудистых осложнений и современные возможности замедления раннего старения сосудов при сахарном диабете 1 типа**

Д.А. Медведев, В.П. Ефимова, А.Ф. Сафарова, Ж.Д. Кобалава

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

82 **Авиценна — Абу-Али Хусейн ибн Абдуллах ибн Сина**

Я.С. Циммерман

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

86 **Фармакоэкономическая оценка применения порактанта альфа (Куросурф) для лечения респираторного дистресс-синдрома новорожденных**

В.Г. Серпик, М.В. Проценко

92 **Анализ "затраты-эффективность" существующей практики антибактериальной терапии внегоспитальных пневмоний в многопрофильных стационарах**

Ю.М. Гомон, А.С. Колбин, Ю.Е. Балыкина, С.В. Сидоренко, И.Г. Иванов, А.М. Кужель, А.В. Репина, Ю.В. Лобзин

e-mail: clinpharm@mtu-net.ru

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ

2017, 1-5

1 Гастроэнтерология, гепатология
Антитромботические средства
Ревматология

2 Антимикробная химиотерапия
Дерматология
Проблемы эндокринологии

3 Кардиология: факторы риска
(специальный выпуск)

4 Кардиология
Ревматология
Проблемы урологии

5 Пульмонология
Нефрология
Неврология и психиатрия

ИНДЕКСЫ 71305 и 47217 каталога Роспечати

ИНФОРМАЦИЯ О ПОДПИСКЕ

На журнал можно подписаться в любом отделении связи. Индексы 71305 и 47217 (на год).

Желающие могут подписаться непосредственно в редакции. Для этого необходимо перечислить 400 руб.

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

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

Помимо 4 основных номеров журнала подписчики получат один специальный выпуск журнала (номер 3).

Если Вы не получили выписанный журнал, просьба сообщить об этом в редакцию по электронной почте или по телефону (499) 248 25 44. Соответствующий номер будет Вам выслан. Ориентировочные сроки рассылки 5 номеров журнала - (1) март, (2-3) июнь, (4) август, (5) ноябрь.

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

Антикоагулянтная терапия у пациентов в возрасте 75-80 лет и старше с неклапанной фибрилляцией предсердий

С.В. Моисеев

Кафедра внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет),
Кафедра внутренних болезней факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова

У пациентов в возрасте 75 лет и старше с неклапанной фибрилляцией предсердий риск ишемического инсульта значительно увеличивается по сравнению с таковым у людей более молодого возраста и перевешивает риск кровотечения при лечении антикоагулянтами, что приводит к нарастанию абсолютной пользы антикоагуляции. Эффективными средствами профилактики ишемического инсульта у пациентов возрасте 75 лет и старше с неклапанной ФП являются новые пероральные антикоагулянты, в том числе ривароксабан, апиксабан и дабигатран, которые оказывают прямое ингибирующее действие на факторы свертывания крови и имеют преимущества перед варфарином не только по удобству применения, но и эффективности и/или безопасности.

Ключевые слова. *Неклапанная фибрилляция предсердий, новые пероральные антикоагулянты, ривароксабан, дабигатран, апиксабан.*

Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (4), 5-14.

Фибрилляция предсердий (ФП) остается одной из основных причин инсульта, сердечной недостаточности, внезапной смерти и сердечно-сосудистой заболеваемости в развитых странах. В 2010 году расчетное число мужчин и женщин с ФП в мире составляло 20,9 и 12,6 млн, соответственно [1,2]. В Европе и США эта аритмия развивается у каждого четвертого взрослого человека, а к 2030 году число больных с ФП в Европейском Союзе достигнет 14-17 млн человек, прежде всего за счет постарения населения и распространения причин и факторов риска ФП, таких как артериальная гипертония, ИБС, сахарный диабет, ожирение и др. [3].

К числу главных причин инвалидизации и смертности больных с ФП относится ишемический инсульт, риск которого у таких больных увеличивается в 5 раз. Результаты исследований свидетельствуют о том, что в общей популяции 20-30% случаев ишемического инсульта связаны с ФП, в том числе недиагностированной [3]. Более того, ишемический инсульт у больных с ФП характеризуется более тяжелым течением, чаще рецидивирует и нередко заканчивается смертью [4]. Соответственно, у всех больных с ФП, в том числе пароксизмальной или персистирующей, необходимо обсуждать целесообразность назначения антикоагулянтов с целью профилактики ишемического инсульта и системных тромбоэмболий. Антикоагулянтную терапию у пациентов с неклапанной ФП считают обоснованной, если значение индекса CHA_2DS_2-VASc составляет ⩾2 у мужчин и ⩾3 у женщин, т.е. при наличии по крайней мере двух факторов риска, таких как пожилой возраст, артериальная гипертония, сахарный диабет и др. [3].

Эффективными средствами профилактики ишемического инсульта у пациентов с неклапанной ФП являются антагонисты витамина К (варфарин и др.) и новые пероральные антикоагулянты (НПОАК), в том числе ривароксабан, апиксабан, дабигатран и эдоксабан (по состоянию на 01.09.2017 препарат не зарегистрирован в РФ), которые оказывают прямое ингибирующее действие на факторы свертывания крови (фактор Ха или тромбин). В европейских рекомендациях по лечению

Адрес: Москва, 119435, Россолимо, 11/5

ФП, опубликованных в 2016 году, предпочтение отдается НПОАК, учитывая их более высокую эффективность и безопасность [3]. Например, по данным мета-анализа основных рандомизированных клинических исследований в целом более чем у 71000 пациентов, НПОАК в стандартных высоких дозах по сравнению с варфарином достоверно снижали риск развития инсульта и системных эмболий (на 19%), геморрагического инсульта (на 51%) и смертность (на 10%), причем выявленные преимущества прямых антикоагулянтов были сходными в различных подгруппах пациентов [5].

Риск ишемического инсульта у пожилых пациентов с неклапанной ФП

Распространенность и заболеваемость ФП увеличиваются с возрастом. По данным очень крупного (n=2 420 000) американского исследования, распространенность ФП в общей популяции среди взрослых людей составила около 3% и у мужчин была выше, чем у женщин. У мужчин она увеличилась с 0,2% в возрасте до 35 лет до 15,2% в возрасте старше 85 лет, а у женщин – с 0,15% до 12,6% [6]. Сходные результаты были получены при анализе заболеваемости ФП, которая в тех же возрастных группах увеличилась с 0,5 до 44 на 1000 пациенто-лет у мужчин и с 0,4 до 38 на 1000 пациенто-лет у женщин. В европейских исследованиях распространенность ФП составляла 0,12-0,16% в возрасте до 49 лет, 3,7-4,2% в возрасте 60-70 лет и 10-17% в возрасте 80 лет и старше [7]. Риск развития инсульта у больных с неклапанной ФП также увеличивается с возрастом. Например, в упомянутом выше американском исследовании частота развития инсульта в течение около 5 лет у пациентов с ФП увеличилась с 3,9 на 1000 пациенто-лет в возрасте до 55 лет до 16,4 на 1000 пациенто-лет в возрасте 75-84 года [6]. В шведском когортном исследовании (n=182 678) у пациентов в возрасте 65-74 года и ⩾75 лет с неклапанной ФП риск развития ишемического инсульта был примерно в 3 и 5 раз, соответственно, выше, чем у больных в возрасте до 65 лет, а суммарный риск инсульта, транзиторной ишемической атаки и системных эмболий – в 4 и 8 раз выше [8]. В том же исследовании было показано, что практически у всех пациентов с ФП, не получающих антикоагулянтную терапию, риск ишемического инсульта значительно превышает риск внутричерепного кровотечения на фоне лечения антикоагулянтами, причем эта разница была выявлена при увеличении как индекса CHA_2DS_2-VASc, так и HAS-BLED, который используется для оценки риска геморрагических осложнений у пациентов с ФП [9]. Например, у пациентов с самыми высокими значениями индекса HAS-BLED (⩾5) ежегодная частота внутричерепных кровотечений составила около 2% и была примерно сопоставимой у больных, получавших и не получавших пероральные антикоагулянты, в то время как ежегодная частота инсульта без антикоагулянтной терапии достигла 12%. Похожие данные были получены и при анализе частоты любых кровотечений.

Приведенные эпидемиологические данные обосновывают необходимость адекватной антикоагуляции у пожилых пациентов с ФП. При расчете индекса CHA_2DS_2-VASc возрасту ⩾75 лет соответствуют 2 балла, а возрасту 65-74 года – 1 балл. Как указано выше, антикоагулянтную терапию считают целесообразной, если значение этого индекса составляет по крайней мере 2 у мужчин и 3 у женщин (так как женский пол сам по себе является одним из факторов риска ишемического инсульта у пациентов с ФП). Соответственно, антикоагуляция при наличии неклапанной ФП показана всем пациентам в возрасте ⩾75 лет даже при отсутствии дополнительных факторов риска и пациентам в возрасте 65-74 года, у которых имеется по крайней мере один дополнительный фактор риск ишемического инсульта. Однако фактически у пациентов пожилого и старческого возраста имеются более высокие значения индекса CHA_2DS_2-VASc, так как распространенность артериальной гипертонии, сердечной недостаточности и заболеваний, связанных с атеросклерозом, также увеличивается с возрастом. Например, в регистр EORP-AF были включены 3119 пациентов из 9 стран Европы. Около трети из них были в возрасте ⩾75 лет [10]. У пациентов старшего возраста была достоверно выше частота хронической сердечной недостаточности, хронической болезни почек, ишемической болезни сердца, артериальной гипертонии и хронической обструктивной болезни почек. При этом доля пациентов с индексом CHA_2DS_2 ⩾2 среди больных в возрасте ⩾75 лет вдвое превышала таковую среди пациентов более молодого возраста (91,3% и 44,5%, соответственно; $p<0,0001$).

Препятствия к антикоагулянтной терапии у пациентов пожилого и старческого возраста

Существует ряд факторов, которые могут препятствовать адекватной антикоагуляции у людей пожилого и особенно старческого возраста или снижают эффективность антикоагулянтной терапии.

Низкая приверженность. У пожилых людей нередко встречаются когнитивные расстройства вплоть до деменции, частота которых увеличивается у пациентов с ФП [11]. Деменция ассоциируется со снижением частоты назначения пероральных антикоагулянтов даже при отсутствии прямых противопоказаний к их применению [12,13]. Пациенты с когнитивными расстройствами нередко забывают принимать таблетки или контролировать международное нормализованное отношение (МНО) при лечении варфарином. У таких больных трудно рассчитывать на адекватную коррекцию дозы в случае отклонения МНО от целевых значений. В подобной ситуации препаратами выбора являются НПОАК, учитывая простоту схемы их применения, прежде всего отсутствие необходимости в мониторировании антикоагуляции и титровании дозы препарата. Все НПОАК назначают в фиксированных дозах один (ривароксабан) или два раза (дабигатран, апиксабан) в день, что способствует повышению приверженности к лечению и, соответственно, улучшению его результатов.

Например, в исследовании XANTUS, которое проводилось в обычной клинической практике, около 80% пациентов с ФП продолжали прием ривароксабана один раз в день в течение по крайней мере одного года [14].

Сопутствующие заболевания и сопутствующая терапия. Пожилые пациенты с ФП обычно страдают несколькими заболеваниями и, соответственно, принимают большое число лекарственных препаратов, что создает угрозу взаимодействия с антикоагулянтами, прежде всего варфарином [15]. В инструкции по применению варфарина указаны десятки препаратов, которые могут оказывать действие на его фармакокинетику и/или фармакодинамику. Антикоагулятное действие этого препарата может усилиться под влиянием некоторых сахароснижающих средств (глибенкламида), антиаритмических препаратов (амиодарона, пропафенона), дигоксина, статинов и других лекарственных средств, которые часто назначают пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями. С другой стороны, продукты питания, содержащие витамин K, некоторые лекарственные травы (зверобой, женьшень), витамины K и C ослабляют антикоагулянтный эффект варфарина. На практике учесть возможные изменения применения сопутствующих препаратов, особенно отпускающихся без рецепта, бывает сложно, что может привести к непредсказуемому усилению или снижению антикоагуляции и, соответственно, к увеличению риска кровотечений или тромбоэмболических осложнений. Избежать нежелательных последствий позволяет регулярное мониторирование МНО, однако даже при тщательном контроле за этим показателем поддерживать его в целевом диапазоне в значительном проценте случаев не удается [16], в том числе даже в рандомизированных клинических исследованиях, предполагающих лечение в условиях строгих требований протокола.

При лечении любыми антитромботическими средствами риск кровотечений возрастает при одновременном назначении нестероидных противовоспалительных препаратов, применение которых следует ограничивать, хотя это не всегда возможно у пожилых пациентов с остеоартритом, нуждающихся в анальгетических средствах.

Отдельного обсуждения заслуживает вопрос о лечении аспирином, который получают многие пациенты пожилого и старческого возраста, страдающие сердечно-сосудистыми заболеваниями. Врачи нередко избегают назначения пероральных антикоагулянтов таким больным, с одной стороны, резонно опасаясь дополнительного увеличения риска геморрагических осложнений, а с другой стороны, считая аспирин достаточно эффективной и более безопасной альтернативой антикоагуляции. Эффективность и безопасность аспирина и НПОАК (апиксабана) сравнивали в рандомизированном исследовании AVERROES у 5599 пациентов с неклапанной ФП. В это исследование были включены 1898 больных в возрасте ≥75 лет и 366 пациентов в возрасте ≥85 лет [17]. Частота инсульта и системных эмболий в группе апиксабана несколько увеличивалась с возрастом (1,5% и 2,0% в год у пациентов в возрасте <75 лет и ≥75 лет, соответственно), однако оставалась достоверно ниже, чем в группе аспирина (2,3% и 6,1% в год, соответственно). Снижение относительного риска развития этих неблагоприятных исходов при лечении НПОАК по сравнению с аспирином у пациентов в возрасте ≥75 лет оказалось более выраженным (на 67%), чем у больных более молодого возраста (на 37%). Частота больших кровотечений также увеличивалась с возрастом, однако в обеих возрастных подгруппах она была сопоставимой при лечении аспирином и апиксабаном. Частота внутричерепных кровотечений у пациентов в возрасте ≥75 лет, получавших аспирин и апиксабан, составила 0,7% и 0,6% в год, соответственно. Сходные результаты были получены у пациентов в возрасте ≥85 лет. В этой выборке лечение апиксабаном привело к снижению относительного риска инсульта и системных эмболий на 86% против 50% у пациентов в возрасте <85 лет. При этом частота больших кровотечений у пациентов в возрасте ≥85 лет была сходной при лечении апиксабаном и аспирином (4,9% и 4,7% в год, соответственно), а частота внутричерепных кровотечений была даже ниже в группе апиксабана (0,5% и 2,9% в год; p=0,05). Таким образом, это исследование показало, что преимущество апиксабана перед аспирином в профилактике инсульта и системных эмболий у пациентов с неклапанной ФП увеличивается с возрастом. Частота инсульта при лечении апиксабаном оставалась фактически неизменной в различных возрастных подгруппах, в то время как при применении аспирина она значительно увеличивалась в старческом возрасте. При этом исследование AVERROES не подтвердило более высокую безопасность аспирина у пациентов как более молодого, так и пожилого и старческого возраста. Более того, у пациентов в возрасте старше 85 лет НПОАК вызывал внутричерепные кровотечения достоверно реже, чем аспирин.

Лечение аспирином в сочетании с клопидогрелом также менее эффективно, чем антикоагулянтная терапия. В рандомизированном исследовании ACTIVE W у 6706 больных с ФП комбинированная терапия двумя антиагрегантами ассоциировалась с более высоким риском развития инсульта (1,72; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,24-2,37; p=0,001) и системных эмболий (4,66; 95% ДИ 1,58-13,8; p=0,005) по сравнению с таковым при лечении антагонистами витамина K [18]. Одновременное лечение аспирином не увеличивает эффективность антикоагулянтной терапии в профилактике ишемического инсульта у больных с ФП. В рандомизированном исследовании ROCKET AF около трети больных, рандомизированных на группы ривароксабана и варфарина, получали аспирин [19]. Относительная эффективность и безопасность ривароксабана в профилактике инсульта и системных эмболий по сравнению с варфарином были сопоставимыми у пациентов, получавших и не получавших аспирин.

Доводом в пользу назначения аспирина одновремен-

но с пероральным антикоагулянтом может служить наличие коронарной болезни сердца, хотя по крайней мере у трети пациентов с ФП, получающих комбинированную терапию антитромботическими препаратами, отсутствуют какие-либо обоснованные показания к лечению антиагрегантами [20]. Необходимость в присоединении аспирина к антикоагулянтной терапии у пациентов со стабильной ИБС (т.е. перенесших острый коронарный синдром или стентирование коронарной артерии более года назад) вызывает сомнения, так как антикоагулянты эффективны в профилактике не только ишемического инсульта, но и других сердечно-сосудистых осложнений, в частности инфаркта миокарда. M. Lamberts и соавт. [21] с помощью модели регрессии Кокса изучали риск сердечно-сосудистых осложнений и серьезных кровотечений, потребовавших госпитализации у 8700 пациентов с ФП и стабильной коронарной болезнью сердца. Средняя длительность наблюдения составила 3,3 года. У пациентов, получавших антагонисты витамина К в сочетании с аспирином или клопидогрелом, не было выявлено снижения риска инфаркта миокарда или смерти от ИБС по сравнению с таковым у больных, которые принимали только пероральные антикоагулянты. В то же время применение как аспирина, так и клопидогрела в сочетании с антикоагулянтом приводило к увеличению риска кровотечений (отношение рисков 1,50 и 1,84, соответственно, по сравнению с монотерапией антагонистом витамина К).

В исследовании AVERROES частота инфаркта миокарда у пациентов с ФП была сопоставимой при лечении апиксабаном и аспирином, хотя длительность наблюдения и число зарегистрированных исходов были небольшими [22]. В исследовании ROCKET AF у 17% больных имелся инфаркт миокарда в анамнезе [23]. В этой выборке риск смерти от сердечно-сосудистых причин, нефатального инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии был примерно в 3 раза выше, чем у пациентов без инфаркта миокарда в анамнезе. При лечении ривароксабаном было отмечено снижение риска коронарных осложнений на 14% по сравнению с таковым в группе варфарина (отношение рисков 0,86, 95% ДИ 0,74-1,00; p=0,0509). Относительная эффективность ривароксабана в профилактике неблагоприятных исходов по сравнению с варфарином была сопоставимой у пациентов, перенесших и не перенесших инфаркт миокарда. Таким образом, ривароксабан по крайней мере не уступал непрямому антикоагулянту по эффективности в профилактике инфаркта миокарда и других ишемических осложнений у пациентов с ФП и коронарной болезнью сердца. Y. Loke и соавт. провели мета-анализ 27 рандомизированных клинических исследований (n=132 445), в которых НПОАК сравнивали с контролем (плацебо, гепарин или антагонист витамина К) по различным показаниям [24]. Риск коронарных осложнений достоверно снизился при лечении ривароксабаном по сравнению с контролем (на 19%) и недостоверно – при лечении апиксабаном (на 11%), в то время как при применении дабигатрана он значительно увеличился. Лечение как ривароксабаном, так и апиксабаном ассоциировалось с более низким риском коронарных исходов по сравнению с таковым при применении дабигатрана. Сходные результаты были получены при мета-анализе исследований, в которых пациенты контрольной группы получали антагонисты витамина К. Более того, применение ривароксабана одобрено для профилактики смерти от сердечно-сосудистых причин и инфаркта миокарда у пациентов с синусовым ритмом, перенесших острый коронарный синдром, хотя следует отметить, что по этому показанию препарат назначают в более низкой дозе (2,5 мг два раза в сутки), чем пациентам с ФП.

В соответствии с европейскими рекомендациями пациентам с неклапанной ФП и стабильной ИБС (при отсутствии острого коронарного синдрома и/или вмешательства на коронарных артериях в течение предыдущих 12 мес) рекомендуется монотерапия пероральным антикоагулянтом [3]. Кратковременная комбинированная антитромботическая терапия пероральным антикоагулянтом, аспирином и клопидогрелом обоснована только после острого коронарного синдрома и стентирования коронарных артерий.

Риск кровотечений. Основным препятствием для назначения антикоагулянтов пациентам пожилого и старческого возраста чаще всего служат опасения по поводу геморрагических осложнений, частота которых у таких больных увеличивается при лечении любыми антитромботическими препаратами. Хорошо известно, что у пожилых людей врачи стараются придерживаться более консервативной тактики ведения и нередко отказываются от эффективных вмешательств, создающих потенциальную угрозу для больного, даже если это не совсем оправдано. Эта особенно актуально для применения профилактических лекарственных средств, когда пользу лечения можно оценить только на основании опубликованных клинических исследований, а возможные осложнения могут создавать проблемы для пациента и врача. При решении вопроса об антикоагулянтной терапии необходимо учитывать следующие обстоятельства. Во-первых, у пациентов пожилого и старческого возраста с ФП увеличивается риск не только кровотечений, но и инсульта и системных эмболий, поэтому коэффициент польза/риск антикоагуляции в целом остается положительным. Во-вторых, кровотечения, развивающиеся при применении антикоагулянтов, обычно небольшие и контролируемые, в то время как инсульт у человека старческого возраста нередко приводит к значительному и необратимому снижению функциональной активности или полной инвалидизации. НПОАК обладают относительно непродолжительным периодом полувыведения, поэтому их действие прекращается в течение суток. Соответственно, для остановки кровотечений во многих случаях достаточно перерыва в лечении или при необходимости отмены антикоагулянта. В-третьих, как указано выше, аспирин нельзя считать адекватной альтернативой антикоагулянтной терапии как по эффективности, так и безопасности.

Оценивать возможные пользу и нежелательные последствия антикоагулянтной терапии у пожилых пациентов с неклапанной ФП следует индивидуально. Для оценки риска кровотечений на фоне антикоагуляции предлагают рассчитывать различные индексы, например, HAS-BLED, хотя высокое его значение само по себе не может служить основанием для отказа от лечения. Доводом против назначения НПОАК пожилому пациенту с неклапанной ФП, особенно с более низкими значениями индекса CHA_2DS_2-VASc, могут служить частые падения в анамнезе, так как по данным ретроспективного анализа у таких больных антикоагуляция ассоциировалась с увеличением риска смерти по сравнению с пациентами, не получавшими пероральные антикоагулянты [25]. Следует отметить, что другие исследования не подтвердили, что падения значительно увеличивают риск внутричерепного кровотечения у пациентов с неклапанной ФП [26]. В европейских рекомендациях указано, что от антикоагулянтной терапии следует воздерживаться только у пациентов с тяжелыми неконтролируемыми падениями, например, при эпилепсии [3]. Некоторые факторы риска кровотечений являются контролируемыми (высокая артериальная гипертония, лабильное МНО при лечении варфарином, сопутствующий прием антитромботических препаратов или нестероидных противовоспалительных препаратов, злоупотребление алкоголем), а их устранение позволяет сделать антикоагулянтную терапию более безопасной.

Эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии у пациентов пожилого и старческого возраста с неклапанной ФП

Эффективность и безопасность непрямых антикоагулянтов у пожилых пациентов с неклапанной ФП в крупных плацебо-контролируемых исследованиях не изучались. Тем не менее, опубликованы результаты исследований, которые позволяют судить об их зависимости от возраста больных. В рандомизированном исследовании BAFTA у пациентов в возрасте ⩾75 лет с неклапанной ФП лечение варфарином ассоциировалось со снижением относительного риска комбинированной конечной точки, включавшей в себя инсульт, системную эмболию и внутричерепное кровотечение, на 52% по сравнению с аспирином [27]. Сходные данные были получены в других исследованиях [28,29].

В когортное исследование ATRIA были включены 13559 пациентов (медиана возраста – 73 года; интерквартильный размах от 63 до 80 лет) с неклапанной ФП, общая длительность наблюдения которых составила 66000 пациенто-лет (медиана – 6 лет) [30]. Около половины из них исходно получали варфарин. Авторы анализировали частоту ишемического инсульта/системных эмболий и внутричерепных кровотечений и рассчитывали “чистый” клинический эффект антикоагуляции как разницу частоты указанных исходов у пациентов, не получавших и получавших варфарин, с поправкой на тяжесть внутричерепного кровотечения (для этого разницу частоты его между группами умножали на 1,5). Абсолютная частота ишемического инсульта/системных эмболий значительно увеличивалась с возрастом, однако одновременно возрастала и абсолютная разница частоты неблагоприятных исходов между группами пациентов, получавших и не получавших варфарин (рис. 1). В то же время увеличение частоты внутричерепных кровотечений в зависимости от возраста было умеренным. В результате было выявлено значительное увеличение “чистого” клинического эффекта варфарина, который достиг максимума у пациентов в возрасте ⩾85 лет (рис. 2).

Сходный анализ был недавно проведен G. Patti и соавт. на основании данных проспективного регистра PREFER in AF, в который включены 6412 пациентов с неклапанной ФП, в том числе 505 больных в возрасте ⩾85 лет [31]. Авторы сравнивали риск неблагоприятных исходов у больных, получавших и не получавших пероральные антикоагулянты (в подавляющем большинстве случаев применялись антагонисты витамина K). Следует отметить, что около 2/3 пациентов, которым не

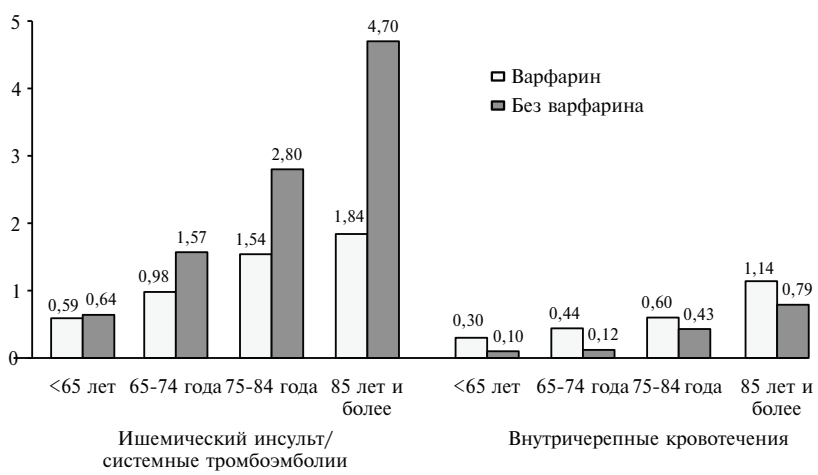


Рис. 1. Ежегодная частота ишемического/инсульта и внутричерепных кровотечений (на 100 пациенто-лет) в зависимости от возраста

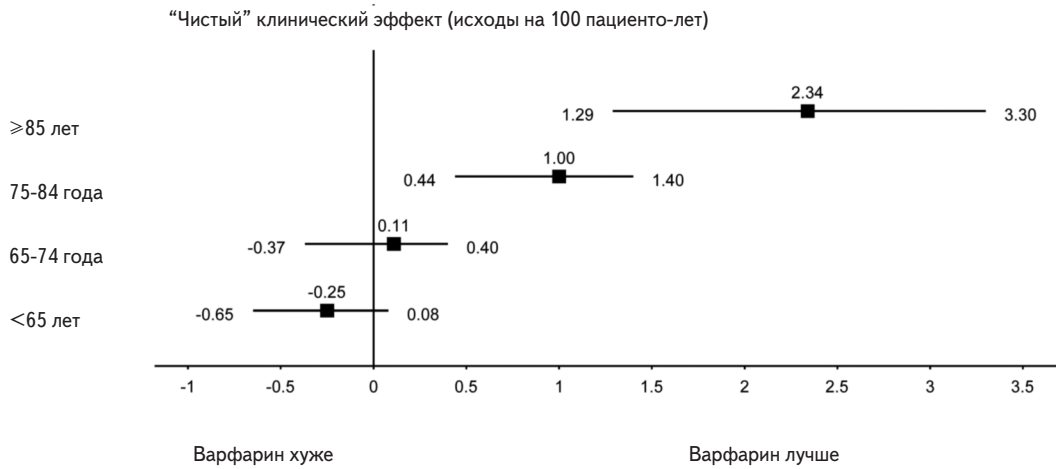


Рис. 2. "Чистый" клинический эффект варфарина у пациентов с неклапанной ФП в зависимости от возраста

проводилась антикоагулянтная терапия, получали антиагреганты. У пациентов в возрасте <85 лет, не получавших и получавших пероральные антикоагулянты, частота тромбоэмболических осложнений составила 2,8% и 2,3% в год, соответственно (абсолютная разница 0,5%), а у больных в возрасте ⩾85 лет – 6,3% и 4,3% в год (абсолютная разница 2,0%). У пациентов в возрасте ⩾85 лет риск развития больших кровотечений был выше, чем у пациентов более молодого возраста, однако частота их была сходной в группах больных, которые принимали пероральные антикоагулянты и не получали препараты этой группы (4,0% и 4,2% в год, соответственно). Следует отметить, что частота больших геморрагических осложнений была сопоставимой у пациентов, получавших пероральные антикоагулянты и антиагреганты (4,1% и 3,9% в год, соответственно), но превышала таковую у больных, которые не принимали антитромботические средства (2,8% в год). Кроме того, авторы рассчитывали "чистый" клинический эффект антикоагуляции с поправкой на тяжесть учитываемых исходов (ишемический инсульт, системная эмболия, инфаркт миокарда, геморрагический инсульт и большое кровотечение). Во всей выборке антикоагулянтная терапия ассоциировалась со снижением скорректированного риска указанных исходов на 2,19% в год (p=0,036). В возрасте <85 лет риск неблагоприятных событий снизился на 1,92% в год, а в возрасте ⩾85 лет – на 2,78%. Любопытно, что еще более выраженное снижение риска было отмечено у пациентов в возрасте ⩾90 лет – на 8,02% в год.

В целом полученные данные свидетельствуют о том, что абсолютная польза антикоагуляции у пациентов старческого возраста с неклапанной ФП нарастает благодаря резкому увеличению риска инсульта, который значительно перевешивает риск кровотечений. В результате "чистая" польза антикоагуляции также увеличивается с возрастом. При этом лечение только аспирином не обеспечивает необходимый профилактический эффект и не имеет преимуществ перед пероральными антикоагулянтами по безопасности.

Роль новых пероральных антикоагулянтов в профилактике ишемического инсульта у пациентов в возрасте ⩾75 лет с неклапанной ФП

В крупных контролируемых исследованиях, в которых была установлена эффективность НПОАК в профилактике ишемического инсульта и системных эмболий при неклапанной ФП, принимало участие достаточно большое число пациентов старческого возраста, что позволило провести субанализ эффективности и безопасности антикоагуляции в этой возрастной группе. По данным мета-анализа 4 клинических исследований у пациентов в возрасте ⩾75 лет с неклапанной ФП применение дабигатрана, ривароксабана или апиксабана привело к снижению риска инсульта или системных эмболий на 35% по сравнению с контролем (антагонисты витамина K в трех исследованиях и аспирин в одном) [32]. При этом в 10 рандомизированных исследованиях (включая пациентов с ФП и венозными тромбоэмболическими осложнениями) в целом не было отмечено увеличения риска кровотечений при применении НПОАК по сравнению со стандартной терапией у больных в возрасте ⩾75 лет.

Эффективность и безопасность дабигатрана в дозах 110 и 150 мг два раза в сутки в профилактике ишемического инсульта и системных эмболий изучались в исследовании RE-LY у 18113 пациентов с неклапанной ФП, среди которых было 7258 пациентов в возрасте ⩾75 лет, в том числе 4231 – в возрасте 75–79 лет, 2305 – в возрасте 80–84 года и 72 – в возрасте ⩾85 лет [33]. Во всей выборке дабигатран в дозе 150 мг два раза в день снижал риск развития инсульта и системных эмболий по сравнению с варфарином, а в дозе 110 мг два раза в день не уступал варфарину по эффективности. При анализе безопасности была выявлена обратная картина: риск больших кровотечений при лечении дабигатраном в более низкой дозе был ниже, чем в контрольной группе, в то время как при применении дабигатрана в более высокой дозе он не отличался от контроля. Результаты оценки эффективности дабигатрана в двух дозах оказа-

ТАБЛИЦА 1. Эффективность и безопасность дабигатрана в дозах 110 и 150 мг два раза в день по сравнению с варфарином у пациентов разного возраста (отношение рисков и 95% доверительный интервал)

Клинические исходы	Возраст, лет	110 мг по сравнению с варфарином	150 мг по сравнению с варфарином
Инсульт/системная эмболия	<75	0,93 (0,70-1,22)	0,63 (0,46-0,86)
	75-79	1,08 (0,73-1,60)	0,65 (0,42-1,01)
	80-84	0,75 (0,46-1,23)	0,67 (0,41-1,10)
	⩾85	0,52 (0,21-1,29)	0,70 (0,31-1,57)
Большие кровотечения	<75	0,62 (0,50-0,77)	0,70 (0,57-0,86)
	75-79	0,93 (0,71-1,21)	1,04 (0,91-1,35)
	80-84	1,18 (0,84-1,65)	1,41 (1,02-1,94)
	⩾85	1,01 (0,59-1,73)	1,22 (0,74-2,02)
Внутричерепные большие кровотечения	<75	0,22 (0,11-0,45)	0,43 (0,25-0,74)
	75-79	0,51 (0,25-1,04)	0,23 (0,09-0,60)
	80-84	0,30 (0,11-0,82)	0,55 (0,25-1,21)
	⩾85	0,13 (0,02-1,04)	0,61 (0,20-1,87)
Внечерепные большие кровотечения	<75	0,72 (0,57-0,90)	0,78 (0,62-0,97)
	75-79	1,03 (0,78-1,37)	1,22 (0,93-1,61)
	80-84	1,50 (1,03-2,18)	1,68 (1,18-2,41)
	⩾85	1,32 (0,73-2,38)	1,41 (0,80-2,49

лись сопоставимыми в различных возрастных группах (табл. 1; значение p для взаимодействия недостоверное). Кроме того, у пациентов как более молодого, так и старческого возраста лечение дабигатраном в обеих дозах ассоциировалось со снижением риска внутричерепных кровотечений. В то же время частота больших внечерепных кровотечений зависела от возраста, и у пациентов в возрасте 80 лет и старше риск их развития при применении дабигатрана в обеих дозах был достоверно выше, чем при лечении варфарином. В предыдущем анализе результатов исследования RE-LY также было выявлено увеличение риска желудочно-кишечных кровотечений при лечении дабигатраном в дозах 110 и 150 мг два раза в день по сравнению с варфарином у пациентов в возрасте ⩾75 лет [34]. Приведенные данные обосновывают снижение дозы дабигатрана у пациентов в возрасте 80 лет и старше до 110 мг два раза в сутки, хотя это нивелирует преимущество препарата перед варфарином по эффективности в профилактике инсульта и системных эмболий. Таким образом, у пациентов старческого возраста с неклапанной ФП дабигатран в рекомендуемой дозе (110 мг два раза в день) сопоставим по эффективности с варфарином в подобранной по МНО дозе, снижает риск внечерепных кровотечений, но увеличивает риск больших внечерепных кровотечений.

В исследовании ROCKET AF у 14264 пациентов с неклапанной ФП ривароксабан в дозе 20 мг один раз в день (15 мг у пациентов с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин) не уступал варфарину по эффективности в профилактике инсульта и системных эмболий в выборке intent-to-treat (т.е. у всех рандомизированных больных) и снижал их риск в выборке пациентов, продолжавших лечение. Частота больших и клинически значимых небольших кровотечений достоверно не отличалась между двумя группами, однако лечение ривароксабаном ассоциировалось со снижением риска смертельных и жизнеугрожающих геморрагических осложнений, а также геморрагического инсульта (на 41%). В исследовании ROCKET-AF принимали участие 6229 пациентов в возрасте ⩾75 лет [35]. В этой выборке частота как инсульта/системных эмболий, так и геморрагических осложнений была выше, чем у пациентов более молодого возраста, однако эффективность ривароксабана по сравнению с варфарином не зависела от возраста (p=0,03131; табл. 2). Частота больших кровотечений была сопоставимой в группах ривароксабана и варфарина у пациентов в возрасте как <75 лет, так и ⩾75 лет. В то же время суммарная частота больших и клинически значимых небольших кровотечений у паци-

ТАБЛИЦА 2. Частота (на 100 пациенто-лет) и риск неблагоприятных исходов и кровотечений при лечении ривароксабаном по сравнению с варфарином в различных возрастных группах (отношение рисков и 95% доверительный интервал)

Исходы	Возраст ⩾75 лет			Возраст <75 лет		
	Ривароксабан (n=3111)	Варфарин (n=3104)	ОР (95% ДИ)	Ривароксабан (n=4000)	Варфарин (n=4021)	ОР (95% ДИ)
Инсульт или системная эмболия	2,29	2,85	0,80 (0,63-1,02)	2,00	2,10	0,95 (0,76-1,19)
Инсульт, эмболия или сосудистая смерть	5,27	5,74	0,92 (0,78-1,08)	3,94	4,12	0,95 (0,81-1,12)
Инсульт, эмболия, ИМ или сосудистая смерть	6,07	6,68	0,91 (0,78-1,06)	4,61	4,89	0,94 (0,81-1,09)
Большие и клинически значимые небольшие кровотечения	19,83	17,55	1,13 (1,02-1,25)	11,58	12,43	0,93 (0,84-1,04)
Большие кровотечения	4,86	4,40	1,11 (0,92-1,34)	2,69	2,79	0,96 (0,78-1,19)
Снижение гемоглобина	3,85	2,98	1,29 (1,03-1,61)	1,99	1,75	1,14 (0,88-1,46)
Трансфузии	2,28	1,86	1,23 (0,93-1,64)	1,19	0,94	1,27 (0,91-1,77)
Жизненноважные органы	1,07	1,42	0,75 (0,52-1,08)	0,63	1,00	0,63 (0,43-0,93)
Со смертельным исходом	0,28	0,61	0,45 (0,23-0,87)	0,22	0,39	0,55 (0,29-1,05)
Внутричерепное кровотечение	0,66	0,83	0,80 (0,50-1,28)	0,37	0,68	0,54 (0,33-0,89)

ТАБЛИЦА 3. Риск неблагоприятных исходов при лечении апиксабаном по сравнению с варфарином в различных возрастных группах (отношение рисков и 95% доверительный интервал)

Исходы	Возраст, лет	Апиксабан (% в год)	Варфарин (% в год)	ОР (95% ДИ)
Инсульт или системная эмболия	<65	1,00	0,86	1,16 (0,77-1,73)
	65-74	1,25	1,73	0,72 (0,54-0,96)
	⩾75	1,56	2,19	0,71 (0,53-0,95)
Большое кровотечение	<65	1,17	1,51	0,78 (0,55-1,11)
	65-74	1,99	2,82	0,71 (0,56-0,89)
	⩾75	3,33	5,19	0,64 (0,52-0,79)
Любое кровотечение	<65	13,6	19,1	0,73 (0,65-0,81)
	65-74	17,9	25,9	0,70 (0,65-0,77)
	⩾75	23,5	33,7	0,71 (0,65-0,78)
Внутричерепное кровотечение	<65	0,31	0,35	0,87 (0,43-1,74)
	65-74	0,28	0,81	0,35 (0,20-0,60)
	⩾75	0,43	1,29	0,34 (0,20-0,57)

ентов в возрасте ⩾75 лет при лечении ривароксабаном была выше, чем при лечении варфарином, что отражало увеличение риска желудочно-кишечных кровотечений. Авторы проанализировали также “чистый” клинический эффект антикоагулянтной терапии на основании частоты ишемического инсульта, тяжелого (угрожающего жизни) кровотечения, в том числе внутричерепного, и смертности от любых причин. Польза ривароксабана по сравнению с варфарином оказалась больше у пациентов в возрасте ⩾75 лет, в основном за счет профилактики негеморрагического инсульта. Таким образом, у пациентов в возрасте ⩾75 лет ривароксабан в дозе 20 мг один раз в сутки (15 мг один раз в сутки у пациентов с умеренным нарушением функции почек) по эффективности в профилактике инсульта и системных эмболий по крайней мере сопоставим с варфарином и не увеличивает риск больших кровотечений.

В исследовании ARISTOTLE 18201 пациент с неклапанной ФП был рандомизирован на группы апиксабана 5 мг два раза в день (дозу снижали до 2,5 мг два раза в день у пациентов по крайней мере с двумя из следующих факторов: возраст ⩾80 лет, масса тела ⩽60 кг или сывороточный креатинин ⩾1,5 мг/дл) и варфарина. В целом апиксабан превосходил варфарин как по эффективности, так и безопасности. В этом исследовании 5678 пациентов были в возрасте ⩾75 лет, а 2346 – в возрасте ⩾80 лет [36]. Эффективность апиксабана в профилактике инсульта и системных эмболий не зависела от возраста (p=0,43). Частота больших кровотечений, в том числе внутричерепных, у пациентов в возрасте ⩾75 лет при лечении апиксабаном была достоверно ниже, чем в группе варфарина (табл. 3). Сходные результаты были получены у пациентов в возрасте ⩾80 лет, у которых апиксабан достоверно снижал риск инсульта и системных эмболий, больших кровотечений и внутричерепных кровотечений.

Можно ли сравнивать эффективность и безопасность трех НПОАК на основании трех исследований? Относиться к попыткам сравнительного анализа при отсутствии прямых сравнительных исследований следует осторожно, так как выборки пациентов, которых включали в крупные исследования, значительно отличались, что, несомненно, могло оказать влияние на полученные результаты. Например, в исследовании ROCKET-AF средний индекс $CHADS_2$ был выше (3,5), чем в исследованиях RE-LY и ARISTOTLE (2,1). При этом доля пациентов с индексом $CHADS_2$ от 3 до 6 в исследовании ROCKET-AF была почти в три раза больше, чем в двух других исследованиях. Кроме того, в этом исследовании была выше доля пациентов в возрасте ⩾75 лет и чаще встречались хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертония, сахарный диабет, а также инсульт/транзиторная ишемическая атака в анамнезе. Таким образом, в исследовании ROCKET-AF принимали участие “более тяжелые” пациенты, у которых чаще наблюдались различные заболевания, повышающие риск развития инсульта и тромбоэмболических осложнений.

Можно ли переносить результаты рандомизированных клинических исследований на обычную практику? Чтобы ответить на этот вопрос, необходимо понимать, насколько выборка соответствующего исследования репрезентативна по отношению к общей популяции пациентов с ФП. В Российской Федерации отсутствуют крупные регистры больных с ФП. Тем не менее, о “портрете” амбулаторного пациента позволяют судить данные регистров РЕКВАЗА-Рязань и РЕКВАЗА-Ярославль. В целом российские пациенты с ФП были более всего похожи на больных, включенных в исследование ROCKET-AF, а по ряду показателей, отражающих тяжесть течения болезни, даже превосходили их [37]. Соответственно, можно предположить, что результаты исследования ривароксабана будут более воспроизводимыми в российской популяции пациентов с ФП.

Все НПОАК частично выводятся почками – в большей степени дабигатран (80%) и в меньшей степени ривароксабан (33%) и апиксабан (27%) [38-40]. Соответственно, у пациентов с нарушенной функцией почек можно ожидать более выраженных изменений фармакокинетики дабигатрана по сравнению с таковой ингибиторов факторов Ха. С возрастом почечная функция постепенно ухудшается, поэтому у пациентов пожилого и старческого возраста часто встречается хроническая болезнь почек (ХБП). Например, по данным эпидемиологического исследования NHANES в 2011-2012 гг. в США распространенность ХБП 3 и 4 стадии (расчетная скорость клубочковой фильтрации [СКФ]

15-59 мл/мин/1,73 м^2) у людей в возрасте 40-64 года составила 3,8%, в возрасте 64-79 лет – 21,7%, а возрасте ⩾80 лет – 51,1% [41]. Перед началом антикоагулянтной терапии необходимо определять функцию почек, чтобы скорректировать дозу НПОАК. Как указано выше, дозу ривароксабана следует снизить до 15 мг один раз в сутки у пациентов с клиренсом креатинина 15-49 мл/мин, а дозу апиксабана снижают до 2,5 мг два раза в сутки у больных в возрасте ⩾80 лет при повышении сывороточного уровня креатинина ⩾1,5 мг/дл. Кроме того, функцию почек следует контролировать во время лечения антикоагулянтами, учитывая возможность ее постепенного ухудшения. В исследовании ROCKET-AF уровень сывороточного креатинина измеряли в динамике у 12612 пациентов, получавших ривароксабан или варфарин. У 9292 из них функция почек была стабильной, в то время как у 3320 больных было отмечено снижение клиренса креатинина более чем на 20% по сравнению с исходным [42]. Частота ухудшения функции почек была сопоставимой в группах ривароксабана и варфарина (26% и 27%, соответственно), хотя при лечении варфарином было отмечено небольшое, но статистически значимое снижение среднего клиренса креатинина по сравнению ривароксабаном. Частота инсульта/системных эмболий, инфаркта миокарда и кровотечений была сходной у пациентов со стабильной и ухудшающейся функцией почек, однако снижение клиренса креатинина ассоциировалось с увеличением смертности от сосудистых причин (p=0,026). У пациентов с ухудшающейся функцией почек лечение ривароксабаном привело к достоверному снижению риска развития инсульта и системных эмболий по сравнению с варфарином (1,54 и 3,25 на 100 пациенто-лет, соответственно), в то время как частота больших и клинически значимых небольших кровотечений достоверно не отличалась между двумя группами. По мнению авторов, ривароксабан может быть привлекательной альтернативой варфарину у пациентов с неклапанной ФП, у которых снижается клиренс креатинина и существует угроза ухудшения функции почек.

Заключение

У пациентов в возрасте 75-80 лет и старше с неклапанной ФП значительно увеличивается риск инсульта и системных эмболий по сравнению с таковым у больных более молодого возраста. Одновременно возрастает и абсолютная польза антикоагулянтной терапии, которая перевешивает риск геморрагических осложнений. При лечении пероральными антикоагулянтами у пациентов старческого возраста следует соблюдать осторожность, особенно при наличии факторов риска кровотечений, например, склонности к частым падениям. Следует учитывать, что коррекция модифицируемых факторов риска кровотечений (таких как высокая артериальная гипертония, сопутствующий прием антитромботических препаратов или нестероидных противовоспалительных препаратов, злоупотребление алкоголем) позволяет сделать антикоагулянтную терапию более безопасной. НПОАК в целом превосходят варфарин по эффективности и/или безопасности у пациентов с неклапанной ФП и считаются препаратами выбора. Для пациентов в возрасте 75-80 лет и старше, которые часто страдают когнитивными расстройствами, особое значение имеет простота схемы применения НПОАК, в том числе отсутствие необходимости в мониторировании МНО и титровании дозы препаратов, низкий риск взаимодействия с другими лекарственными средствами, возможность приема один раз в день (ривароксабан). Антиагреганты не могут служить альтернативой НПОАК у пациентов старческого возраста с неклапанной ФП, так как аспирин значительно уступает им по эффективности и не отличается по безопасности. При выборе НПОАК следует учитывать, что прямые сравнительные исследования этих препаратов не проводились. Соответственно, делать какие-то выводы по поводу преимуществ или недостатков того или иного препарата достаточно сложно. По данным некоторых регистров, российские пациенты с ФП были похожи на больных, включенных в исследование ROCKET-AF, поэтому можно предположить, что результаты исследования ривароксабана будут более воспроизводимыми в российской популяции пациентов с ФП.

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. Circulation 2014;129:837–47.
2. Colilla S, Crow A, PetkunW, et al. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. Am J Cardiol 2013;112:1142–7.
3. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J 2016;37(38):2893-962.
4. Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П. и др. Национальные рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий. 2012.
5. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet 2014;383:955–62.
6. Haim M, Hoshen M, Reges O, et al. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. J Am Heart Assoc 2015;4:e001486.
7. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. Clin Epidemiol 2014;6:213–20.
8. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. Eur Heart J 2012;33:1500–10.
9. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: a report from the Swedish atrial fibrillation cohort study. Circulation. 2012;125(19):2298-307.
10. Lip GYH, Laroche C, Popescu MI, et al. Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by European cardiologists: one year follow-up of the EUROobservational Research Programme – Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot Registry). Eur Heart J 2014;35:3365-76.
11. Graves KG, May HT, Jacobs V, et al. Atrial fibrillation incrementally increases dementia risk across all $CHADS_2$ and CHA_2DS_2VASc strata in patients receiving long-term warfarin. Am Heart J 2017;188:93-98.
12. Viscogliosi G, Ettorre E, Chiriac IM. Dementia correlates with anticoagulation underuse in older patients with atrial fibrillation. Arch Gerontol Geriatr 2017 72:108-12.
13. Bahri O, Roca F, Lechani T, et al. Underuse of oral anticoagulation for individuals with atrial fibrillation in a nursing home setting in France: comparisons of resident characteristics and physician attitude. J Am Geriatr Soc 2015;63(1):71-6.
14. Camm AJ, Amarenco P, Haas S, et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. Eur Heart J 2016;37(14):1145-53.
15. Di Minno A, Frigerio B, Spadarella G, et al. Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. Blood Rev 2017;31(4):193-203.
16. Pokorney SD, Simon DN, Thomas L, et al. Patients' time in therapeutic range on warfarin among US patients with atrial fibrillation: Results from ORBIT-AF registry. Am Heart J 2015;170(1):141-8.
17. Ng KH, Shestakovska O, Connolly SJ, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with aspirin in the elderly: a subgroup analysis from the AVERROES trial. Age Ageing 2016;45(1):77-83.
18. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. Lancet 2006;

367:1903-12.
19. Shah R, Hellkamp AS, Berkowitz SD, et al. Rivaroxaban vs. warfarin with concomitant aspirin use in patients with atrial fibrillation: findings from the ROCKET AF trial. Europ Heart J 2015;36(Abstract Supplement), 345.
20. De Caterina R, Ammentorp B, Darius H, et al; PREFER in AF Registry Investigators. Frequent and possibly inappropriate use of combination therapy with an oral anticoagulant and antiplatelet agents in patients with atrial fibrillation in Europe. Heart 2014;100(20):1625-35.
21. Lamberts M, Gislason GH, Lip GY, et al. Antiplatelet therapy for stable coronary artery disease in atrial fibrillation patients taking an oral anticoagulant: a nationwide cohort study. Circulation 2014;129(15):1577-85.
22. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 201;364(9):806-17.
23. Mahaffey KW, Stevens SR, White HD, et al; ROCKET AF Investigators. Ischaemic cardiac outcomes in patients with atrial fibrillation treated with vitamin K antagonism or factor Xa inhibition: results from the ROCKET AF trial. Eur Heart J 2014;35(4):233-41.
24. Loke YK, Pradhan S, Yeong JK, Kwok CS. Comparative coronary risks of apixaban, rivaroxaban and dabigatran: a meta-analysis and adjusted indirect comparison. Br J Clin Pharmacol 2014;78(4):707-17.
25. Inui TS, Parina R, Chang DC, et al. Mortality after ground-level fall in the elderly patient taking oral anticoagulation for atrial fibrillation/flutter: a long-term analysis of risk versus benefit. J Trauma Acute Care Surg 2014;76(3):642–9.
26. Banerjee A, Clementy N, Haguenoer K, et al. Prior history of falls and risk of outcomes in atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. Am J Med 2014;127:972–8.
27. Mant J, Hobbs R, Fletcher K, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged study, BAFTA): a randomized controlled trial. Lancet. 2007;370:493–503.
28. Perera V, Bajorek BV, Matthews S, Hilmer SN. The impact of frailty on the utilisation of antithrombotic therapy in older patients with atrial fibrillation. Age Ageing. 2009;38:156–62.
29. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. Lancet 1994;343:687–91.
30. Singer DE, Chang Y, Fang MC, et al. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. Ann Intern Med 2009;151(5):297–305.
31. Patti G, Lucerna M, Pecen L, et al. Thromboembolic risk, bleeding outcomes and effect of different antithrombotic strategies in very elderly patients with atrial fibrillation: A sub-analysis from the PREFER in AF (PREvention oF Thromboembolic Events-European Registry in Atrial Fibrillation). J Am Heart Assoc. 2017 Jul 23;6(7). pii: e005657.
32. Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, Lip GY. New oral anticoagulants in elderly adults: evidence from a meta-analysis of randomized trials. J Am Geriatr Soc 2014;62(5):857–64.
33. Lauw MN, Eikelboom JW, Coppens M, et al. Effects of dabigatran according to age in atrial fibrillation. Heart 2017;103(13):1015-23.
34. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. Circulation. 2011;123(21):2363–72.
35. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, et al; ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). Circulation 2014;130(2):138-46.
36. Halvorsen S, Atar D, Yang H, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. Eur Heart J 2014;35(28):1864-72.
37. Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Захарова Н.А., Лукьянов М.М. Новые оральные антикоагулянты: можно ли результаты международных контролируемых исследований с этими препаратами переносить на российских больных? Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2015;5:48-52.
38. Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. Clin Pharmacokinet 2010;49:259–68.
39. Frost C, Wang J, Nepal S, et al. Apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor: single dose safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and food effect in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol 2013;75:476–87.
40. Weinz C, Schwarz T, Kubitza D, et al. Metabolism and excretion of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, in rats, dogs, and humans. Drug Metab Dispos 2009;37:1056–64.
41. Murphy D, McCulloch CE, Lin F, et al. Trends in prevalence of chronic kidney disease in the United States. Ann Intern Med 2016;165(7):473-81.
42. Fordyce CB, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, et al. On-treatment outcomes in patients with worsening renal function with rivaroxaban compared with warfarin: insights from ROCKET AF. Circulation 2016;134(1):37-47.

Oral anticoagulants in the very elderly patients with atrial fibrillation

S.V. Moiseev

The very elderly patients with atrial fibrillation have a significantly higher risk of ischemic stroke compared with younger patients. The risk of bleedings also increases with age but in a lesser extent. Therefore, a net benefit of oral anticoagulants is higher in older adults with atrial fibrillation. Available evidence suggest that new oral anticoagulants (i.e. rivaroxaban, apixaban, dabigatran and edoxaban) that directly inhibit the coagulation factors effectively reduce the risk of thromboembolic complications in patients over 75 years of age with atrial fibrillation and have advantages over warfarin including safety issues, convenience of use, minor drug and food interactions, a wide therapeutic window, and no need for laboratory monitoring.

Keywords. *Atrial fibrillation, new oral anticoagulants, rivaroxaban, dabigatran, apixaban.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (4), 5-14.

ЛЕКЦИИ

Болезнь Стилла у детей и взрослых: новые представления о патогенезе и современные методы лечения

С.В. Моисеев[1,2], П.И. Новиков[1], В.В. Рамеев[2]

[1]Клиника ревматологии, Университетская клиническая больница №3, [2]Кафедра внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва

Болезнь Стилла взрослых и системный ювенильный идиопатический артрит нередко рассматривают как две формы одного заболевания, в развитии которого важную роль играет аутовоспаление. Клинические проявления болезни Стилла взрослых неспецифичны, поэтому диагноз устанавливают методом исключения. Основа лечения болезни Стилла взрослых – глюкокортикостероиды в сочетании с метотрексатом, оказывающим стероидосберегающее действие. При неэффективности стандартной терапии могут быть использованы канакинумаб, блокирующий эффекты ИЛ-1β, и антагонист ИЛ-6 тоцилизумаб, а при суставной форме болезни – ингибиторы фактора некроза опухоли-α.

Ключевые слова. *Болезнь Стилла взрослых, аутовоспаление, ингибиторы интерлейкина-1β, тоцилизумаб.*

Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (4), 15-20.

В 1897 г. английский педиатр Джордж Фредерик Стилл описал 12 детей с особой формой заболевания суставов, сопровождавшегося лихорадкой, периферической лимфаденопатией и увеличением селезенки [1]. За год до выхода этой публикации сходные случаи были описаны у взрослых [2,3], хотя термин “болезнь Стилла взрослых” был предложен только в 1971 г. [4]. Болезнь Стилла, развивающуюся в детском возрасте, считают системным вариантом ювенильного идиопатического (хронического) артрита – неоднородной группы заболеваний неизвестной этиологии, начинающихся в возрасте до 16 лет [5]. По классификации Международной лиги ассоциаций ревматологов (ILAR), другие варианты ювенильного идиопатического артрита включают в себя олигоартрит, серопозитивный и серонегативный полиартрит, псориатический артрит, артрит с энтезитом и недифференцированный артрит [6]. Доля системного ювенильного идиопатического артрита в структуре хронического артрита неясной этиологии у детей составляет 5-10% [7]. Болезнь Стилла взрослых обычно развивается в молодом возрасте и является редким системным заболеванием, распространенность которого составляет от 1 до 34 случаев на 1 млн населения [8]. Системный ювенильный идиопатический артрит и болезнь Стилла взрослых характеризуются не только сходными клиническими проявлениями, но и общими механизмами развития, в частности, важное значение в патогенезе придают аутовоспалению. Соответственно, их часто рассматривают как два варианта одного заболевания. Изучение патогенеза системного ювенильного идиопатического артрита и болезни Стилла взрослых послужило основой для разработки новых подходов к лечению, прежде всего применения антагонистов интерлейкина (ИЛ)-1 и рецепторов ИЛ-6.

Адрес: Москва, 119435, Россолимо, 11/5

Болезнь Стилла как аутовоспалительное заболевание

Концепция аутовоспаления была предложена более 15 лет назад на основе изучения патогенеза некоторых редких наследственных заболеваний, таких как TRAPS-синдром и периодическая болезнь [9]. Аутовоспалительные заболевания, в отличие от аутоиммунных, связаны с генетически детерминированными реакциями иммунитета и воспаления, а не антиген-индуцированными синтезом антител или активацией Т-лимфоцитов [10]. Соответственно, у пациентов с аутовоспалительными заболеваниями не определяются высокие титры аутоантител или антиген-специфические Т-клетки. Ключевую роль в развитии аутовоспали-

тельных заболеваний играют нейтрофилы и макрофаги, а пусковым механизмом нейтрофильного воспаления является образование инфламмасомы (от англ. *inflammation* – воспаление) – макромолекулярного комплекса, в состав которого входят NLRP3 (криопирин) или другие родственные белки, а также вспомогательный белок ASC и прокаспаза-1, превращающаяся в активную каспазу-1. Последняя вызывает активацию ИЛ-1β и ИЛ-18 – мощных провоспалительных цитокинов, которые, в свою очередь, индуцируют выделение других цитокинов, в том числе ИЛ-6, ИЛ-8 и фактора некроза опухоли (ФНО)-α. При моногенных наследственных заболеваниях, таких как криопирин-ассоциированный синдром, причиной неконтролируемой активации инфламмасомы, лежащей в основе аутовоспаления, являются мутации гена, кодирующего синтез NLRP3. Этот белок относится к семейству внутриклеточных NOD-подобных рецепторов, которые распознают молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждением (DAMP; кристаллы мочевой кислоты, митохондриальная ДНК, S100 белки и др.) или патогенами (PAMP; липополисахариды, пептидогликаны, нуклеиновые кислоты бактерий) и инициируют воспалительный ответ. Помимо активации инфламмасомы выделяют и другие механизмы развития аутовоспалительных заболеваний, в том числе активацию NF-κB, изменение конформации белков, участвующих в реакциях врожденного иммунитета, нарушение регуляции комплемента и активацию макрофагов [11].

У пациентов с болезнью Стилла не обнаружены мутации генов, наблюдающиеся при наследственных аутовоспалительных заболеваниях (например, NLRP3, NOD2, MEFV или PSTPIP1), поэтому системный ювенильный идиопатический артрит и болезнь Стилла взрослых относят к полигенным (комплексным) аутовоспалительным заболеваниям. M. Ombrello и соавт. в крупном всегеномном исследовании ассоциаций (*genome-wide association study* – GWAS) установили, что полиморфизм в двух локусах (HLA II класса и HDAC9) генома тесно ассоциируется с развитием системного ювенильного идиопатического артрита [12]. Более того, системный ювенильный идиопатический артрит характеризовался уникальной генетической архитектурой, отличавшей его от других вариантов ювенильного идиопатического артрита. В некоторых популяциях выявлена ассоциация болезни Стилла взрослых с определенными антигенами системы HLA, в том числе HLA-Bw35, HLA-DR4, HLA-B17, HLA-B18, HLA-B35, HLA-DR2 [13-15], а также полиморфизмом генов, кодирующих ИЛ-18 и фактор, ингибирующий миграфию макрофагов [16,17]. Однако результаты генетических исследований оказались неоднозначными, что может объясняться небольшим количеством обследованных пациентов, отсутствием ассоциаций или их неоднородностью в различных этнических группах.

Роль ИЛ-1β в патогенезе болезни Стилла была продемонстрирована V. Pascual и соавт. у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом [18]. Авторы показали, что мононуклеарные клетки периферической крови здоровых доноров после инкубации с сывороткой детей с болезнью Стилла начинают выделять ИЛ-1β в большом количестве и экспрессировать гены врожденного иммунитета. Участие ИЛ-1β в патогенезе болезни Стилла подтверждается и эффективностью антагонистов медиатора при этом заболевании [19,20]. Более того, применение анакинры (рекомбинантного антагониста рецепторов ИЛ-1) у детей с системным ювенильным идиопатическим артритом предупреждало развитие персистирующего поражения суставов [21]. В сыворотке, синовиальной оболочке, лимфатических узлах и печени пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом и болезнью Стилла взрослых определялись высокие концентрации ИЛ-18 – другого провоспалительного цитокина, выделяющегося при образовании инфламмасомы [22-24]. Этот цитокин вызывает секрецию интерферона-γ цитотоксическими CD8+ и естественными киллерными (NK) клетками. Кроме того, у пациентов с болезнью Стилла наблюдали выраженную активацию нейтрофилов и макрофагов, характерную для аутовоспалительных заболеваний. В частности, у пациентов с болезнью Стилла взрослых были повышены уровни маркера активации нейтрофилов CD64 и ИЛ8 (CXCL-8), вызывающего мобилизацию и активацию нейтрофилов [22,25], а также макрофагального колониестимулирующего фактора, макрофагального ингибирующего фактора и интерферона-γ [22,26]. У детей с системным ювенильным идиопатическим артритом выявили увеличение концентраций S100 белков, которые выделяются активными нейтрофилами, а уровни S100A8 и S100A9 тесно коррелировали с активностью заболевания [27]. У пациентов с болезнью Стилла отмечено также повышение концентраций ИЛ-6 [22], который может быть причиной некоторых клинических проявлений и образования острофазных белков в печени, и ФНО-α, хотя уровень последнего не коррелировал с активностью болезни [28].

Необходимо отметить, что многие аспекты патогенеза болезни Стилла до конца не изучены и вызывают много вопросов. Хотя описанные выше изменения профиля цитокинов характерны для аутовоспаления, тем не менее, они неспецифичны и могут наблюдаться при любых воспалительных заболеваниях. Как системный ювенильный идиопатический артрит, так и болезнь Стилла взрослых отличаются от “классических” аутовоспалительных заболеваний не только отсутствием мутаций одного гена, но и клиническими проявлениями, в частности большей длительностью обострений и возможностью деструктивных изменений суставов [8]. Последние сближают болезнь Стилла с аутоиммунными заболеваниями, такими как системная красная волчанка или ревматоидный артрит. Соответственно, аутовоспаление – это важный, но, скорее всего, не единственный механизм развития системного ювенильного идиопатического артрита и болезни Стилла взрослых.

ТАБЛИЦА 1. Классификационные критерии Yamaguchi

Большие критерии	Малые критерии	Критерии исключения
Лихорадка (39°С и более) ⩾1 недели Артралгии или артрит ⩾2 недель Типичная сыпь Лейкоцитоз ⩾10000 в мм^3 и ⩾80% полиморфноядерных лейкоцитов	Боль в горле Периферическая лимфаденопатия Увеличение печени или селезенки Повышение активности аминотрансфераз Отсутствие антинуклеарных антител и ревматоидного фактора	Инфекции Злокачественные опухоли (в основном лимфома) Другие ревматические заболевания, в частности системные васкулиты

Примечание: необходимо наличие по крайней мере 5 критериев, в том числе по крайней мере 2 больших

Клиническая картина и методы диагностики

Болезнь Стилла взрослых обычно развивается в молодом возрасте (от 18 до 35 лет) и примерно с одинаковой частотой встречается у мужчин и женщин, хотя в некоторых исследованиях доля женщин достигала 70% [29,30]. Основные клинические проявления включают в себя высокую лихорадку (60-100% больных), боли в суставах, в основном лучезапястных, коленных и голеностопных (70-100%), и преходящие розовые макулопапулярные высыпания, которые обычно локализуются на проксимальных частях конечностей и туловище и возникают на пике лихорадки, а затем проходят (60-80%) [8]. Повышение температуры тела до 39-40°С обычно предшествует появлению других симптомов, а болезнь Стилла является одной из причин лихорадки неясного генеза (в 3-20% случаев) [31,32]. Первым симптомом болезни Стилла взрослых может быть боль в горле, которую связывают с вирусной инфекцией или асептическим неэкссудативным фарингитом [33]. Реже встречаются миалгии (45%), увеличение лимфатических узлов (50%), спленомегалия (40%), гепатомегалия (30%), плеврит (21%), перикардит (16%), снижение массы тела (27%), боль в животе (18%), преходящие инфильтраты в легких [8]. В анализах крови определяются неспецифические воспалительные изменения, в том числе повышение СОЭ и концентрации С-реактивного белка, нейтрофильный лейкоцитоз, несколько реже – анемия и тромбоцитоз, а также повышение активности аминотрансфераз. Для болезни Стилла взрослых характерны очень высокая сывороточная концентрация ферритина (до 1000 мкг/л и выше) [34] и снижение сывороточного уровня гликозилированного ферритина [35]. Сочетание двух признаков характеризуется высокой специфичностью, но ограниченной чувствительностью в диагностике заболевания.

Общепринятые классификационные критерии болезни Стилла взрослых были предложены M. Yamaguchi и соавт. (табл. 1) [36] и позднее B. Fautrel и соавт. (табл. 2) [37]. Следует учитывать, что специфических критериев диагностики заболевания не существует, поэтому диагноз устанавливают методом исключения. В первую очередь необходимо исключать инфекционные заболевания (микоплазменная пневмония, ВИЧ-инфекция, вирусный гепатит, инфекционный эндокардит и др.), злокачественные опухоли (прежде всего гемобластозы), аутоиммунные (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, системные васкулиты) и аутовоспалительные (периодическая болезнь и др.) заболевания, саркоидоз. Важное диагностическое значение имеют отсутствие лабораторных признаков аутоиммунных заболеваний (антинуклеарных антител, ревматоидного фактора, антител к цитруллинированному пептиду, антител к цитоплазме нейтрофилов и др.) и результаты биопсии костного мозга, лимфатических узлов или других органов и тканей, позволяющие исключить злокачественные новообразования крови и лимфатической системы, а также данные позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F-дезоксиглюкозой (отсутствие опухоли или васкулита с поражением крупных артерий).

Болезнь Стилла взрослых в целом считают относительно доброкачественным заболеванием с благоприятным прогнозом Выделяют три варианта течения заболевания [8]. Примерно у 30% пациентов симптомы проходят в течение нескольких месяцев (в большинстве случае в течение года) и в последующем не рецидивируют. У 30% больных наблюдается рецидивирующее течение, характеризующееся чередованием многочисленных обострений и ремиссий, длительность которых варьируется от нескольких недель до нескольких лет. И, наконец, у 40% пациентов отмечается персистирующее воспаление, которое обычно сопровождается полиартритом. Предлагают также выделять только две формы заболевания – системную и суставную, которые отличаются по иммунологическому профилю и ответу на генно-инженерные биологические препараты [8,38]. Для первой типично наличие ярких клинических симптомов, в том числе высокой лихорадки, артралгий, кожных высыпаний, серозита, повышенных активности печеночных ферментов и уровня ферритина, в то время как второй вариант характеризуется более стертым течением и преобладающим поражением суставов (в том числе с эрозивным артритом). Аутовоспаление, вероятно, играет ключевую роль в развитии системной формы болезни Стилла и имеет меньшее значение в патогенезе суставного варианта.

ТАБЛИЦА 2. Классификационые критерии Fautrel

Большие критерии	Малые критерии
Лихорадка ⩾39°С Артралгии Преходящая эритема Фарингит ⩾80% полиморфноядерных лейкоцитов Гликозилированный ферритин ⩽20%	Макулопапулярная сыпь Лейкоцитоз ⩾10000 в мм^3

Примечание: необходимо наличие по крайней мере 4 больших критериев или 3 больших + 2 малых критериев

Лечение

Лечение болезни Стилла взрослых эмпирическое. Нестероидные противовоспалительные препараты мало эффективны у таких пациентов, поэтому их применение оправдано только во время диагностического обследования. Основой лечения остаются глюкокортикостероиды, которые назначают в дозе 0,5-1 мг/кг/сут в зависимости от активности болезни. В более тяжелых случаях возможно внутривенное введение глюкокортикостероидов в сверхвысоких дозах (пульс-терапия). В целом глюкокортикостероиды эффективны примерно у 2/3 пациентов с болезнью Стилла [8]. Например, в ретроспективном исследовании у 45 больных эффективность монотерапии нестероидными противовоспалительными препаратами составила всего 16%, в то время как частота ответа на лечение глюкокортикостероидами достигла 63%, а у пациентов без хронического артрита – 78% [39]. Пациенты обычно быстро отвечают на лечение препаратами этой группы – в течение от нескольких часов до нескольких дней. Назначение глюкокортикостероидов в более высокой дозе (≥40 мг) позволяло быстрее достичь ремиссии и ассоциировалось со снижением частоты рецидивов [40]. Снижать дозу начинают через 4-6 недель. Учитывая высокую частоту развития стероидорезистентности (>40%) [8], глюкокортикостероиды целесообразно сочетать с иммуносупрессивными препаратами, оказывающими стероидосберегающее действие [41]. С этой целью чаще всего применяют метотрексат. B. Fautrel и соавт. изучали эффективность метотрексата в невысокой дозе (7,5-17,5 мг/нед) у 26 взрослых пациентов со стероидозависимой болезнью Стилла [42]. На лечение ответили 23 (88%) больных, а полной ремиссии удалось достичь в 18 (69%) случаев. Терапия метотрексатом позволила также значительно снизить дозу глюкокортикостероидов или полностью отменить их. Эффективность препарата была сопоставимой у пациентов с системной и суставной формами болезни Стилла взрослых. Сходные данные приводят и другие авторы [39]. В отдельных случаях у пациентов со стероидозависимой формой болезнью Стилла применяли циклоспорин [39,43]. Хотя по эффективности он не уступал метотрексату, тем не менее, последний считают препаратом выбора с учетом лучшей переносимости [8].

В последние годы у пациентов с болезнью Стилла взрослых, не отвечающих на глюкокортикостероиды и метотрексат, при развитии тяжелых осложнений или формировании стероидозависимости применяют различные генно-инженерные биологические препараты, прежде всего антагонисты ИЛ-1 и ИЛ-6, а также ингибиторы ФНО-α. Анакинра – это рекомбинантный антагонист рецепторов ИЛ-1, который используют для лечения криопирин-ассоциированного периодического синдрома и других аутовоспалительных заболеваний [44]. В двух самых крупных сериях наблюдений анакинру в дозе 100 мг/сут подкожно вводили 25 и 28 взрослым пациентам с рефрактерной болезнью Стилла, соответственно [45,46]. В первом исследовании у 84% пациентов симптомы были купированы в течение нескольких дней после начала лечения, а полная клинико-лабораторная ремиссия была достигнута у 80% больных. Практически во всех случаях ответ сохранялся до конца наблюдения, медиана длительности которого составляла 15 мес. Следует отметить, что у 5 пациентов анакинра была отменена из-за неэффективности (у 1), развития рецидива (у 1) или тяжелых кожных реакций (у 3). Эффективность препарата была высокой и во втором исследовании, в которое были включены пациенты со средней длительностью болезни около 9 лет, не ответившие на глюкокортикостероиды и базисные противовоспалительные препараты. Лечение анакинрой оказалось эффективным у всех пациентов и позволило быстро снизить дозу глюкокортикостероидов. У 16 больных, продолжавших терапию в течение в среднем 23 мес, сохранялась полная или частичная ремиссия. В то же время снижение дозы или отмена препарата в половине случаев приводили к развитию рецидива. Эффективность анакинры установлена также у детей с системным ювенильным идиопатическим артритом, а в последних рекомендациях Американской коллегии ревматологов (2013 г.) антагонист рецепторов ИЛ-1 наряду с глюкокортикостероидами рассматривается как один из препаратов первой линии у таких пациентов [47].

Основной недостаток анакинры – короткая длительность действия, которая вынуждает вводить этот препарат подкожно ежедневно. В Российской Федерации он не зарегистрирован. Канакинумаб (зарегистрирован в Российской Федерации под названием Иларис) – это человеческие моноклональные IgG1 антитела к ИЛ-1β, которые связываются с цитокином и блокируют его взаимодействие с рецепторами. В отличие от анакинры, канакинумаб обладает длительным периодом полувыведения (21-28 дней), что позволяет вводить его подкожно каждые 8 недель. Рекомендуемая стартовая доза у взрослых составляет 150 мг, при необходимости ее можно постепенно увеличить до 300 мг (максимальная зарегистрированная доза при системном ювенильном идиопатическом артрите). Эффективность канакинумаба в лечении системного ювенильного идиопатического артрита установлена в двух рандомизированных клинических исследованиях [48]. В первом двойном слепом исследовании сравнивали результаты однократного подкожного введения канакинумаба (4 мг/кг) или плацебо у 84 детей с системным ювенильным идиопатическим артритом. По эффективности, которую оценивали на основании нормализации температуры тела и улучшения на 30% и более по крайней мере 3 из 6 основных проявлений ювенильного идиопатического артрита, антагонист ИЛ-1β достоверно превосходил плацебо. Через 15 дней частота ответа на лечение, сохранявшегося через 29 дней, в основной и контрольной группах составила 84% и 10%, соответственно ($p<0,001$). Во втором исследовании 177 детей с системным идиопатическим артритом получали канакинумаб открытым методом в течение от

14 до 32 недель (медиана – 4 инъекции). Во время открытой фазы 73% больных ответили на лечение (купирование лихорадки и улучшение на 50% и более по крайней мере 3 из 6 проявлений ювенильного артрита), а у 31% – была достигнута ремиссия заболевания. Почти у половины пациентов была снижена доза глюкокортикостероидов в среднем с 0,34 до 0,05 мг/кг, а у трети – они были полностью отменены. После завершения открытой фазы 100 пациентов, ответивших на лечение и снизивших дозу глюкокортикостероидов, были рандомизированы на две группы и продолжили лечение канакинумабом или плацебо. Во время двойной слепой фазы частота обострений в двух группах составила 26% и 75% (снижение относительного риска на 64%), соответственно. Медиана времени до обострения в контрольной группе равнялась 236 дней, в то время как в группе канакинумаба ее определить не удалось, так как доля детей, перенесших обострение системного артрита, была менее 50%. К концу наблюдения ремиссия заболевания была отмечена у 62% больных группы канакинумаба и 34% пациентов группы плацебо. Частота инфекций была выше в группе канакинумаба, однако в целом переносимость препарата была хорошей. На основании результатов двух исследований было одобрено применение канакинумаба для лечения системного ювенильного идиопатического артрита. У взрослых пациентов с болезнью Стилла рандомизированные клинические исследования канакинумаба не проводились, хотя опыт применения препарата у детей позволяет предположить сопоставимую его эффективность, которая подтверждается отдельными наблюдениями [49,50]. P. Efthimiou и соавт. продемонстрировали эффективность канакинумаба у 4 пациентов с болезнью Стилла взрослых, которые оказалась рефрактерными к глюкокортикостероидам, базисным противовоспалительным препаратам и ингибиторам ИЛ-1β короткого действия (анакинре и рилонацепту) [51]. В настоящее время проводится плацебо-контролируемое исследование CONSIDER (NCT02204293), в котором изучается эффективность канакинумаба у пациентов с болезнью Стилла взрослых. В Европейском Союзе применение канакинумаба одобрено для лечения болезни Стилла взрослых.

Интересные данные были недавно получены при анализе ряда генов, экспрессия которых у детей с системным ювенильным идиопатическим артритом менялась под действием канакинумаба [52]. Экспрессия всех генов, которая снижалась после лечения ингибитором ИЛ-1β, была повышена у большинства пациентов с активной болезнью Стилла взрослых. В то же время экспрессия большинства генов, повышавшаяся у детей после применения канакинумаба, была снижена у взрослых. Эти данные еще раз подтверждают, что системный ювенильный идиопатический артрит и болезнь Стилла взрослых следует рассматривать в рамках континуума.

Учитывая роль ИЛ-6 в патогенезе болезни Стилла, еще одним ГИБП, который может быть использован для лечения этого заболевания, считают тоцилизумаб. Опубликовано несколько небольших серий наблюдений (по 11-15 пациентов), которые продемонстрировали эффективность и стероидосберегающее действие тоцилизумаба у пациентов как с суставной, так и системной формами болезни Стилла взрослых [53-55]. Более того, у части пациентов достигнутый эффект сохранялся в течение по крайней мере нескольких месяцев после прекращения лечения тоцилизумабом. Эффективность этого препарата изучалась также в двойном слепом, плацебо-контролируемом, рандомизированном исследовании у 112 детей с системным ювенильным идиопатическим артритом, не ответивших на лечение нестероидными противовоспалительными препаратами и глюкокортикостероидами [56]. Через 12 недель частота ответа на лечение (купирование лихорадки и улучшение на 30% по крайней мере 3 из 6 проявлений ювенильного артрита) составила 85% и 24% в группах тоцилизумаба и плацебо, соответственно ($p<0,001$). Через 52 недели активность уменьшилась по крайней мере на 70% и 90% у 80% и 59% больных, соответственно, а около половины пациентов прекратили прием глюкокортикостероидов. Основными нежелательными эффектами были инфекции, нейтропения и повышение активности аминотрансфераз. Судить о сравнительной эффективности ингибиторов ИЛ-1 и тоцилизумаба сложно. Тем не менее, при отсутствии ответа на канакинумаб пациент может быть переведен на лечение тоцилизумабом и наоборот, учитывая разные механизмы действия этих препаратов. У пациентов с суставной формой болезни Стилла взрослых тоцилизумаб может иметь преимущество перед ингибиторами ИЛ-1 [8].

Эффективность ингибиторов ФНО-α, прежде всего этанерцепта и инфликсимаба, изучалась в нескольких сериях наблюдений. В наиболее крупной из них препараты этой группы применяли у 20 пациентов [57]. При средней длительности наблюдения 13 месяцев полная ремиссия была достигнута у 5 пациентов, а частичная – у 11. Однако к концу наблюдения 11 больных прекратили лечение ингибиторами ФНО-α из-за неэффективности, а 4 – из-за побочных эффектов. Применение ингибиторов ФНО-α возможно у пациентов с суставной формой болезни Стилла взрослых, в то время как у больных с системным вариантом они, скорее всего, уступают по эффективности ингибиторам ИЛ-1 и ИЛ-6.

Заключение

Болезнь Стилла взрослых и системный ювенильный идиопатический артрит, по-видимому, представляют собой две формы одного заболевания, в развитии которого важную роль играет аутовоспаление. У трети пациентов с болезнью Стилла взрослых симптомы проходят в течение нескольких месяцев и в последующем не рецидивируют, однако у двух третей больных наблюдается рецидивирующее течение или развивается хронический полиартрит. Клинические проявления болезни Стилла (прежде всего лихорадка, артралгии и преходящие эритематозные высыпания) неспецифичны, поэто-

му диагноз может быть установлен только после тщательного обследования, позволяющего исключить другие причины имеющихся симптомов. Основа лечения болезни Стилла взрослых – глюкокортикостероиды в сочетании с метотрексатом, оказывающим стероидосберегающее действие. При неэффективности стандартной терапии могут быть использованы канакинумаб, блокирующий эффекты ИЛ-1β, и антагонист ИЛ-6 тоцилизумаб, а при суставной форме болезни – ингибиторы ФНО-α.

1. Still GF. On a form of joint disease in children. Med Chir Trans 1897;80:47–59.
2. Bannatyne GA, Wohlmann AS, Blaxall FR. Rheumatoid arthritis: its clinical history, etiology, and pathology. Lancet 1896;1:1120–5.
3. Chauffard A, Ramon F. Des adénopathies dans le rhumatisme chronique infectieux. Revue de médecine, Paris, 1896;16:345.
4. Bywaters EG. Still's disease in the adult. Ann Rheum Dis 1971;30(2):121-33.
5. Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. Lancet 2011; 377:2138–49.
6. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol 2004;31:390–92.
7. Bruck N, Schnabel A, Hedrich CM. Current understanding of the pathophysiology of systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) and target-directed therapeutic approaches. Clin Immunol 2015;159(1):72-83.
8. Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Iwaz J, Seve P. Adult-onset Still's disease. Autoimmun Rev 2014;13(7):708-22.
9. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. Cell 1999;97(1):133-44.
10. Мухин Н.А., Богданова М.В., Рамеев В.В., Козловская Л.В. Аутовоспалительные заболевания и поражение почек. Терапевтический архив. 2017;89(6):4-20
11. Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, Kastner DL. Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. Annu Rev Immunol 2009;27:621–68.
12. Ombrello MJ, Arthur VL, Remmers EF, et al. Genetic architecture distinguishes systemic juvenile idiopathic arthritis from other forms of juvenile idiopathic arthritis: clinical and therapeutic implications. Ann Rheum Dis 2017;76(5):906-13.
13. Terkeltaub R, Esdaile J, Décary F, et al. HLA-Bw35 and prognosis in adult Still's disease. Arthritis Rheum 1981;12:1469–72.
14. Wouters JM, Reekers P, van de Putte LB. Adult-onset Still's disease. Disease course and HLA associations. Arthritis Rheum 1986;29:415–8.
15. Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, et al. Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. Medicine (Baltimore) 1991;70:118–36.
16. Sugiura T, Kawaguchi Y, Harigai M, et al. Association between adult-onset Still's disease and interleukin-18 gene polymorphisms. Genes Immun 2002;3:394–9.
17. Wang F-F, Huang X-F, Shen N, et al. A genetic role for macrophage migration inhibitory factor (MIF) in adult-onset Still's disease. Arthritis Res Ther 2013;15:R65.
18. Pascual V, Allantaz F, Arce E, et al. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. J Exp Med 2005;201:1479–86.
19. Lequerre T, Quartier P, Rosellini D, et al. Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France. Ann Rheum Dis 2008;67:302–8.
20. Giampietro C, Fautrel B. Anti-interleukin-1 agents in adult onset Still's disease. Int J Inflamm. 2012;2012:317820.
21. Nigrovic PA, Mannion M, Prince FHM, et al. Anakinra as first-line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: report of forty six patients from an international multicenter series. Arthritis Rheum. 2011;63:545–55.
22. Choi J-H, Suh C-H, Lee Y-M, et al. Serum cytokine profiles in patients with adult onset Still's disease. J Rheumatol 2003;30:2422–7.
23. Rooney T, Murphy E, Benito M, et al. Synovial tissue interleukin-18 expression and the response to treatment in patients with inflammatory arthritis. Ann Rheum Dis 2004;63:1393–8.
24. Conigliaro P, Priori R, Bombardieri M, et al. Lymph node IL-18 expression in adult-onset Still's disease. Ann Rheum Dis 2009;68:442–3.
25. Komiya A, Matsui T, Nogi S, et al. Neutrophil CD64 is upregulated in patients with active adult-onset Still's disease. Scand J Rheumatol. 2012;41:156–8.
26. Matsui K, Tsuchida T, Hiroishi K, et al. High serum level of macrophage-colony stimulating factor (M-CSF) in adult-onset Still's disease. Rheumatology 1999; 38:477–8.
27. Frosch M, Ahlmann M, Vogl T, et al. The myeloid-related proteins 8 and 14 complex, a novel ligand of toll-like receptor 4, and interleukin-1beta form a positive feedback mechanism in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum 2009;60:883–91.
28. Hoshino T, Ohta A, Yang D, et al. Elevated serum interleukin 6, interferon-gamma, and tumor necrosis factor-alpha levels in patients with adult Still's disease. J Rheumatol 1998;25:396–8.
29. Cagatay Y, Gul A, Cagatay A, et al. Adult-onset Still's disease. Int J Clin Pract 2009;63:1050–5.
30. Chen P-D, Yu S-L, Chen S,Weng X-H. Retrospective study of 61 patients with adultonset Still's disease admitted with fever of unknown origin in China. Clin Rheumatol 2012;31:175–81.
31. Crispín JC,Martínez-Baños D, Alcocer-Varela J. Adult-onset Still disease as the cause of fever of unknown origin. Medicine (Baltimore) 2005;84:331–7.
32. Zenone T. Fever of unknown origin in adults: evaluation of 144 cases in a nonuniversity hospital. Scand J Infect Dis 2006;38:632–8.
33. Nguyen KH, Weisman MH. Severe sore throat as a presenting symptom of adult onset Still's disease: a case series and review of the literature. J Rheumatol 1997;24:592–7.
34. Ota T, Higashi S, Suzuki H, Eto S. Increased serum ferritin levels in adult Still's disease. Lancet 1987;1:562–3.
35. Fautrel B, Le Moël G, Saint-Marcoux B, Taupin P, Vignes S, Rozenberg S, et al. Diagnostic value of ferritin and glycosylated ferritin in adult onset Still's disease. J Rheumatol 2001;28:322–9.
36. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. J Rheumatol 1992;19:424–30.
37. Fautrel B, Zing E, Golmard J-L, et al. Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset still disease. Medicine (Baltimore) 2002;81:194–200.
38. Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Martinon F, et al. Pathogenesis of adult-onset Still's disease: new insights from the juvenile counterpart. Immunol Res 2015;61(1-2):53-62.
39. Franchini S, Dagna L, Salvo F, et al. Efficacy of traditional and biologic agents in different clinical phenotypes of adult-onset Still's disease. Arthritis Rheum 2010;62:2530–5.
40. Kong X-D, Xu D, ZhangW, et al. Clinical features and prognosis in adult-onset Still's disease: a study of 104 cases. Clin Rheumatol 2010;29:1015–9.
41. Имаметдинова Г.Р., Чичасова Н.В. Болезнь Стилла взрослых: клинические случаи. Современная ревматология 2014;(4):39–42.
42. Fautrel B, Borget C, Rozenberg S, et al. Corticosteroid sparing effect of low dose methotrexate treatment in adult Still's disease. J Rheumatol 1999;26:373–8.
43. Mitamura M, Tada Y, Koarada S, et al. Cyclosporin A treatment for Japanese patients with severe adult-onset Still's disease. Mod Rheumatol 2009;19:57–63.
44. Козловская Л.В., Рамеев В.В., Новиков П.И. и др. Криопирин-ассоциированный периодический синдром. Клин фармакол тер 2016;25(2):82-9.
45. Laskari K, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Efficacy and long-term follow-up of IL-1R inhibitor anakinra in adults with Still's disease: a case-series study. Arthritis Res Ther 2011;13:R91.
46. Giampietro C, Ridene M, Lequerre T, et al. Anakinra in adult-onset Still's disease: long-term treatment in patients resistant to conventional therapy. Arthritis Care Res 2013;65:822–6.
47. Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, et al. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. Arthritis Rheum 2013;65(10):2499-512.
48. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. N Engl J Med 2012;367:2396-406.
49. Kontzias A, Efthimiou P. The use of Canakinumab, a novel IL-1β long-acting inhibitor, in refractory adult-onset Still's disease. Semin Arthritis Rheum 2012;42:201–5.
50. Lo Gullo A, Caruso A, Pipitone N, et al. Canakinumab in a case of adult onset still's disease: efficacy only on systemic manifestations. Joint Bone Spine 2014;81:376-7.
51. Efthumiou P, Petryna O, Mehta B, et al. Successful use of canakinumab in adult-onset Still's disease refractory to short acting IL-1 inhibitors. Ann Rheum Dis 2013;71:291.
52. Nirmala N, Brachat A, Feist E, et al. Gene-expression analysis of adult-onset Still's disease and systemic juvenile idiopathic arthritis is consistent with a continuum of a single disease entity. Ped Rheumatol 2015;13:50.
53. Cipriani P, Ruscitti P, Carubbi F, et al. Tocilizumab for the treatment of adult-onset Still's disease: results from a case series. Clin Rheumatol 2013;33:49–55.
54. Elkayam O, Jiries N, Dranitzki Z, et al. Tocilizumab in adultonset Still's disease: the Israeli experience. J Rheumatol 2014;41(2):244-7.
55. Puéchal X, DeBandt M, Berthelot J-M, et al. Tocilizumab in refractory adult Still's disease. Arthritis Care Res 2011;63:155–9.
56. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. N Engl J Med 2012;367(25):2385-95.
57. Fautrel B, Sibilia J, Mariette X, Combe B. Tumour necrosis factor alpha blocking agents in refractory adult Still's disease: an observational study of 20 cases. Ann Rheum Dis 2005;64:262–6.

Still's disease in children and adults: new insights in the pathogenesis and current treatment

S.V. Moiseev, P.I. Novikov, V.V. Rameev

Current evidence suggest that Still's disease is a continuum that includes pediatric and adult-onset forms. Clinical signs and symptoms of adult-onset Still's disease (AOSD) are nonspecific. Therefore, diagnosis may be established only by ruling out every other possible disease. Corticosteroids and low-dose methotrexate are the mainstay of AOSD treatment. IL-1 and IL-6 inhibitors may be effective in refractory cases.

Keywords. *Adult-onset Still's disease, autoinflammation, IL-1 inhibitors, tocilizumab.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (4), 15-20.

Головокружение в практике амбулаторного врача

Н.В. Вахнина, О.В. Милованова

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО “Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова” Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

В статье обсуждаются основные причины, методы диагностики и лечения головокружения, как одной из наиболее частых жалоб пациентов, предъявляемых врачам на амбулаторном приеме. Приводятся данные проведенных исследований, в которых выделяются основные заболевания, лежащие в основе вестибулопатий. Оценена эффективность препарата Кавинтон® Комфорте в лечении данного симптома, а также сочетанных состояний.

Ключевые слова. *Головокружение, вестибулопатии.*
Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (4), 21-25.

Головокружение – одна из самых частых проблем, с которыми приходится сталкиваться врачам общей практики и неврологам. Причиной головокружения как симптома может быть множество заболеваний, как неврологического, так и кардиологического, отоларингологического, терапевтического, психиатрического ряда. Варьируется и возраст больных, жалующихся на головокружение, однако чаще всего вертиго встречается у людей старшего возраста. У 20-30% населения земли возникали эпизоды головокружения, а среди людей старше 40 лет этот показатель достигает 40% [1,2]. Следует также отметить, что головокружение зачастую служит поводом для экстренной госпитализации.

Рассматривая головокружение, необходимо обратить особое внимание на то, что врачи имеют дело с набором субъективных представлений и ощущений пациента. Поэтому в основе диагностики лежат, прежде всего, тщательный сбор анамнеза и анализ клинических особенностей головокружения. Больным, перенесшим головокружение, часто бывает трудно описать свой приступ. Возможные жалобы включают в себя неустойчивость при ходьбе, ощущение “тяжести в голове”, иллюзию движения, вращения окружающей обстановки, ощущение дурноты, общей слабости, “туман перед глазами”. Необходимо также учитывать сопутствующую симптоматику в виде ощущения шума, звона в ушах, снижения слуха, вегетативных проявлений, в том числе тошноты, рвоты, повышения или снижения артериального давления, потливости. В подавляющем большинстве случаев именно правильно собранный и интерпретированный анамнез позволяет выявить основную причину головокружения [3].

Адрес: Москва, 119435, ул. Россолимо, 11

Классификация головокружения

В связи с различием патоморфологической и клинической картины принято различать системное (истинное, вестибулярное) и несистемное (невестибулярное) головокружение. К первой группе относятся приступы вращательного вертиго, сопровождающиеся ощущением вращения предметов или собственного тела в пространстве и связанные с поражением вестибулярного аппарата. Вестибулярная система представлена периферическим аппаратом, включающим лабиринт и вестибулярный нерв, а также центральным отделом. Соответственно, первый нейрон находится в вестибулярном ганглии (внутренний слуховой проход), а его аксон входит в состав преддверной части преддверно-улиткового нерва. По вестибулярному нерву информация передается соответствующим ядрам ствола мозга (где располагается второй нейрон), которые связаны с другими структурами мозга (глазодвигательными ядрами, мозжечком, спинальными центрами, корой головного мозга). Кровоснабжение осуществляется из вертебро-базилярных артерий. Нарушение передачи информации на любом уровне, влекущее за собой рассогласование работы периферического и центрального анализаторов, ведет к развитию головокружения [4].

Таким образом, в зависимости от пораженного участка можно выделить центральное вестибулярное и периферическое вестибулярное головокружение, общим проявлением которых будет мнимое ощущение вращения, а также дополнительные симптомы – тошнота, рвота, изменение АД. Решающим в дифференциальной диагностике является наличие “слуховых” нарушений, очаговой неврологической симптоматики, продолжительность головокружения, анамнез приступов вертиго, наличие провоцирующих факторов, данные объективного осмотра. При приступе периферического головокружения наиболее отчетливо выделяется вращательный компонент, иногда отмечается снижение слуха, головокружение усиливается при перемене положения тела или головы, часто носит рецидивирующий характер. Центральная вестибулопатия может протекать с менее выраженными вегетативными проявлениями, но в подавляющем большинстве случаев сопровождается другими неврологическими симптомами, такими как гемипарез, гемигипестезия, наруше-

ние глотания, фонации, двоение в глазах, мозжечковая атаксия и т.д. [5,6].

Наиболее часто в клинической практике приходится сталкиваться с периферической вестибулопатией, представленной такими заболеваниями, как доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ), болезнь Меньера, вестибулярный нейронит.

ДППГ представляет собой приступы системного головокружения, возникающие при перемене положения головы в пространстве. Продолжительность головокружения в среднем составляет около 30 с. В основе патоморфологии данного состояния лежит образование мелких частиц отолитовой мембраны, которые циркулируют в полукружных каналах (каналолитиаз) или прилежат к купуле полукружного канала (купулолитиаз) [7]. Головокружение обычно возникает при утреннем подъеме с кровати, поворотах головы, разгибании, сгибании шеи. Приступы могут повторяться в течение дня с различной интенсивностью и не сопровождаются нарушением слуха. Отмечается тошнота, возможна рвота. При фиксации головы в определенном положении симптомы проходят. Диагностически значимыми являются пробы Дикса-Холпайка и Мак-Клюра–Пагнини, которые считаются положительными при выявлении нистагма в определенных положениях головы. Проведение позиционного маневра (Эпли) позволяет естественным путем удалить отолиты из полости полукружных каналов.

Болезнь Меньера начинается обычно в возрасте от 30 до 50 лет, с равной частотой встречается у мужчин и женщин и связана с нарушением резорбции эндолимфы, заполняющей лабиринт внутреннего уха. Увеличение объема жидкости приводит к перерастяжению рейснеровой мембраны и ее разрыву, в результате чего возникают интенсивные приступы головокружения продолжительностью до нескольких часов с выраженными вегетативными проявлениями. Характерно возникновение шума в ушах, а также прогрессирующее снижение слуха. Диагностика основывается на клинической картине заболевания, а также проведении дегидратационных проб и электрокохлеографии [8].

Вестибулярный нейронит является третьей по частоте причиной периферической вестибулопатии. Этиология этого заболевания до сих пор остается неясной. В настоящее время основной причиной считают воспаление вестибулярного нерва вирусной этиологии. Клиническая картина характеризуется интенсивным продолжительным приступом вертиго с вегетативным сопровождением, которое усиливается при перемене положения головы. Иногда развитию головокружения предшествует перенесенное простудное заболевание, непродолжительные кратковременные приступы головокружения. Отмечается наличие спонтанного нистагма. Продолжительность головокружения может достигать нескольких суток. Диагностика основывается на клинической картине, а также отсутствии других очаговых симптомов [9].

К центральным вестибулопатиям относят вестибулярную мигрень, острое нарушение мозгового кровообращения (ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака) в стволе головного мозга, мозжечке, кровоизлияние той же локализации.

В настоящее время патогенез вестибулярной мигрени до конца не изучен. Проявляется она приступами умеренного или выраженного системного головокружения, сопровождающегося мигренозной головной болью. Мигрень-ассоциированное головокружение по современным критериям диагностируют при наличии не менее 5 приступов вестибулярного вертиго длительностью от 5 минут до 72 ч, наличии мигрени в соответствии с критериями международного общества головной боли (один или несколько симптомов, возникающих не менее чем в половине случаев приступов головокружения: мигренозная головная боль; фото- или фонофобия; зрительная аура), а также при отсутствии других заболеваний, объясняющих головокружение [10]

При остром нарушении мозгового кровообращения продолжительность системного вертиго может достигать нескольких суток. Крайне редко инсульт проявляется только головокружением (лишь в 0,7% случаев) [11,12]. Стратегические области в данном случае могут располагаться на уровне узелка мозжечка, в области выхода корешка вестибулярного нерва из ствола мозга. При анализе причин остро развившегося головокружения следует обращать внимание на наличие факторов риска развития инсульта и сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе. Дифференциальная диагностика помимо клинической картины основывается на результатах магнитно-резонансной томографии, позволяющей визуализировать очаг ишемии [13].

К несистемному головокружению относят другие виды субъективных ощущений, которые не связаны с непосредственным поражением вестибулярной системы (возможно за исключением двусторонней вестибулопатии, а также феномена отолитовой дисфункции, возникающей после перенесенного ДППГ) [6]. Условно их можно разделить на три группы. К первой относятся описываемые пациентами предобморочные состояния, связанные с наличием ортостатической гипотензии или гипогликемией. Во вторую группу входят нарушения равновесия, неустойчивость при ходьбе, вызванные неврологическими заболеваниями, при которых происходит нарушение глубокой чувствительности (например, фуникулярный миелоз), нарушения постуральной устойчивости вследствие лейкоареоза и разобщения фронтостриарных и фронтоцеребеллярных нейрональных “кругов” (например, при развитии дисциркуляторной энцефалопатии). К отдельной группе расстройств относят так называемое психогенное головокружение, которое является второй по частоте причиной вертиго у пациентов, обратившихся к неврологу. [14]. Данный вид головокружения может быть непосредственным проявлением психического заболевания или возникать вследствие острого эпизода системной вестибулопатии [15]. Несмотря на отсутствие непосредственно органи-

ческого субстрата возникающей проблемы, выраженность субъективной симптоматики может быть настолько выраженной, что приводит к развитию социально-бытовой дезадаптации. Такое головокружение может продолжаться несколько месяцев и даже год без светлых промежутков, провоцироваться или усиливаться при эмоциональном перенапряжении, депривации сна. Часто отмечаются эмоциональные нарушения, астенические симптомы – чувство тревоги, страха, сниженное настроение, апатия, нарушение ночного сна, изменение аппетита и другие. Особо в этой группе следует выделить постуральную фобическую неустойчивость, которая представляет собой частный случай психогенного головокружения и проявляется изолированным расстройством равновесия (жалоба на головокружение является единственной) [16]. Чаще всего встречается в молодом и среднем возрасте (20-50 лет). У таких пациентов уже с раннего детства наблюдается непереносимость транспорта, аттракционов, качелей. По данным различных исследований вестибулярного анализатора отклонения от нормы отсутствуют. Патогенез данного состояния в настоящее время до конца не изучен. Предполагается несоответствие между афферентными импульсами, получаемыми из окружающей среды, и ожиданиями системы равновесия. Также пациент начинает осознанно брать под контроль программы обеспечения равновесия, которые поддерживаются на рефлекторном уровне, что приводит к возникновению ощущения неустойчивости. Диагностически значимым в данном случае является резкое различие описываемой картины головокружения с данными объективного и инструментального исследования, а также выявление возможных психоэмоциональных нарушений, эпизоды вестибулярного головокружения в анамнезе, наличие типичных ситуаций, провоцирующих или усиливающих приступ, который нередко может сопровождаться чувством страха, нехватки воздуха, сердцебиением.

Также следует отметить, что головокружение могут вызывать различные соматические заболевания (эндокринопатии, нарушения ритма сердца и др.). Головокружение может сопровождать отравления различными веществами, а также нередко является одним из побочных эффектов лекарственных препаратов (противосудорожных, гипотензивных средств, нитратов, диуретиков и др.).

В настоящее время в нашей стране преувеличенное значение как причины вестибулопатии придается таким состояниям, как хроническая ишемия головного мозга, дегенеративно-дистрофические изменения шейного отдела позвоночника, и недооценивается влияние психоэмоциональных расстройств и состояния периферического вестибулярного анализатора [17].

Диагностика головокружения

Помимо тщательного сбора анамнеза и анализа клинической картины при объективном осмотре используются различные диагностические приемы, помогающие в дифференциальной диагностике головокружения. К таковым относятся вестибулярные пробы – Дикса-Холпайка, Мак-Клюра–Пагнини, Хальмаги, Унтербергера, проба с встряхиванием головы, проба Вальсальвы. К инструментальным методам помимо магнитно-резонансной и компьютерной томографии относят видеонистагмографию, стабилографию, электрокохлеографию, а также калорическую пробу. Используются различные тесты и шкалы – шкала оценки головокружения (ШОГ), которая позволяет количественно оценить степень влияния головокружения на повседневную активность пациента и динамику его состояния, шкала субъективной оценки выраженности головокружения, шкала Тинетти, предназначенная для оценки устойчивости и ходьбы. Шкала депрессии Бека, госпитальная шкала оценки тревоги и депрессии, шкала тревоги Спилбергера-Ханина, шкала степени апатии, астении позволяют изучить выраженность эмоциональных нарушений при психогенном головокружении.

Лечение головокружения

Лечение проводится в соответствии с основным заболеванием, вызвавшим головокружение. Принято выделять немедикаментозные и медикаментозные методы. К первым относятся выполнение позиционного маневра (при наличии ДППГ) и вестибулярная гимнастика, которые способствуют реализации системы адаптации и восстановления пораженной функции.

Для уменьшения выраженности остро развившегося вестибулярного головокружения используют препараты различных групп: блокаторы H_1-рецепторов, антихолинергические средства, фенотиазины, бензодиазепины и другие транквилизаторы [18].

В зависимости от основного заболевания могут использоваться специфические препараты, действующие на основные звенья патогенеза вестибулопатий. Так, при болезни Меньера большое значение имеет диета с ограничением потребления соли (до 1-2 г в сутки), прием диуретиков, при вестибулярном нейроните – прием глюкокртикостероидов, при мигрень-ассоциированном головокружении – назначение препаратов, позволяющих предупредить приступы мигрени, в том числе β-адреноблокаторов, трициклических антидепрессантов, противосудорожных средств. Для купирования приступа применяют триптаны.

При различных видах головокружения эффективны препараты, стимулирующие вестибулярную компенсацию. Одним из них является винпоцетин (Кавинтон®), который широко используется в неврологической практике и прекрасно зарекомендовал себя у пациентов с нарушениями равновесия и головокружением. Винпоцетин представляет собой полусинтетический этиловый эфир аповинкаминовой кислоты, производное лекарственного растения барвинка малого. Экспериментальные данные свидетельствуют, что препарат обладает комплексным механизмом действия: он ингибирует фосфодиэстеразу и вызывает расширение сосудов микроциркуляторного русла без эффекта обкрадывания, а

Рис. 1. Причины системного и несистемного головокружения у обследованных пациентов

также увеличивает деформируемость эритроцитов. Кроме того, винпоцетин модифицирует активность ионных каналов, как в нейронах, так и в миоцитах микрососудистой стенки. В результате уменьшается содержание внутриклеточного кальция и, напротив, увеличивается концентрация калия в цитоплазме клеток. Развивается гиперполяризация клеточных мембран, что делает их менее возбудимыми. Нейроны становятся менее чувствительными к повреждающему действию возбуждающих аминокислот, а миоциты – к тканевым медиаторам, вызывающим вазоконстрикцию.

Исследование эффективности Кавинтона® проводилось более чем в 100 клинических исследованиях, в которых участвовали не менее 30000 пациентов в различных странах мира. Винпоцетин используется при различных заболеваниях нервной системы, в том числе в восстановительном периоде ишемического инсульта, при нарушениях памяти и других когнитивных функций, сосудистых заболеваниях глаза, в отоларингологической практике [20]. В настоящее время винпоцетин выпускается в форме диспергируемых таблеток (Кавинтон® Комфорте), применение которых обеспечивает более прогнозируемый терапевтический эффект и способствует повышению приверженности и безопасности терапии у пациентов с различными неврологическими заболеваниями. Прием Кавинтона® Комфорте наиболее предпочтителен у пациентов среднего и старшего возраста, жалующихся на тошноту, при нежелании глотать твердые формы препарата вследствие страха удушья или иных причин, при дисфагии, когнитивных расстройствах, психоэмоциональных нарушениях, психических заболеваниях.

По результатам скриниг-программы определения распространенности головокружений на амбулаторном приеме и схем терапии (“Глобус”) было выявлено, что ежедневно доля пациентов с жалобами на головокружение составляет в среднем 25%. Многим пациентам необоснованно назначают дополнительные исследования, такие как электроэнцефалографию или реоэнцефалографию. Чаще всего пациентам диагностировали дисциркуляторную энцефалопатию. Отмечено, что жалобы на головокружение требуют проведения тщательной дифференциальной диагностики. Назначение Кавинтона® в дозе 30 мг/сут привело к значительному уменьшению выраженности как системного, так и несистемного головокружения, а также шума в ушах, головной боли и астении [20].

Мы оценивали эффективность Кавинтона® Комфорте у 80 пациентов с артериальной гипертонией и хронической ишемией головного мозга/дисциркуляторной энцефалопатией, которые жаловались на головную боль, головокружение, неустойчивость при ходьбе, шум в ушах, снижение памяти, эмоциональные расстройства. Все пациенты получали стандартную медикаментозную терапию, а больным основной группы назначали также Кавинтон® Комфорте в дозе 10 мг три раза в день на 3 мес. Пациентам проводили неврологический и невроортопедический осмотр и нейровестибулярное обследование, а также суточное мониторирование АД, дуплексное сканирование магистральных артерий шеи и головы. Эмоциональное состояние и когнитивный статус, степень социальной дезадаптации, выраженность головокружения и нарушений сна оценивали при помощи стандартных шкал и тестов. На головокружение жаловались 56 (70%) пациентов. В 11 (14%) случаев вертиго носило системный характер, в остальных 45 (86%) оно было несистемным, что соответствует эпидемиологическим данным [21,21]. В структуре системного головокружения преобладали ДППГ, болезнь Меньера, мигрень-ассоциированное головокружение, вестибулярный нейронит (рис. 1), а в структуре несистемного головокружения – психогенное головокружение, а также когнитивные расстройства и цереброваскулярные заболевания (дисциркуляторная энцефалопатия) (рис. 1). Применение Кавинтона® Комфорте привело к статистически значимому уменьшению частоты головокружения по сравнению с контрольной группой (рис. 2). Кроме того, в основной группе улучшились когнитивные показатели, уменьшились эмоциональные и двигательные нарушения, значительно снизилась степень выраженности расстройств астенического круга, интенсивность и частота

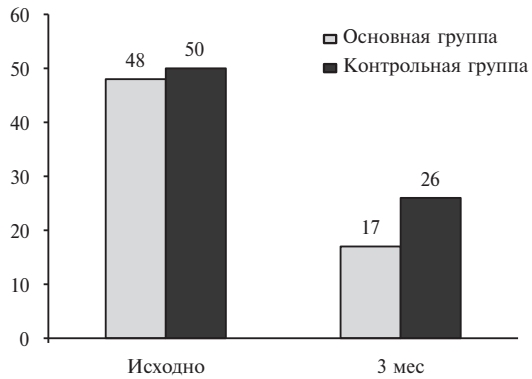


Рис. 2. Динамика головокружения по шкале головокружения (ШОГ-5) (p<0,05 для разницы между группами)

цефалгии. Все пациенты, получавшие Кавинтон®, отметили улучшение качества жизни в среднем на 2,5 балла по субъективной шкале от 1 до 10, а также по данным опросников и шкал MIDAS и ШОГ-5. Нежелательные явления в виде дискомфорта в эпигастральной области, легкой тошноты, усиления головной боли в начале терапии отмечались лишь у 3 (7,5%) пациентов. Все нежелательные явления были легкими, прошли самостоятельно и не потребовали отмены препарата [23].

Современная схема применения винпоцетина предусматривает начало терапии с внутривенных капельных инфузий (4 дня по 5 мл и 3 дня по 10 мл) с дальнейшим пероральным применением по 10 мг 3 раза в день в течение не менее 3 мес или непосредственно с назначения пероральной формы винпоцетина (Кавинтон® Форте, Кавинтон® Комфорте) по 10 мг 3 раза в день в течение не менее 3-х месяцев.

Заключение

Таким образом, головокружение является серьезной социально-значимой проблемой и может быть обусловлено различными состояниями и заболеваниями. Несмотря на высокую распространенность данного симптома, диагностика головокружения представляется одной из самых "нелюбимых" во врачебной практике. Имеет место и недостаточная осведомленность врачей о самых распространенных причинах головокружения и методах диагностики. В практическом плане важное значение имеет диагностика системного головокружения, в основе которого лежат такие состояния, как доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, болезнь Меньера, мигрень-ассоциированное головокружение, вестибулярный нейронит. В случаях несистемного головокружения необходимо учитывать роль психогенных факторов, а также других соматических и неврологических заболеваний. Наиболее важным в дифференциальной диагностике различных причин головокружения является сбор анамнеза. В лечении, помимо методов вестибулярной реабилитации, используется медикаментозная терапия. Одним из эффективных препаратов для лечения различных видов головокружения зарекомендовал себя винпоцетин (Кавинтон®), эффективность которого была не раз доказана в клинических исследованиях у пациентов с головокружением.

1. Neuhauser H, von Brevern M, Radtke A, et al. Epidemiology of vestibular vertigo: a neurootologic survey of the general population. Neurology 2005;65:898–904.
2. Rubin DI, Cheshire WP. Evaluation of "dizziness" in the neurology office. Semin Neurol 2011;31:29–41.
3. Hoffman RM, Einstadter D, Kroenke K. Evaluating dizziness. Am J Med 1999;107:468–78.
4. Baloh RW, Kerber K. Clinical Neurophysiology of the Vestibular System. Oxford University Press, 2011;353—66.
5. Парфенов В.А., Абдулина О.В. Дифференциальная диагностика острого вестибулярного головокружения. Врач 2006;5:60–2
6. О.В. Косивцова, М.В. Замерград Головокружение в неврологической практике (общие вопросы диагностики и лечения). Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика 2012;4(1):48-51.
7. Байбакова Е.В. Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение: диагностика и лечение. РМЖ 2012;27:1370
8. Замерград М.В., Мельников О.А. Болезнь Меньера. Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика 2011;3(1):5-8
9. Замерград М.В. Вестибулярный нейронит. РМЖ 2008;12:1630
10. Lempert T, Olesen J, Furman J, et al. Vestibular migraine: diagnostic criteria. J Vestib Res 2012;22:167–72.
11. Caplan LR. Posterior circulation ischemia: then, now, and tomorrow. The Thomas Willis Lecture. Stroke 2000;31:2011–23.
12. Caplan LR, Wityk RJ, Glass TA, et al. New England Medical Center Posterior Circulation Registry. Ann Neurol 2004;56:389–98.
13. Замерград М.В. "Сосудистое" головокружение. РМЖ 2007;9:769
14. Brandt T, Dieterich M. Vertigo and dizziness: common complains. London: Springer; 2004, 208.
15. Парфенов В.А., Замерград М.В., Мельников ОА. Головокружение: диагностика, лечение, распространенные диагностические ошибки. Москва: МИА; 2011: 190.
16. Антоненко Л.М. Психогенное головокружение. Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика 2016;8(2):50-4.
17. Замерград М.В. Основные проблемы диагностики и лечения вестибулярного головокружения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2010; 2(3):17-21.
18. Замерград М.В. Основные принципы диагностики и лечения головокружения. РМЖ 2007;6:515
19. Толмачева В.А., Парфенов В.А. Причины головокружения у пациентов с артериальной гипертензией и его лечение. Врач 2007;4:49-53.
20. Замерград М.В. Возрастные аспекты головокружений. Неврологический журнал 2014;19(3):21-8.
21. Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Яковлев Е.В. и др. Оценка эффективности винпоцетина (Кавинтона Комфорте) в лечении головокружения у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией по уровню нейротрофического фактора мозга (BDNF) в плазме крови. Клин фармакол тер 2016;25(1): 49-54.
22. Путилина М.В., Баранова О.А. Результаты многоцентровой клинико-эпидемиологической наблюдательной программы "ГЛОБУС" (определение распространенности головокружения и оценка схем терапии на амбулаторном уровне. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2014; 5:33-8.
23. Вахнина Н.В., Милованова О.В. Неврологические расстройства у пациентов с артериальной гипертензией и их коррекция. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2016;8(4):32-7.

Dizziness in the outpatient practice

N.V. Vakhnina, O.V. Milovanova

Dizziness is one of the main complaints in the outpatient practice. The authors review the main causes, diagnosis and treatment of dizziness and present the data on efficacy and safety of vinpocetine in these patients.

Keywords. *Dizziness, vestibulopathies.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (4), 21-25.

Ингибиторы янус-киназ в лечении ревматоидного артрита

П.И. Новиков[1], С.В. Моисеев[1,2]

[1]Клиника ревматологии, Университетская клиническая больница №3, [2]Кафедра внутренних, профессиональных заболеваний и пульмонологии, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва

Ингибиторы янус-киназ (тофацитиниб и др.) оказывают селективное действие на внутриклеточную сигнальную систему JAK/STAT, которая опосредует действие многих цитокинов, участвующих в патогенезе ревматоидного артрита (РА). В отличие от генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), ингибиторы янус-киназ представляют собой низкомолекулярные синтетические средства, предназначенные для приема внутрь, и получили название базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) таргетного действия. Тофацитиниб рекомендуют назначать пациентам с тяжелым и среднетяжелым РА, не отвечающих на метотрексат или другие стандартные БПВП, особенно при наличии неблагоприятных прогностических факторов, таких как высокие СОЭ и концентрация С-реактивного белка, высокий счет опухших суставов, наличие ревматоидного фактора и/или антител к цитруллинированному пептиду, особенно в высоких титрах, ранние эрозии. Монотерапия ингибиторами янус-киназ имела определенные преимущества перед монотерапией ГИБП, хотя в клинической практике следует по возможности избегать монотерапии тофацитинибом и назначать его в комбинации с метотрексатом или другими БПВП (но не ГИБП).

Ключевые слова. *Ревматоидный артрит, ингибиторы* янус-киназ, тофацитиниб.

Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (4), 26-32.

К числу самых крупных достижений в ревматологии в XXI веке можно отнести разработку новой группы лекарственных средств, ингибирующих янус-киназы и получивших название таргетных (от англ. *target* – мишень) базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). Ингибиторы янус-киназ оказывают селективное действие на внутриклеточную сигнальную систему JAK/STAT, включающую в себя янус-киназы и белок-трансдуктор и активатор транскрипции (STAT – *signal transducer and activator of transcription*). JAK – это тирозинкиназы, связанные с рецепторами цитокинов и включающие в себя JAK1, JAK2, JAK3 и тирозинкиназу (TYK) 2. При взаимодействии цитокина с рецептором JAK фосфорилируют STAT молекулы, которые проникают в ядро клеток и индуцируют транскрипцию генов, опосредующих действие соответствующих цитокинов (рис. 1) [1]. Система JAK/STAT используется для передачи внутриклеточных сигналов многими цитокинами, участвующими в патогенезе различных аутоиммунных и воспалительных заболеваний, в том числе ревматоидного артрита (РА), системной красной волчанки, псориаза, воспалительных заболеваний кишечника и др. Соответственно, ингибиторы янус-киназ могут найти применение в лечении не только ревматоидного артрита, но и других заболеваний. В частности, в настоящее время проводятся клинические исследования препаратов этой группы у пациентов с псориазом и воспалительными заболеваниями кишечника.

Избирательное действие на определенные внутриклеточные мишени сближает ингибиторы янус-киназ с генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). Однако в отличие от последних, ингибиторы янус-киназы не являются белками (моноклональными антителами или циркулирующими рецепторами), а представляют собой низкомолекулярные вещества, как и стандартные БПВП, такие как метотрексат или лефлуномид, поэтому их и называют таргетными БПВП. Благодаря низкомолекулярному строению ингибиторы янус-киназ предназначены для приема внутрь и не обладают иммуногенностью, т.е. не вызывают образование нейтрализующих антител, которые могут снижать эффективность ГИБП и ассоциируются с развитием инфузионных реакций. Таким образом, ингибиторы янус-киназы сочетают в себе определенные достоинства как ГИБП, так и стандартных БПВП и одновременно лишены некоторых их недостатков.

Первым ингибитором янус-киназ стал тофацитиниб (Яквинус), который остается единственным препаратом этой группы, зарегистрированным в Российской Федерации для лечения РА [2-4]. Тофацитиниб ингибирует JAK3 и JAK1 и в меньшей степени JAK2 и обладает ограниченной аффинностью к TYK2 [5]. В настоящее время разрабатывается еще целый ряд ингибиторов янус-киназ, в том числе барицитиниб, упадацитиниб, филготиниб, пефицитиниб и децернотиб, что отражает интерес исследователей и производителей к новой группе лекарственных средств.

Когда назначать тофацитиниб пациентам с ревматоидным артритом?

Современная стратегия лечения РА подробно рассматривается в рекомендациях Европейской антиревматической лиги (EULAR), которые были пересмотрены в

Адрес: Москва, 119435, Россолимо, 11/5

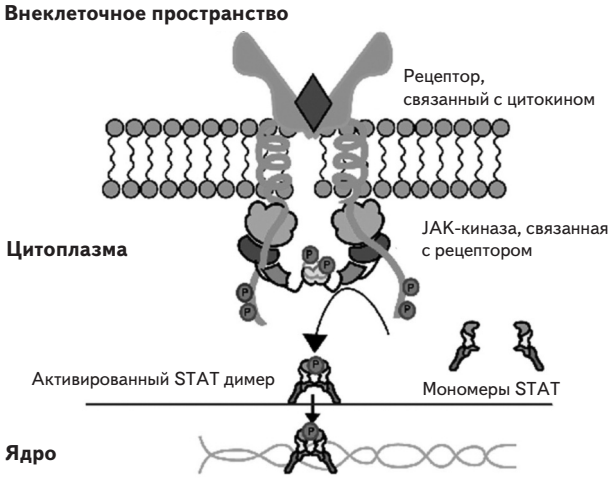


Рис. 1. Сигнальная система JAK–STAT. Связывание цитокина с рецептором вызывает активацию и фосфорилирование JAK и фосфорилирование рецептора, что приводит к димеризации STAT. Активированный STAT димер проникает в ядро и взаимодействует со специфическими сайтами, регулирующими транскрипцию генов, что приводит к изменению функции клетки [1]

2016 году и опубликованы в начале 2017 года [6]. По мнению европейских экспертов, назначение ГИБП или таргетных БПВП обосновано, если первоначальная терапия стандартными БПВП (метотрексат ± глюкокортикостероиды коротким курсом или лефлуномид или сульфасалазин при наличии противопоказаний к применению метотрексата или плохой его переносимости) не позволила достичь цели, т.е. ремиссии или низкой активности РА, и имеются неблагоприятные прогностические факторы. Последние включают в себя следующие:

- умеренная или высокая активность РА;
- высокие СОЭ и концентрация С-реактивного белка;
- высокий счет опухших суставов;
- наличие ревматоидного фактора и/или антител к цитруллинированному пептиду (АЦЦП), особенно в высоких титрах;
- ранние эрозии;
- неэффективность двух стандартных БПВП.

Сложным остается вопрос о том, что делать при недостаточной эффективности монотерапии БПВП в адекватной дозе (например, метотрексат 25-30 мг/нед). Следует ли в этом случае перейти на комбинированную терапию 2-3 стандартными БПВП или лучше добавить ГИБП или ингибитор янус-киназ? В некоторых исследованиях была показана более высокая эффективность комбинированной терапии стандартными БПВП по сравнению с монотерапией и ее сопоставимая эффективность с терапией ГИБП [7-9]. Однако преимущество комбинированной терапии стандартными БПВП перед монотерапией было установлено не во всех исследованиях [10,11]. Более того, имеются и другие доводы против комбинированной терапии стандартными БПВП, которые включают в себя недостатки дизайна некоторых исследований, продемонстрировавших ее более высокую эффективность, увеличение риска токсических эффектов, более высокую частоту ответа на комбинированную терапию ГИБП и стандартными БПВП [7]. Тем не менее, в рекомендациях EULAR не исключается возможность комбинированной терапии стандартными БПВП, особенно если она предусмотрена национальными рекомендациями. При выборе тактики ведения пациента следует учитывать и доступность ГИБП и ингибиторов янус-киназ. С другой стороны, применение как ГИБП, так и таргетных БПВП уже на первом этапе лечения РА необосновано, хотя эта рекомендация может быть в будущем пересмотрена, если будет доказано преимущество индукционной терапии, предполагающей последующую отмену ГИБП и продолжение терапии стандартным БПВП.

Важную роль в лечении РА играют глюкокортикостероиды, которые сегодня рекомендуют назначать коротким курсом и полностью отменять, когда будет достигнут максимальный эффект стандартных БПВП. Следует отметить, что невозможность отмены глюкокортикостероидов в течение 3 мес (не более 6 мес) необходимо считать критерием неэффективности выбранной стратегии лечения и основанием для перехода на следующую ступень терапии. Соответственно, длительный прием глюкокортикостероидов, даже в низких дозах (5-7,5 мг/сут), сегодня не рекомендуется [7]. В отличие от стандартных БПВП, тофацитиниб и ГИБП оказывают быстрое действие, поэтому сочетать их с глюкокортикостероидами не имеет смысла. Более того, такая комбинация может ассоциироваться с увеличением риска инфекционных осложнений.

В рекомендациях EULAR указано, что при выборе между ГИБП и тофацитинибом в клинической практике предпочтение обычно отдается первым, что отражает несколько меньший опыт изучения ингибиторов янус-киназ в обычной клинической практике, в частности в длительных регистрах, особенно по сравнению с ингибиторами фактора некроза опухоли (ФНО)-α. Однако в последние годы опубликованы данные, которые позволяют судить не только о сравнительной эффективности и безопасности тофацитиниба и ГИБП, но и результатах длительной терапии ингибитором янус-киназ. J. Wollenhaupt и соавт. проанализировали результаты двух длительных открытых исследований, в которые включали пациентов, принимавших участие в контролируемых исследованиях тофацитиниба [12]. В целом 4102 пациента с активным РА получали лечение тофацитинибом в дозах 5 или 10 мг два раза в день в течение 5963 пациенто-лет. Средняя длительность терапии составила 531 день, а максимальная достигла 1844 дней (около 6 лет). Эффективность анализировали через 48 месяцев, т.е. в течение 4 лет. Через 1 месяц частота ответа по АКР20, АКР50 и АКР70 на терапию тофацитинибом в обеих дозах составила 72,5, 48,0 и 27,4%, соответственно, а через 48 месяцев – 74,4, 49,6 и 34,1% (рис. 2). Средний счет DAS через 48 месяцев снизился с

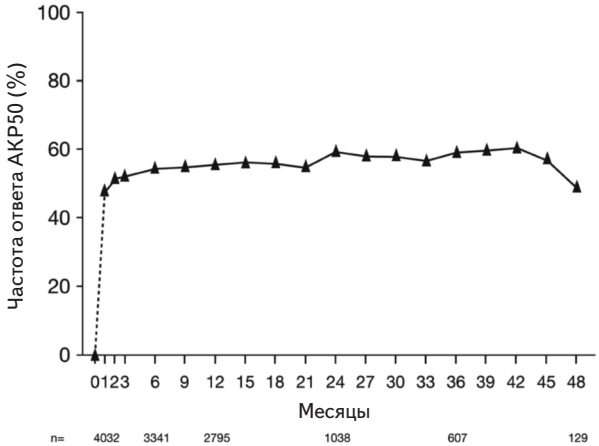


Рис. 2. Частота ответа по критериям АКР50 (%) при длительном лечении тофацитинибом (n=4102) [12]

6,3 до 3,6, а средний счет HAQ – с 1,4 до 0,8. Средняя частота ремиссии РА у пациентов, продолжавших терапию, также оставалась стабильной. Таким образом, результаты этого анализа показали, что эффективность тофацитиниба не снижается в течение 4 лет после начала приема этого препарата.

Недавно были опубликованы результаты рандомизированного, прямого сравнительного исследования ORAL Strategy, в котором у 1146 больных активным РА, не ответивших на метотрексат, были сопоставлены результаты комбинированной терапии тофацитинибом/метотрексатом или адалимумабом/метотрексатом, а также монотерапии тофацитинибом (см. ниже) [13]. Дизайн исследования предполагал подтверждение сопоставимости (*non-inferiority*) различных схем терапии. Доля пациентов, достигших ответа по критериям Американской коллегии ревматологов (АКР 50), через 6 мес составила 46% при лечении тофацитинибом и метотрексатом и 44% при применении адалимумаба и метотрексата. При статистическом анализе была подтверждена сходная эффективность двух схем комбинированной терапии. По безопасности они также существенно не отличались. Результаты этого исследования имеют важное значение, учитывая немногочисленность прямых сравнительных исследований различных базисных препаратов у пациентов с РА.

Высокая эффективность тофацитиниба подтверждается и результатами сетевых мета-анализов, позволяющих сопоставить результаты лечения разными лекарственными средствами при отсутствии прямых сравнительных исследований. E. Bergarth и соавт. провели мета-анализ 45 рандомизированных клинических исследований, в которых изучали ГИБП и ингибиторы янус-киназ у больных РА при недостаточной эффективности стандартных БПВП [14]. Тофацитиниб в дозах 5 и 10 мг два раза в сутки в сочетании с метотрексатом или другими стандартными БПВП по эффективности и безопасности превосходил плацебо + метотрексат и в целом по крайней мере не уступал другим схемам комбинированной терапии. Сходные данные были получены при сетевом мета-анализе исследований, в которых изучалась эффективность лечения тофацитинибом или ГИБП у пациентов с РА, не ответивших на предыдущую терапию биологическими агентами [15].

Таким образом, тофацитиниб по эффективности по крайней мере не уступает ГИБП и может служить альтернативой этим препаратам, особенно в тех случаях, когда пациенты предпочитают парентеральному введению прием противоревматических средств внутрь.

Безопасность длительной терапии тофацитинибом

S. Cohen и соавт. недавно обобщили опыт изучения безопасности тофацитиниба в клинических исследованиях, в том числе длительных [16]. В целом 6194 пациентов получали препарат в течение 19406 пациенто-лет (медиана экспозиции – 3,4 пациенто-года). Максимальная длительность лечения достигала 8,5 лет. Подавляющее большинство пациентов одновременно принимали другие БПВП, а также нестероидные противовоспалительные препараты и/или глюкокортикостероиды, что могло отразиться на результатах оценки безопасности. Основными нежелательными эффектами любых иммуносупрессивных препаратов, которые применяют для лечения РА, являются инфекции, в том числе оппортунистические. Частота серьезных инфекционных осложнений при лечении ГИБП в клинических исследованиях у больных РА составила 3,0-5,5 на 100 пациенто-лет [17] и была сопоставимой с таковой при применении ингибиторов ФНО-α по данным регистров, т.е. в обычной клинической практике (3,2-4,6 на 100 пациенто-лет) [18-20]. Сходные результаты были получены при анализе исследований тофацитиниба, в которых частота серьезных инфекций равнялась 2,7 на 100 пациенто-лет (95% доверительный интервал 2,5-3,0). Частота туберкулеза и других оппортунистических инфекций при лечении тофацитинибом была низкой – 0,2 (95% ДИ 0,1-0,3) и 0,3 (95% ДИ 0,2-0,4) на 100 пациенто-лет, соответственно. Ранее было показано, что лечение тофацитинибом ассоциируется с увеличением риска опоясывающего герпеса по сравнению с плацебо, особенно у людей пожилого возраста и представителей монголоидной расы [21,22], хотя анализ причинно-следственной связи затруднен тем, что РА сам по себе повышает риск герпетической инфекции. По данным мета-анализа, частота опоясывающего герпеса во всех клинических исследованиях тофацитиниба составила в целом 3,9 на 100 пациенто-лет (95% ДИ 3,6-4,2). Однако диссеминированный или распространенный опоясывающий герпес наблюдался только у 8% пациентов с герпетической инфекцией, а частота его (0,3 на 100 пациенто-лет) существенно не отличалась от таковой при лечении ингибиторами ФНО-α и стандартными БПВП [23]. Увеличения риска злокачественных опухолей, сердечно-сосудистых исходов или перфорации желудочно-кишечного тракта при лечении тофацитинибом выявлено не было.

В целом приведенные данные свидетельствуют о том, что при лечении тофацитинибом, как и ГИБП или стандартными БПВП, а также глюкокортикостероидами увеличивается частота инфекционных осложнений, хотя риск развития туберкулеза или других оппортунистических инфекций остается низким. Терапия тофацитинибом, по-видимому, повышает риск развития опоясывающего герпеса, особенно у людей пожилого возраста, однако диссеминированный или распространенный герпес встречается редко. Тофацитиниб не является белком и предназначен для приема внутрь, поэтому при его применении отсутствует угроза развития инъекционных/инфузионных реакций, которые встречаются при введении ГИБП и могут быть причиной их отмены. По данным крупного исследования, проведенного в США, вероятность развития реакций гиперчувствительности была выше всего при введении ритуксимаба, инфликсимаба, абатацепта и тоцилизумаба [24].

Монотерапия ингибиторами янус-киназ при ревматоидном артрите

Монотерапия ГИБП или таргетными БПВП пациентам с РА не рекомендуется [7]. Соответственно, если терапия стандартными БПВП оказывается недостаточно эффективной, то больному РА следует добавить препарат второй линии и продолжить лечение метотрексатом или другим стандартным БПВП. Тем не менее, монотерапия иногда оказывается вынужденной мерой, если пациент не переносит метотрексат или другие стандартные БПВП или имеет противопоказания к их назначению. В рекомендациях EULAR 2016 года указано, что в таких случаях ингибиторы янус-киназ и тоцилизумаб могут иметь преимущество перед другими ГИБП [7]. В 24-месячном рандомизированном исследовании ORAL Start у 958 больных РА, не получавших ранее метотрексат или не принимавших его в терапевтических дозах, была сопоставлена эффективность метотрексата и тофацитиниба [25]. Средняя частота ответа по критериям АКР 70 через 6 месяцев в группах тофацитиниба 5 и 10 мг (25,5% и 37,7%) была достоверно выше, чем в группе метотрексата (12,0%; $p<0,001$ в обоих случаях), а достигнутое преимущество сохранялось в течение 2 лет. Сходные различия были выявлены и при анализе частоты ремиссии и низкой активности РА, которые оценивали с помощью счета DAS28. Оба препарата задерживали прогрессирование деструктивных изменений суставов, однако доля больных, у которых отсутствовало прогрессирование структурных изменений (увеличение общего счета Шарпа $\leqslant 0,5$), при лечении тофацитинибом была достоверно выше (79,9% и 83,7%), чем при применении метотрексата (64,9%). Таким образом, в этом исследовании монотерапия тофацитинибом у больных РА превосходила терапию метотрексатом по клинической эффективности и влиянию на прогрессирование структурных изменений суставов, в то время как в сравнительных клинических исследованиях монотерапия большинством ГИБП, в частности ингибиторами ФНО-α, по эффективности не отличалась от монотерапии метотрексатом [7].

Как указано выше, в исследовании ORAL Strategy была сопоставлена эффективность монотерапии тофацитинибом и комбинированной терапии тофацитинибом или адалимумабом с метотрексатом у больных активным РА, не ответивших на метотрексат [13]. В этом исследовании частота ответа по критериям АКР 50 через 6 мес в группе тофацитиниба была несколько ниже (38%), чем в двух группах пациентов, получавших комбинированную терапию (44-46%), а при статистическом анализе не удалось подтвердить, что монотерапия не уступает лечению двумя препаратами. Следует отметить, что эффективность монотерапии тофацитинибом в исследовании ORAL Strategy фактически была близкой к эффективности комбинированной терапии и сопоставимой с таковой монотерапии тофацитинибом в исследовании ORAL Start. Соответственно, результаты нового исследования свидетельствуют о том, что пациентам с РА, не ответившим на лечение стандартными БПВП, целесообразно проводить комбинированную терапию тофацитинибом и метотрексатом. Такой же тактики лечения необходимо придерживаться и при лечении любыми ГИБП. Тем не менее, монотерапия тофацитинибом возможна, если пациент не переносит метотрексат или имеет противопоказания к его применению. Необходимо также подчеркнуть, что хотя тофацитиниб является низкомолекулярным препаратом, как и стандартные БПВП, тем не менее, опыта его применения в сочетании с ГИБП нет, а подобную комбинацию использовать не следует.

Можно ли отменить тофацитиниб в случае стойкой ремиссии ревматоидного артрита?

Если при лечении ГИБП в комбинации с БПВП достигнута стойкая ремиссия РА, то можно попытаться уменьшить дозу (или увеличить интервал дозирования между инъекциями) или отменить ГИБП [7]. Вероятность сохранения ответа в этом случае зависит от длительности заболевания (она выше у пациентов с ранним РА), “глубины” и длительности ремиссии, наличия лабораторных маркеров РА [26]. Среди сывороточных биомаркеров лучше всего изученным предиктором рецидива РА являются АЦПП. Необходимым условием для модификации дозы ГИБП или таргетного БПВП является отмена глюкокортикостероида. Как указано выше, продолжение приема глюкокортикостероида свидетельствует о недостаточной эффективности выбранной стратегии лечения, поэтому уменьшать ее интенсивность в таком случае не имеет смысла.

Возможность отмены тофацитиниба изучалась только в одном многоцентровом исследовании у 64 пациентов с РА, завершивших участие в рандомизированном клиническом исследовании 3 фазы и длительном исследовании [27]. У всех пациентов перед отменой тофацитиниба определялась низкая активность заболевания. Решение о прекращении приема препарата принимали совместно врач и пациент. Тофацитиниб был отменен у

54 больных. В течение 52 недель у 20 (37%) из них отсутствовали обострения РА. В этой подгруппе исходный титр ревматоидного фактора был ниже, чем у пациентов, у которых после отмены ингибитора янус-киназы развивалось обострение заболевания (40 и 113 ед/мл, соответственно). Возобновление терапии тофацитинибом или назначение ГИБП позволяло восстановить контроль над заболеванием. Таким образом, примерно у трети пациентов с низкой активностью РА (особенно с низким титром ревматоидного фактора) отмена тофацитиниба не сопровождалась развитием обострения РА в течение одного года. Очевидным ограничением этого исследования является небольшое число включенных в него пациентов, хотя нет оснований ожидать, что в более крупных исследованиях будут получены принципиально иные результаты.

Практические аспекты применения тофацитиниба при ревматоидном артрите

Выбор дозы. В клинических исследованиях тофацитиниб изучался в двух дозах – 5 мг и 10 мг два раза в день. Полученные данные подтвердили эффективность и безопасность препарата в дозе 5 мг два раза в день у пациентов со среднетяжелым и тяжелым активным РА, не отвечающих на лечение стандартными БПВП и/или ГИБП, т.е. в качестве препарата второй или третьей линии. Увеличение дозы до 10 мг два раза в день в целом не приводило к значительному улучшению результатов терапии. В связи с этим лечение тофацитинибом рекомендуется проводить в дозе 5 мг два раза в день, хотя в отдельных случаях доза может быть увеличена до 10 мг два раза в день с учетом достигнутого ответа [28].

Снижение дозы тофацитиниба до 5 мг один раз в день рекомендуется при сочетанном применении сильных ингибиторов цитохрома CYP 3A4 (например, кетоназола) и препаратов, являющихся умеренными ингибиторами CYP 3A4 и сильными ингибиторами CYP 2C19 (например, флуконазола), а также у пациентов с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью или умеренным нарушением функции печени. У больных с тяжелым нарушением функции печени тофацитиниб не изучался, поэтому его применение в таких случаях не рекомендуется.

Скрининг перед назначением тофацитиниба. Как и любые другие препараты базисного действия, тофацитиниб оказывает модулирующее действие на иммунную систему, что определяет профиль основных его побочных эффектов. При лечении тофацитинибом были описаны случаи туберкулеза, поэтому перед назначением препарата, как и ГИБП, необходимо исключить латентную или активную туберкулезную инфекцию (рентгенография грудной клетки, туберкулиновая проба). Пациентам с туберкулезом, в том числе латентным, перед лечением тофацитинибом следует провести курс противотуберкулезной терапии.

Из клинических исследований исключали пациентов, инфицированных вирусами гепатита B (HBV) или C (HCV), поэтому судить о возможности реактивации HBV- или HCV-инфекции при лечении тофацитинибом сложно. Тем не менее, многие противоревматические препараты могут усиливать репликацию HBV и HCV. Соответственно, пациентам, инфицированным HBV или HCV, целесообразно назначать препараты, безопасность которых лучше изучена в такой ситуации. Например, применение этанерцепта оказалось безопасным у пациентов с хроническим гепатитом C и ассоциировалось со средним риском (1-10%) реактивации HBV-инфекции у пациентов, у которых определялись HBsAg и антитела к HBcAg или только антитела к HbcAg [29]. У пациентов с латентной HBV-инфекцией предложено проводить профилактику противовирусными средствами (энтекавиром или тенофовиром) во время иммуносупрессивной терапии и в течение 6 месяцев после ее прекращения [30].

Применения тофацитиниба следует избегать у пациентов с хроническими или рецидивирующими инфекциями, особенно опоясывающим герпесом, оппортунистическими инфекциями в анамнезе, а также у больных, посещавших страны или регионы, эндемичные по туберкулезу или микозам. Следует отметить, что эта рекомендация является общей для любых иммуносупрессивных препаратов, а сам по себе повышенный риск инфекционных осложнений у больного среднетяжелым или тяжелым РА не исключает возможность назначения ингибиторов янус-киназ или ГИБП.

Тофацитиниб не рекомендуется назначать пациентам с абсолютным числом нейтрофилов менее 1000 в мкл и/или с концентрацией гемоглобина менее 90 г/л [31].

Наблюдение за пациентами, получающими тофацитиниб. В клинических исследованиях основными нежелательными явлениями при лечении тофацитинибом, встречавшимися чаще, чем в контрольной группе, были инфекции верхних дыхательных путей, головная боль, диарея, назофарингит [31], а основными причинами прекращения лечения – инфекционные осложнения, прежде всего назофарингит, инфекции верхних дыхательных и мочевых путей, опоясывающий герпес [32]. В связи с этим во время терапии тофацитинибом необходимо тщательно контролировать симптомы возможной инфекции, особенно у людей пожилого возраста, у которых выше риск развития инфекционных осложнений при применении иммуносупрессивных препаратов. В случае развития серьезной инфекции необходимо на время отменить тофацитиниб и возобновить лечение только после ее излечения.

Тофацитиниб может вызвать обратимое увеличение сывороточной концентрации креатинина, хотя она обычно остается в пределах нормальных значений, а изменения лабораторного показателя не ассоциировались с развитием острого повреждения почек или прогрессирующим ухудшением почечной функции. Механизм возможного влияния препарата на функцию почек остается неясным. В то же время тофацитиниб не оказывал существенного влияния на функцию печени. В длительных исследованиях увеличение активности

АЛТ более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы отмечалось всего у 1,2% больных. У большинства из них она нормализовалась спонтанно или после отмены исследуемого препарата.

Кроме того, лечение тофацитинибом сопровождалось небольшим увеличением концентрации холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности. Эти изменения отмечались в течение 1-3 месяцев после начала лечения, после чего показатели липидного профиля оставались стабильными. Изменения уровней липидов, скорее всего, не имеют клинического значения. По данным анализа клинических исследований тофацитиниба, частота основных нежелательных сердечно-сосудистых событий и хронической сердечной недостаточности при лечении этим препаратом была очень низкой, сопоставимой с таковой при приеме плацебо и не увеличивалась со временем [33]. Тем не менее, при применении тофацитиниба следует контролировать показатели липидного обмена. При увеличении концентрации холестерина липопротеидов низкой плотности, особенно при наличии других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, необходимо рекомендовать соблюдение более строгой гиполипидемической диеты и обсудить целесообразность назначения статинов.

Применение при беременности. Тофацитиниб не рекомендуется применять во время беременности. В клинических исследованиях у пациентов с РА или псориазом зарегистрировано 46 случаев беременности на фоне монотерапии тофацитинибом (n=33) или комбинированной терапии с метотрексатом (n=13) [34]. В целом исходы беременности у этих пациенток были сходными с таковыми в общей популяции или у женщин с воспалительными заболеваниями, получавших ГИБП. Однако по мнению авторов, полученные данные не позволяют сделать окончательные выводы о безопасности тофацитиниба у беременных женщин.

Вакцинация. Больным РА, получающим ГИБП, рекомендуется вакцинация против пневмококковой инфекции, гриппа и гепатита В, показания к которой определяют с учетом возраста и риска развития соответствующих инфекций. Такой же рекомендации следует придерживаться и при лечении тофацитинибом. K. Winthrop и соавт. в рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании 2 фазы изучили безопасность и иммуногенность живой аттенуированной варицелло-зостерной вакцины у 112 больных РА, которым планировалось назначение тофацитиниба [35]. Пациентам в возрасте ⩾50 лет с активным РА, получавшим метотрексат, проводили иммунизацию, а через 2-3 недели после вакцинации назначали тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки или плацебо. Через 6 недель после вакцинации гуморальный и клеточный иммунитет на вирус ветряной оспы (VZV) был сопоставимым в группах тофацитиниба и плацебо. Серьезные нежелательные явления наблюдались у 3 (5,5%) и 0 больных двух групп, соответственно. У одного пациента, у которого исходно отсутствовал иммунитет против VZV, развилась диссеминированная кожная сыпь через 2 дня после назначения тофацитиниба (через 16 дней после вакцинации), которая прошла после отмены препарата и противовирусной терапии. Таким образом, тофацитиниб не снижал гуморальный и клеточный ответ на иммунизацию вакциной против VZV-инфекции. Вакцинация была безопасной у всех пациентов за исключением одного больного, у которого исходно отсутствовал иммунитет против VZV. Учитывая обнадеживающие результаты этого исследования, можно ожидать проведения более крупного исследования 3 фазы, которое позволит уточнить целесообразность вакцинации и показания к иммунизации живой аттенуированной варицелло-зостерной вакциной перед лечением тофацитинибом.

Заключение

Тофацитиниб, ингибирующий янус-киназы, стал первым представителем таргетных БПВП, которые, как и ГИБП, оказывают избирательное действие на определенные мишени, но одновременно являются низкомолекулярными синтетическими средствами и, соответственно, не обладают иммуногенностью и предназначены для приема внутрь. За последние годы позиции ингибиторов янус-киназы в лечении РА значительно укрепились, что отражено в последних рекомендациях EULAR, опубликованных в 2017 году. По мнению экспертов, ингибиторы янус-киназы могут быть использованы у больных тяжелым и среднетяжелым РА, не отвечающих на метотрексат или другие стандартные БПВП, наравне с ГИБП. Более того, в рекомендациях указано, что у пациентов, которые не переносят стандартные БПВП или имеют противопоказания к их назначению, монотерапия ингибиторами янус-киназ имеет определенные преимущества перед монотерапией ГИБП, хотя в клинической практике следует по возможности избегать монотерапии тофацитинибом и назначать его в комбинации с метотрексатом или другими БПВП (но не ГИБП). Лечение тофацитинибом, как и другими иммуносупрессивными средствами, может сопровождаться развитием инфекций, в том числе туберкулеза и опоясывающего герпеса, симптомы которых необходимо тщательно контролировать во время терапии.

1. Banerjee S, Biehl A, Gadina M, et al. JAK-STAT signaling as a target for inflammatory and autoimmune diseases: current and future prospects. Drugs 2017; 77(5):521-46.
2. Каратеев Д.Е. Новое направление в патогенетической терапии ревматоидного артрита: первый ингибитор Янус-киназ тофацитиниб. Современная ревматология 2014;1:39-44.
3. Насонов Е.Л. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофацитиниб. Научно-практическая ревматология 2014;52(2):209–21.
4. Новиков П.И., Моисеев С.В. Тофацитиниб – первый пероральный ингибитор янус-киназ в лечении ревматоидного артрита. Клин фармакол тер 2015; 24(5):29-37.
5. Ghoreschi K, Jesson MI, Li X, et al. Modulation of innate and adaptive immune responses by tofacitinib (CP-690,550). J Immunol 2011;186(7):4234-43.
6. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann Rheum Dis 2017. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210715.
7. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. N Engl J Med 1996;334:1287–91.
8. O'Dell JR, Mikuls TR, Taylor TH, et al. Therapies for active rheumatoid arthritis

after methotrexate failure. N Engl J Med 2013;369:307–18.
9. van Vollenhoven RF, Geborek P, Forslind K, et al. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. Lancet 2012;379:1712–20.
10. de Jong PH, Hazes JM, Han HK, et al. Randomised comparison of initial triple DMARD therapy with methotrexate monotherapy in combination with low-dose glucocorticoid bridging therapy; 1-year data of the tREACH trial. Ann Rheum Dis 2014;73:1331–9.
11. Verschueren P, De Cock D, Corluy L, et al. Methotrexate in combination with other DMARDs is not superior to methotrexate alone for remission induction with moderate-to-high-dose glucocorticoid bridging in early rheumatoid arthritis after 16 weeks of treatment: the CareRA trial. Ann Rheum Dis 2015;74:27–34.
12. Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee ED, et al. Safety and efficacy of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of rheumatoid arthritis in open-label, long-term extension studies. J Rheumatol 2014;41:837–52.
13. Fleischmann R, Mysler E, Hall S, et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. Lancet 2017;390(10093):457-68.
14. Bergrath E, Gerber RA, Gruben D, et al. Tofacitinib versus biologic treatments in moderate-to-severe rheumatoid arthritis patients who have had an inadequate response to nonbiologic DMARDs: systematic literature review and network meta-analysis. Int J Rheumatol 2017;2017:8417249.
15. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, et al Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis unsuccessfully treated with biologics: a systematic review and network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2017;3: CD012591.
16. Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X, et al. Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials. Ann Rheum Dis 2017;76:1253–62.
17. Strand V, Ahadieh S, French J, et al. Systematic review and meta-analysis of serious infections with tofacitinib and biologic disease-modifying antirheumatic drug treatment in rheumatoid arthritis clinical trials. Arthritis Res Ther 2015;17:362.
18. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Botsios C, et al. Long-term anti-TNF therapy and the risk of serious infections in a cohort of patients with rheumatoid arthritis: comparison of adalimumab, etanercept and infliximab in the GISEA registry. Autoimmun Rev 2012;12:225–9.
19. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, et al. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. Rheumatology (Oxford) 2011;50:124–31.
20. van Dartel SA, Fransen J, Kievit W, et al. Predictors for the 5-year risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumour necrosis factor therapy: a cohort study in the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM) registry. Rheumatology (Oxford) 2013;52:1052–7.
21. Winthrop KL, Yamanaka H, Valdez H, et al. Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2014;66:2675–84.
22. Curtis JR, Xie F, Yun H, et al. Real-world comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2016;75(10):1843-7.
23. Strangfeld A, Listing J, Herzer P, et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. JAMA 2009;301: 737–44.
24. Yun H, Xie F, Beyl RN, et al. The risk of hypersensitivity associated with biologic use among medicare patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2016 Nov 3. [Epub ahead of print].
25. Lee EB, Fleischmann R, Hall S, et al; ORAL Start Investigators. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2014;370(25):2377-86.
26. Schett G, Emery P, Tanaka Y, et al. Tapering biologic and conventional DMARD therapy in rheumatoid arthritis: current evidence and future directions. Ann Rheum Dis 2016;75:1428–37.
27. Kubo S, Yamaoka K, Amano K, et al. Discontinuation of tofacitinib after achieving low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: a multicentre, observational study. Rheumatology (Oxford) 2017;56(8):1293-301.
28. Яквинус®: новые возможности терапии ревматоидного артрита. Современная ревматология 2013;4:101-2.
29. Новиков П.И., Моисеев С.В. Этанерцепт: безопасность при HCV- и HBV-инфекции и латентном туберкулезе, риск бактериальных инфекций и вакцинации (часть 2). Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (2).
30. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. Gastroenterology 2015;148:215-9.
31. Pfizer Inc. XELJANZ (tofacitinib) tablets for oral administration: US prescribing information. 2012. http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=959.
32. Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee ED, et al. Safety and efficacy of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of rheumatoid arthritis in open-label, long-term extension studies. J Rheumatol 2014;41:837–52.
33. Charles-Schoeman C, Wicker P, Gonzalez-Gay MD, et al. Cardiovascular safety findings in patients with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor. Semin Arthritis Rheum 2016;46:261–71.
34. Clowse ME, Feldman SR, Isaacs JD, et al. Pregnancy outcomes in the tofacitinib safety databases for rheumatoid arthritis and psoriasis. Drug Saf 2016;39(8): 755-62.
35. Winthrop KL, Wouters A, Choy E, et al. The safety and immunogenicity of live zoster vaccination in rheumatoid arthritis patients before starting tofacitinib: a randomized phase II trial. Arthritis Rheumatol 2017 Aug 28. doi: 10.1002/art.40187. [Epub ahead of print].

Janus kinase inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis

P.I. Novikov, S.V. Moiseev

Janus kinase inhibitors (i.e. tofacitinib) selectively suppress Janus kinase/signal transduction and activator of transcription (JAK–STAT) signaling pathway that is implicated in the pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA). Inlike biologic agents, JAK inhibitors are oral, nonimmunogenic, small molecules and represent a new family of targeted synthetic disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs). The institution of tofacitinib is recommended in patients with moderately severe to severe RA who do not achieve an adequate response with conventional synthetic DMARDs, particularly in those who have unfavorable prognostic factors (i.e. high ESR and C-reactive protein, high swollen joints count, rheumatoid factor and/or ACCP, early erosions). Monotherapy with JAK-inhibitors had certain advantages over monotherapy with biologic DMARDs. However, in clinical practice is recommended to use tofacitinib in combination with methotrexated or other conventional synthetic DMARDs.

Key words. *Rheumatoid arthritis, JAK-inhibitors, tofacitinib.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (4), 26-32.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Распространенность суррогатных маркеров атеросклероза и артериальной ригидности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертонией

Е.А. Троицкая, Е.С. Старостина, Ж.Д. Кобалава

Кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики
Медицинского института ФГАОУ ВО "Российский университет дружбы народов"

Цель. Изучить частоту суррогатных маркеров атеросклероза и артериальной ригидности у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа и артериальной гипертонией (АГ).

Материал и методы. У 80 пациентов с АГ и СД (30% мужчин, средний возраст 62,3±11,8 лет), получавших комбинированную антигипертензивную терапию, измеряли параметры центральной пульсовой волны методом аппланационной тонометрии. Градиент жесткости рассчитывали как отношение каротидно-феморальной и каротидно-радиальной скорости распространения пульсовой волны (СРПВкф/ СРПВкр). Значения ⩾1 расценивали как его утрату. Состояние периферических артерий и сосудистый возраст оценивали при измерении лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) и сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (СЛСИ) на аппарате VaSera VS-1500. ЛПИ <0,9 трактовали как маркер субклинического атеросклероза, ЛПИ >1,3 – как маркер несжимаемых артерий. Повышением СЛСИ считали показатель ⩾9,0.

Результаты. Повышение СЛСИ⩾9,0 выявили у 48% пациентов, снижение ЛПИ<0,9 – у 14%, увеличение ЛПИ>1,3 – у 2,5%. Возраст сосудов превышал биологический на 5-20 лет в 15% случаев. Пациенты с повышенным СЛСИ были старше и характеризовались более высокими сосудистым возрастом и СРПВкф и более выраженной утратой градиента жесткости. Определялись корреляции между СЛСИ и возрастом (r=0,49), сосудистым возрастом (r=0,90), СРПВкф (r=0,36), давлением прироста (r=0,35), микроальбуминурией (r=-0,40), уровнем общего холестерина (r=-0,28), курением (r=-0,27), градиентом жесткости (r=-0,4) и амплификацией пульсового давления (r=-0,33). Предиктором повышения СЛСИ⩾9 был возраст (β=0,75, p=0,006). Снижение ЛПИ <0,9 ассоциировалось с более высокой частотой курения и инсулинотерапии, большей длительностью СД, более высокими уровнем креатинина и градиентом жесткости. Достоверных предикторов повышения ЛПИ не выявлено.

Заключение. У пациентов с СД 2 типа и артериальной гипертонией установлена высокая частота повышения СЛСИ – нового маркера артериальной ригидности и показана ассоциация параметров артериальной ригидности и субклинического атеросклероза с утратой градиента жесткости между аортой и плечевыми артериями.

Ключевые слова. *Артериальная гипертония, сахарный диабет, градиент жесткости, сердечно-лодыжечно-сосудистый индекс, лодыжечно-плечевой индекс, скорость распространения пульсовой волны.*

Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (4), 34-38.

Адрес: 117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61, ГКБ №64

Распространенность сахарного диабета (СД) в мире сегодня достигла эпидемического уровня [1,2]. Количество больных СД в 2010 г. составило более 3,1 млн человек в России и 371 млн – в мире, а к 2020 г. ожидается увеличение числа больных до 552 млн [2,3]. Риск развития ишемической болезни сердца (ИБС), цереброваскулярной болезни и заболевания периферических артерий у пациентов с СД 2 типа в 2-4 раза выше, чем в общей популяции, а их прогноз значительно хуже. Продолжительность жизни пациентов с СД на 12-14 лет меньше, чем в общей популяции [4-7]. До 75-80% пациентов с СД умирают от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Очевидно, что без эффективных программ профилактики и контроля диабета заболеваемость будет неуклонно расти [8,9]. Докли-

ническое выявление поражения сосудистого русла и своевременный контроль факторов риска являются главными стратегиями профилактики смертности и развития осложнений СД [4,10-12].

В основе патогенеза ССЗ при СД лежит ускоренное старение сердечно-сосудистого русла. В последнее время значительно увеличился интерес к проблемам сосудистого старения и взаимодействия между макро- и микроциркуляторным руслом. Сосудистое старение вовлекает все слои артериальной стенки и характеризуется развитием атеросклероза и артериосклероза [13-14]. Разработаны различные приборы для измерения центральной гемодинамики и артериальной ригидности, отражающих раннее сосудистое старение [15].

Целью исследования было изучение распространенности суррогатных маркеров атеросклероза и артериальной ригидности и их предикторов в популяции пациентов с СД 2 типа и артериальной гипертонией (АГ), получающих стабильную антигипертензивную и сахароснижающую терапию.

Материал и методы

В исследование были включены 80 пациентов с СД 2 типа, диагностированным на основании стандартных критериев [16], и АГ, которая не контролировалась комбинированной терапией. Пятьдесят (62,5%) пациентов получали статины. Не включали пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесенными инсультом или инфарктом миокарда, хронической сердечной недостаточностью III-IV функционального класса (NYHA), клиническими проявлениями заболевания периферических артерий. Функцию почек оценивали на основании уровня креатинина и скорости клубочковой фильтрации, которую рассчитывали по формуле CKD-EPI [17]. Нарушения липидного обмена оценивали на основании рекомендаций Российского кардиологического общества 2012 г. [18].

Для измерения клинического АД использовался валидированный, автоматический осциллометрический прибор. АД и частоту сердечных сокращений (ЧСС) измеряли с 8.00 до 09.00 до очередного приема антигипертензивных препаратов. Состояние периферических артерий оценивали на аппарате VaSera VS-1500 Fukuda Denshi (Япония) путем измерения систолического АД при допплерографии плечевой, заднеберцовой артерий и тыльной артерии стопы с автоматической регистрацией сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (СЛСИ) и лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ). СЛСИ – принципиально новый стандарт оценки истинной жесткости артерий, который базируется на теории Kozaburo. Новизна этого метода заключается в измерении специфической жесткости артериальной стенки независимо от АД [19]. Учитывая исследование аорты на всем протяжении, включая центральные отделы, показатель ассоциируется с наличием и тяжестью коронарного атеросклероза и может выступать в качестве его предиктора. Чем выше СЛСИ, тем большую жесткость имеет артериальная стенка. СЛСИ валидирован относительно “золотого стандарта” измерения артериальной ригидности – скорости распространения пульсовой волны [20]. Метод позволяет одновременно регистрировать АД и его баланс в бассейнах верхних и нижних конечностей, что создает возможности для диагностики субклинического артерио- и атеросклероза. Доказана диагностическая значимость СЛСИ для оценки атеросклероза [21-22]. В норме значение этого показателя составляет <8,0. Признаком возможного атеросклероза считают увеличение СЛСИ>9 [22].

ЛПИ измеряли осциллометрическим способом на аппарате VaSera VS-1500 Fukuda Denshi (Япония) после 10-минутного пребывания пациента в горизонтальном положении. Нормальными считали значения ЛПИ 0,9-1,3. Снижение ЛПИ <0,9 трактовали как маркер субклинического атеросклероза, а его увеличение >1,3 – как признак несжимаемых артерий. Сосудистый возраст рассчитывали автоматически на том же приборе. Параметры артериальной ригидности измеряли на аппарате SphygmoCor AtCor (Австралия). Оценивали каротидно-феморальную и каротидно-радиальную скорость распространения пульсовой волны (СРПВкф и СРПВкр). Градиент артериальной жесткости рассчитывали как отношение СРПВкф/СРПВкр. Утратой градиента жесткости считали отношение СРПВкф/СРПВкр ⩾1 [23].

Статистический анализ. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica (версия 8.0) с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики. При описании параметрических данных значения указаны в виде M±SD, непараметрических – в виде медианы и межквартильного размаха (IQR). Сравнительный анализ проводили с помощью критерия Манна-Уитни, для множественных сравнений использовали однофакторный дисперсионный анализ ANOVA в сочетании с дополнительным тестом Бонферрони; при ненормальном распределении – тест Kruskal-Wallis. Для поиска взаимосвязей между признаками проводили корреляционный анализ Спирмена. Для уточнения предикторов повышения исследуемых параметров использовали многофакторный регрессионный анализ. Различия считали достоверными при $p<0,05$.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Средняя продолжительность АГ составила 10 лет (от 1 до более 20 лет). Все пациенты получали комбинированную антигипертензивную тера-

ТАБЛИЦА 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов (n=80)

Параметры	Значение
Мужчины, n (%)	30 (37,5)
Возраст, лет	62,3±11,8
ИМТ, кг/м^2	28,9±5,6
Курение, n (%)	16 (29,0)
Дислипидемия, n (%)	80 (100)
Окружность талии, см	95,0±21,1
Длительность СД, годы (Me, IQR)	7,6 (1,0;13)
Исходная терапия СД, n (%)	
Пероральные сахароснижающие средства	52 (75,0)
Инсулинотерапия	20 (25,0)
САД/ДАД на плечевой артерии, мм рт. ст.	142,6±25,0/84,7±10,9
САД/ДАД в аорте, мм рт. ст.	126,2±19,8/78,6±12,0
ЧСС в минуту	75,7±8,8
Креатинин, мкмоль/л	93,8±19,5
СКФ$_{CKD-EPI}$, мл/мин/1,73 м^2	64,3±18,7
СКФ$_{CKD-EPI}$<60 мл/мин/1,73 м^2, n (%)	30 (39,0)
Общий холестерин, ммоль/л	5,6±1,9
Холестерин ЛНП, ммоль/л	3,4±1,2
Триглицериды, ммоль/л	1,8±1,05
Глюкоза плазмы, ммоль/л	10,0±5,1
HbA$_{1c}$, %	9,02±2,01
Альбумин/креатинин мочи, мг/г (Me (IQR))	7,3 (4,0;16,4)

Примечание: САД/ДАД – систолическое/диастолическое АД, ИМТ – индекс массы тела, СД – сахарный диабет, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЛНП – липопротеиды низкой плотности, HbA$_{1c}$ – гликозилированный гемоглобин

ТАБЛИЦА 2. Характеристика периферического артериального русла у пациентов с СД 2 типа

Параметры	Медиана	Минимум	Максимум
СЛСИ справа	8,7	4,2	12,6
СЛСИ слева	8,8	4,8	12,5
ЛПИ справа	1,05	0,71	1,62
ЛПИ слева	1,03	0,47	1,45
Сосудистый возраст, лет	72	39	80

ТАБЛИЦА 3. Клиническая характеристика больных в зависимости от величины СЛСИ

Показатели	СЛСИ⩾9,0	СЛСИ<9,0
Возраст, лет	67 (42;89)	60 (32;85)*
Сосудистый возраст, лет	80 (64;80)	60 (39;69)*
САД, мм рт. ст.	140 (90;199)	132,5 (111;210)
ДАД, мм рт. ст.	80 (55;114)	81 (78;120)
ЧСС в минуту	72 (58;88)	72 (56;120)
СРПВкр, м/с	7,75 (5,7;11,5)	7,9 (6,1;10,0)
СРПВкф, м/с	11 (7;18,1)	9,5 (5;13,3)*
Градиент жесткости	1,4 (0,8;2,6)	1,1 (0,7;1,7)*
Креатинин, мкмоль/л	94 (68;157)	87 (52;157)*
$СКФ_{CKD-EPI}$, мл/мин/1,73 м^2	61 (27,2;95)	63 (32;95)
Альбумин/креатинин мочи, мг/г	6,35 (1;80)	10 (2;79)

Примечание: *p<0,05 (критерий Манна-Уитни)

пию, в том числе блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (100%), блокаторами кальциевых каналов (81%) и тиазидными диуретиками (63,6%). Более половины пациентов достигли целевого АД<140/85 мм рт. ст. Инсулинотерапия проводилась у 86,6% пациентов. Целевого HbA_{1c} [16] достигли 18% пациентов.

Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс. Основные параметры состояния периферических артерий представлены в табл. 2. Средние значения СЛСИ и ЛПИ находились в пределах нормы. Повышение СЛСИ>9,0 выявили у 48% пациентов, раннюю утрату градиента жесткости – у 93%. Рассчитанный методом CAVI возраст сосудов превышал биологический в 15% случаев, причем разница с биологическим возрастом составила от 5 до 20 лет.

Пациенты с повышенным СЛСИ были старше и характеризовались более высоким сосудистым возрастом, который превышал биологический у 21% пациентов с нормальным СЛСИ и 67,5% больных с высоким СЛСИ (p=0,008). Кроме того, у пациентов с повышенным СЛСИ отмечены более высокая СРПВкф и более выраженная утрата градиента жесткости (табл. 3). При корреляционном анализе выявлены положительные достоверные ассоциации СЛСИ с возрастом (r=0,49), сосудистым возрастом (r=0,90), СРПВкф (r=0,36), давлением прироста (r=0,35) и отрицательные – с микроальбуминурией (r=-0,40), уровнем общего холестерина (r=-0,28), курением (r=-0,27), градиентом жесткости (r=-0,40) и амплификацией пульсового давления (r=-0,33). Тем не менее, многофакторный регрессионный анализ показал, что предиктором повышения СЛСИ⩾9 был лишь возраст (β=0,75, p=0,006).

Таким образом, СЛСИ – важный ранний клинический маркер раннего сосудистого старения у пациентов с СД 2 типа.

Лодыжечно-плечевой индекс. Распространенность субклинического поражения периферических артерий (ЛПИ<0,9) составила 14%. Ранее показано, что даже высокие нормальные значения ЛПИ могут быть маркером раннего атеросклеротического поражения нижних конечностей [24]. Соответственно, мы разделили пациентов на 3 группы в зависимости от ЛПИ: с нормальным его значением (1,0-1,3) и пограничным (0,90-0,99) и патологическим снижением (<0,9). Кроме того, у 2 (2,5%) пациентов наблюдалось увеличение ЛПИ>1,3 (т.н. “несжимаемые артерии”).

Пациенты с ЛПИ <0,9 по сравнению с группой пациентов с нормальным ЛПИ характеризовались большим процентом курящих, большей длительностью СД, более высокими уровнями креатинина и более низкой $СКФ_{CKD-EPI}$. Более высокая длительность СД в группе пациентов с более низкими значениями ЛПИ согласуется с гипотезой о негативном влиянии конечных продуктов гликирования на состояние сосудистой стенки. Все три группы различались по градиенту жесткости, который увеличивался по мере снижения ЛПИ, достигая наибольшего значения у пациентов с ЛПИ <0,9 (табл. 4). Однако, корреляционный анализ не выявил достоверных взаимосвязей между ЛПИ и градиентом

ТАБЛИЦА 4. Характеристика пациентов в зависимости от ЛПИ

Показатели	ЛПИ 1,0-1,3 (n=56)	ЛПИ 0,9-0,99 (n=13)	ЛПИ <0,9 (n=11)
Мужчины, n (%)	25 (48,2)	8 (30,7)	6 (22,7)
Возраст, лет	62,2±11,5	63,2±14,2	63,8±12,9
Длительность СД, лет	7 (1;12)	10 (3;15)	10,5 (5;18)*
ИМТ, кг/м^2	28,3±5,1	30,4±6,3	29,4±5,5
Сосудистый возраст, лет	68,4±13,1	68,7±7,4	68,0±10,5
САД/ДАД, мм рт. ст,	142±26/84±12	150±22/87±8	133±24/86±10
Креатинин, мкмоль/л	92,1±19,4	88,5±18,0	104±28
СКФ, CKD-EPI, мл/мин/1,73 м^2	67,4±17,4	66,1±17,3	52,9±23,8*
СРПВкр, м/с	8,3±1,4	7,9±1,2	7,8±0,68
СРПВкф, м/с	10,4±3,3	10,5±2,0	9,7±1,7
Градиент жесткости	1,2±0,38	1,3±0,24	1,93±0,2*
Холестерин, ммоль/л	5,1±1,7	5,1±1,3	6,6±1,9*
ХС ЛНП, ммоль/л	3,2±1,1	3,1±0,9	4,7±1,2*
Альбумин/креатинин мочи, мг/г	13 (6,7;22)	11 (4,2;17)	12 (4;44)
Глюкоза натощак, ммоль/л	7,7±2,5	7,67±1,3	8,6±1,9
HbA_{1c}, %	9,1±2,0	9,5±1,7	9,3±2,1

Примечание: *p<0,05 по сравнению с группой пациентов с нормальным ЛПИ (критерий Крускелла-Уоллеса)

жесткости. Определялась достоверная ассоциация ЛПИ с СКФ (r=0,26). При многофакторном регрессионном анализе не обнаружены достоверные предикторы повышения ЛПИ. Одновременное повышение СЛСИ и снижение ЛПИ встречалось у 12,1% пациентов, повышение СЛСИ при нормальном ЛПИ – у 50% и снижение ЛПИ при нормальном СЛСИ – у 15,5%.

Были проанализированы ассоциации ЛПИ с функцией почек у пациентов с СКФ>60 мл/мин/1,73 м^2. У большинства пациентов с нормальным ЛПИ значение СКФ превышало 90 мл/мин/1,73 м^2, в то время как среди пациентов с ЛПИ<0,9 расчетная СКФ была ниже указанного показателя. Различия были недостоверны.

Таким образом, ранняя утрата градиента жесткости между аортой и периферическим руслом у пациентов со снижением ЛПИ свидетельствует о раннем старении сосудистой стенки.

Обсуждение

Пациенты с СД 2 типа характеризуются повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений, что обусловлено ускорением процесса сосудистого старения. Выявление маркеров раннего сосудистого старения у пациентов с СД 2 типа, не имеющих клинических проявлений ССЗ, может изменить подходы к ведению таких больных за счет более ранней интенсификации лечения и воздействия на факторы риска.

Практически у половины обследованных пациентов выявлено повышение СЛСИ, который может служить суррогатным маркером атеросклероза. Пациенты с более высоким СЛСИ характеризуются худшим прогнозом в отношении ССЗ. Важно, что СЛСИ снижается на фоне стойкого поддержания целевых уровней HbA_{1c} и АД, поэтому ориентированная на СЛСИ терапия может улучшить прогноз у больных высокого риска [25-26]. Результаты нашего исследования согласуются с литературными данными [24,27,28].

Раннее сосудистое старение – один из основных механизмов повышения сосудистого риска у пациентов с СД 2 типа. В связи с этим интересным представлялось рассчитать так называемый “сосудистый возраст” и сравнить его с биологическим возрастом пациентов. Повышение сосудистого возраста по сравнению с биологическим (на 5-20 лет) выявлено у 15% больных, причем в большинстве случаев это были пациенты с высоким СЛСИ. По данным мета-анализа 39 исследований, проведенного K. Groenewegen и соавт., в различных группах пациентов без ССЗ разница между реальным и сосудистым возрастом также варьировалась в широком диапазоне от 2 до 26 лет [29]. Повышение СЛСИ ассоциировалось с возрастом, уровнем креатинина и параметрами артериальной ригидности – СРПВ и градиентом жесткости. Выявлены положительные достоверные корреляции СЛСИ с возрастом, сосудистым возрастом и СРПВкф, что согласуется с литературными данными [24,27]. Несмотря на большое количество достоверных ассоциаций с факторами риска и другими параметрами артериальной ригидности, многофакторная регрессионная модель не подтвердила их прогностической ценности, а единственным предиктором СЛСИ был возраст. M. Gomez-Markos и соавт. установили и другие предикторы увеличения СЛСИ (индекс массы тела, СРПВ, индекс прироста), однако результаты исследования G. Tian и соавт. были аналогичными нашим данным [24,27]. Данные ассоциации требуют проверки в более крупных когортах с наличием контрольной группы.

Измерение ЛПИ – это простой неинвазивный скрининговый метод диагностики заболеваний периферических артерий. Эксперты Американской диабетической ассоциации рекомендовали измерять ЛПИ всем пациентам старше 50 лет с СД 2 типа [30]. В нашем исследовании распространенность субклинического поражения периферических артерий (ЛПИ<0,9) составила 14%. Она была выше, чем в исследовании G. Tian и соавт. (5,2%) [27], но совпадает с результатами исследования прогностического значения коронарного кальция и СЛСИ, в котором распространенность ЛПИ <0,9 составила 13,3% [28]. Несжимаемые артерии (ЛПИ >1,3) выявлены лишь у 2 пациентов, что согласуется с результатом аналогичной работы [31]. В некоторых исследованиях было показано, что сердечно-сосудистый риск может отличаться даже при нормальном диапазоне значений ЛПИ. Особое значение имеет так называемая “серая зона” (ЛПИ в диапазоне значений от 0,9 до 0,99 и от 1,0 до 1,09). Установлено, что у таких пациентов увеличивается риск развития стеноза коронарных и сонных артерий и перемежающейся хромоты. Таким образом, даже высокие нормальные значения ЛПИ могут быть маркером раннего атеросклеротического поражения нижних конечностей [24]. В нашей работе пограничный ЛПИ (0,9-0,99) выявлен в 16% случаев. Пациенты с ЛПИ <0,9 по сравнению с группой пациентов с нормальным ЛПИ характеризовались большим процентом курящих, большей длительностью СД, более высокими уровнями креатинина и более низкой $СКФ_{CKD-EPI}$, а также утратой градиента жесткости, свидетельствующей о раннем старении сосудистой стенки. Сходные результаты получены X. Dong и соавт. [32]. Снижение СКФ у всех пациентов с низким ЛПИ может указывать на более раннее развитие хронической болезни почек (ХБП) у пациентов с СД 2 типа и субклиническим атеросклерозом.

Хотя градиент жесткости отличался у пациентов с различными значениями ЛПИ, обращает на себя внимание отсутствие взаимосвязи патологического ЛПИ с утратой градиента жесткости. Следует отметить, что мы выявили утрату градиента жесткости у большинства пациентов (93%), а патологический ЛПИ – лишь у 16,5%. Таким образом, утрата градиента жесткости может отражать более ранние изменения сосудистой стенки (артериосклероз), предшествующие появлению субклинического атеросклероза. Прогностическое значение данного показателя продолжает изучаться.

Ограничением нашего исследования было отсутствие контрольной группы, а также включение в него пациен-

тов, у которых отличалась эффективность антигипертензивной терапии. Однако при сравнении групп пациентов, достигших и не достигших целевого АД, достоверных различий по исследуемым параметрам выявлено не было.

Заключение

У пациентов с АГ и СД 2 типа установлена высокая частота повышения артериальной ригидности при использовании СЛСИ. Выявлены ассоциации повышения СЛСИ ⩾9,0 и снижения ЛПИ <0,9 с ранней утратой градиента жесткости между аортой и плечевыми артериями, что свидетельствует о взаимосвязи субклинического атеросклероза с ускоренным сосудистым старением. Широкая распространенность маркеров субклинического атеросклероза среди пациентов с СД 2 типа свидетельствует о необходимости проведения более тщательного обследования этих больных с целью раннего выявления групп повышенного риска и своевременной интенсификации терапии.

1. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. Diabetes Res Clin Pract 2011;94:311-21.
2. Guariguata L. By the numbers: new estimates from the IDF Diabetes Atlas Update for 2012. Diabetes Res Clin Pract 2012;98:524-5.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет 2016;2:104-112.
4. Калашникова М.Ф., Сунцов Ю.И., Белоусов Д.Ю., Кантемирова М.А. Анализ эпидемиологических показателей сахарного диабета 2 типа среди взрослого населения города Москвы, Сахарный диабет 2014;17(3):5-16.
5. Tuomilehto J, Jakovljevic D. Epidemiology of macrovascular disease and hypertension in diabetes mellitus. In: De Fronso RA et al. (eds). International Textbook of Diabetes Mellitus, 3rd ed. Milan: John Wiley & Sons, 2004: 1345–1370.
6. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. International Diabetes Federation: a consensus on Type 2 diabetes prevention. Diabetic Medicine 2007;24:451–63.
7. Spencer EA, Pirie KL, Stevens RJ. Diabetes and modifiable risk factors for cardiovascular disease: the prospective Million Women Study. Eur J Epidemiol. 2008;23:793–799.
8. Manuel D, Schultz S. Health-related quality of life and health-adjusted life expectancy of people with diabetes mellitus in Ontario, Canada, 1996–1997. Diabetes Care 2004;27:407–14.
9. Демидова Т.Ю Сосудистые осложнения сахарного диабета 2 типа за гранью гликемического контроля. Сахарный диабет 2010;3:111-116.
10. Schramm TK, Gislason GH, Kober L. Diabetes patients requiring glucose-lowering therapy and nondiabetics with a prior myocardial infarction carry the same cardiovascular risk. Circulation 2008;117:1945–54.
11. Грачева С.А., Клефортова И.И., Шамхалова М.Ш., Распространенность сочетанного атеросклеротического поражения сосудов у больных сахарным диабетом. Сахарный диабет 2012;15(1):49-55.
12. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Важность раннего контроля артериального давления у больных сахарным диабетом 2 типа: результаты 6-летнего наблюдения после завершения исследования ADVANCE. Клин фармакол тер 2014;5:11-8.
13. Nilsson PM. Early vascular aging (EVA): consequences and prevention. Vasc Health Risk Manag 2008;4(3): 547–552.
14. Nilsson PM. Vascular age: how can it be determined? What are its clinical applications? Medicographia 2015;37:454-60.
15. Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2016;15(2):4-19.
16. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом Сахарный диабет 2015;18(1S):1-112.
17. https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/GFR_calculator.
18. Кухарчук В.В., Коновалов Г.А., Сусеков А.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза, V пересмотр. Атеросклероз 2012;8(2):63-94.
19. Shirai K, Hiruta N, Song M, et al. Cardio-ankle vascular index as a novel indicator of arterial stiffness: theory, evidence and perspectives. J Atheroscler Thromb 2011;18 (11):924-38.
20. Suzuki K, Ishizuka N. Fundamental study on CAVI: blood-pressure-independent assessment of arterial stiffness. Clin Electronics 2007;76:35–45.
21. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Terentes-Printzios D, et al. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with brachial-ankle elasticity index: a systematic review and meta-analysis. Hypertension 2012;60:556-62.
22. Nakamura K, Tomaru T, Yamamura S, et al. Cardio-ankle vascular index is a candidate predictor of coronary atherosclerosis Circulation 2008;72:598-604.
23. Fortier C, Agharazii M. Arterial stiffness gradient. Pulse 2015;3:159-166.
24. Gomez-Marcos MA, Recio-Rodriguez JI, Patino-Alonso MC, et al. Cardio-ankle vascular index is associated with cardiovascular target organ damage and vascular structure and function in patients with diabetes or metabolic syndrome, LOD-DIABETES study: a case series report. Cardiovasc Diabetol 2015;14:7.
25. Yan B, Zhang Y, Kong A, et al. Borderline ankle–brachial index is associated with increased prevalence of micro- and macrovascular complications in type 2 diabetes: A cross-sectional analysis of 12,772 patients from the Joint Asia Diabetes Evaluation Program. Diab Vasc Dis Res 2015;12(5):334–41.
26. Saiki A, Sato Y, Watanabe Y, et al. The role of a novel arterial stiffness parameter, cardio-ankle vascular index (CAVI), as a surrogate marker for cardiovascular diseases. J Atheroscler Thromb 2016;23(2):155-68.
27. Tian G, Wei W, Zhang W et al. Increasing age associated with elevated cardio-ankle vascular index scores in patients with type 2 diabetes mellitus. J Int Med Res 2013;41(2):435-44.
28. Chung S,Yang CC, Chen CC, et al. Coronary artery calcium score compared with cardio-ankle vascular index in the prediction of cardiovascular events in asymptomatic patients with type 2 diabetes. J Atheroscler Thromb 2015;22:1255-65.
29. Groenewegen KA, den Ruijter HM, Pasterkamp G, et al. Vascular age to determine cardiovascular disease risk: A systematic review of its concepts, definitions, and clinical applications. Eur J Prev Cardiol 2016;23:264-74.
30. Classification and diagnosis of diabetes. Sec. 2. Standards of medical care in diabetes – 2016. Diabetes Care 2016;39(9):1653..
31. Suominen V, Rantanen T, Venermo M, et al. Prevalence and risk factors of PAD among patients with elevated ABI. Eur J Vasc Endovasc Surg 2008;35:709-14.
32. Dong X, Dingting W, Chengfang J, et al. Low ankle-brachial index is associated with early-stage chronic kidney disease in type 2 diabetic patients independent of albuminuria. PLoS One 2014;9(10):e109641.

Prevalence of subclinical damage of peripheral arteries in patients with type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension

E.A. Troitskaya, E.S. Starostina, Zh.D. Kobalava

Aim. To assess the prevalence of the markers of atherosclerosis and arterial stiffness in patients with treated arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus.

Material an methods. We recruited 80 patients with arterial hypertension and type 2 diabetes. Arterial stiffness was evaluated by applanation tonometry. Arterial stiffness gradient was calculated as a ratio between cfPWV/crPWV, and its elevation ⩾1 was considered as arterial stiffness mismatch. Subclinical arterial damage was assessed by ankle-brachial index (ABI) and cardio-ankle vascular index (CAVI). ABI <0.9 was considered as a marker of subclinical atherosclerosis and ABI>1.3 as a marker of non-compressible arteries. CAVI >9,0 was interpreted as elevated stiffness.

Results. Increased CAVI (⩾9.0) and decreased ABI (<0.9) were found in 48% and 14% of patients, respectively. Vascular age exceeded biological age by 5 to 20 years in 15% of patients. Patients with elevated CAVI were older, had higher vascular age, cfPWV and more prominent loss of arterial stiffness gradient. CAVI correlated with age (r=0.49), vascular age (r=0.90), cfPWV (r=0.36), augmentation pressure (r=0.35), albuminuria (r=-0.40), total cholesterol (r=-0.28), smoking (r=-0.27), arterial stiffness gradient (r=-0.40) and PP amplification (r=-0.33). Age was the only significant predictor of CAVI increase (β=0.75, p=0.006). Abnormal ABI was associated with smoking, more frequent treatment with insulin, a longer duration of diabetes, higher serum creatinine and arterial stiffness gradient. There were no significant predictors of ABI increase.

Conclusion. Increased CAVI is highly prevalent in patients with type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension, while impairment of ABI is less frequent. CAVI increase and ABI decrease are associated with arterial stiffness mismatch between aorta and brachial arteries.

Key words. *Arterial hypertension, diabetes, stiffness gradient, cardio-ankle brachial index, pulse wave velocity.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (4), 34-38.

Мультифокальная Диспорт-терапия в периорбитальной зоне

А.Н. Саромыцкая[1], В.В. Атаманов[2]

[1]Центр эстетической медицины "Профессионал", клиника пластической хирургии "АССОЛЬ", Волгоград, Университет Максимилиана - Людвига (Мюнхен, Германия), [2]Отделение пластической и реконструктивной хирургии Новосибирского филиала ФГУ "МНТК Микрохирургия глаза", Новосибирск.

Цель. Валидация двухуровневой анатомо-функциональной классификации параорбитальной области с сегментацией пучков круговой мышцы глаза и оценка эффективности и безопасности мультифокальной Диспорт-терапии периорбитальной области.

Материал и методы. Проспективное, многоцентровое, интервенционное исследование проводили в два этапа. На первом этапе оценивали анатомические особенности строения лица, паттерны мимической активности, наличие и выраженность морщин, волюметрических дефектов периорбитальной области у большой группы мужчин и женщин в возрасте 18-65 лет. На втором этапе изучали эффективность и безопасность абоботулинотоксина типа А, который вводили с применением техники мультифокальной терапии. Показанием к эстетическому лечению было наличие выраженных морщин в области наружного угла глаза (по крайней мере 3 балла по 4-балльной шкале). Для оценки эффективности мультифокальной Диспорт-терапии использовали шкалу общего эстетического улучшения GAIS (Global Aesthetic Improvement Scale) и 4-балльную шкалу оценки степени тяжести морщин наружного угла глаза. Контрольные осмотры проводили на 1, 3, 30-й день и через 3 и 6 мес после инъекции.

Результаты. В исследование были включено 462 пациента, в том числе 362 женщины и 100 мужчин в возрасте от 18 до 65 лет. У 254 (54,9%) пациентов определялся II тип (динамические морщины при улыбке/прищуривании, область формирования статических морщин в проекции динамических), у 115 (24,9%) — III тип (выраженные морщины при зажмуривании), у 93 (20,1%) — I тип (отсутствие мимических морщин при обычном моргании и наличие статических морщин). Из каждой группы было выделено по 36 пациентов (суммарно 108), которым проводились инъекции абоботулинического токсина типа А с целью коррекции морщин наружного угла глаза и инфраорбитальной области. Схема точек коррекции и выбранная доза зависели от наличия морщин в определенных сегментах активности круговой мышцы глаза по классификации Саромыцкой-Атаманова. Во всех трех группах пациентов был отмечен высокий эффект лечения. Средний балл по шкале GAIS у пациентов, получавших Диспорт-терапию, через 3 месяца после инъекции составил 3 балла, а через 6 месяцев — 2 балла. Действие мультифокальной Диспорт-терапии примерно у трети пациентов начиналось уже в первый день после инъекции и достигало максимума через 1 месяц. Средняя продолжительность эффекта ботулинотерапии составила 22-24 недели.

Заключение. Мультифокальная точечная Диспорт-терапия на основе анатомо-функциональной классификации параорбитальной области позволяет выбрать оптимальную технику эстетической коррекции и свести к минимуму риск развития нежелательных явлений.

Ключевые слова. *Абоботулотоксин типа А, мультифокальная терапия, круговая мышца глаза.*

Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (4), 39-44.

Адрес: 400001 Волгоград, ул. Грушевская, 10, Клиника пластической хирургии "Ассоль"

В основе выбора процедуры и метода эстетической коррекции всегда должен лежать анализ индивидуальных анатомических особенностей конкретного пациента. Вариабельность пространственного анатомического расположения различных структур может составлять более 30% [1-3]. В области лица расположено множество сосудов, нервов и других анатомических структур, нарушение целостности которых может привести к неблагоприятным последствиям [4,5]. Повреждение терминальных ветвей сосудистого русла иногда вызывает развитие ишемических осложнений, последствия которых значительно ухудшают повседневную активность пациента и могут послужить причиной отказа от дальнейшего эстетического лечения [5].

Основной особенностью артерий области орбиты является их выраженная пространственная вариабельность и наличие обильной микрососудистой сети. Причем вариабельность пространственного расположения артерий превалирует над пространственной вариабельностью вен [1,2,6]. При анатомическом исследовании (n=100) одной из основных артерий лица (*a. maxilaris*) было отмечено, что направление и тип ветвления верхнечелюстной артерии могут быть представлены тремя основными пространственными вариантами: петли (61%), бифуркация (19%) и прямое расположение (18%). Точка деления основной артерии на ветви также имела различное расположение. Только в 62% случаев она располагалась в области верхней и средней третей задней стенки верхней челюсти [3].

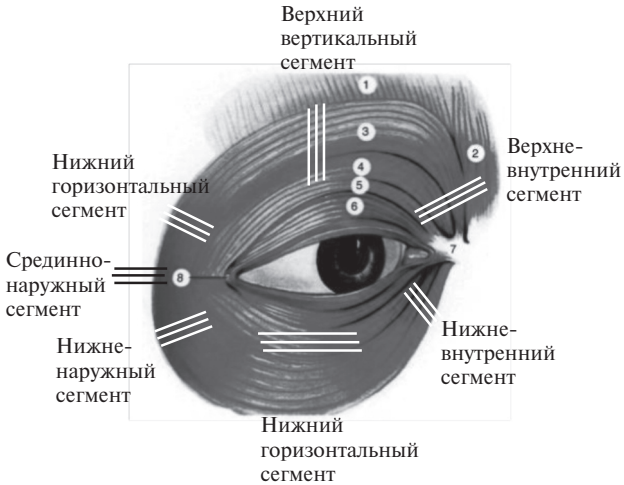


Рис. 1. Строение и сегменты гиперактивности круговой мышцы глаза. 1 - *m. frontalis*; 2 - *m. procerus*, 3 - *pars orbitalis m. orbicularis oculi*, 4 и 5 - пресептальные порции (глубокая и поверхностная) *pars palpebralis m. orbicularis oculi*, 6 - претарзальная порция (поверхностная) *pars palpebralis m. orbicularis oculi*; 7 и 8 - *ligamentum palpebrale mediale et laterale.*

Понимание возможной вариабельности анатомических структур лица позволит выбрать правильную технику и методику эстетической коррекции. Своевременный и глубокий анализ анатомических особенностей лица до проведения процедуры эстетической коррекции является одним из основных способов профилактики осложнений лечебных манипуляций в области лица (эстетические процедуры, хирургическое вмешательство) [5].

Круговая мышца глаза (*m. orbicularis oculi*) – это одна из основных мышц лица. Она выполняет функцию сфинктера глазной щели и участвует в опускании века (рис. 1). Мышечные волокна круговой мышцы глаза имеют концентрическое расположение и плотно прикрепляются к кости (орбитальная кость), медиальному и латеральному углам глаза, хрящам век. Мышца состоит из трех частей – глазничной (*pars orbitalis*), пальпебральной (*pars palpebralis*) и слезной (*pars lacrimalis*). Иннервация мышцы осуществляется за счет VII пары черепно-мозговых нервов (лицевой нерв), а именно его скуловыми и передневисочными ветвями. Кровоснабжение обеспечивается *a. facialis, a. temporalis superficialis, a. infraorbitalis, a. supraorbitalis* [1].

Глазничная часть ленточнообразно располагается вокруг входа в глазницу и начинается от медиальной связки век, лобного отростка верхней челюсти и носовой части лобной кости. Сверху волокна глазничной части граничат с лобной мышцей (*m. frontalis*), снизу – со скуловой мышцей (*m. zygomaticus*) и мышцей, поднимающей верхнюю губу (*m. levator labii superioris*). Сокращение глазничной части круговой мышцы глаза опускает бровь и способствует элевации щечной области, что обеспечивает уменьшение глазничной щели. Глазничная часть мышцы обеспечивает произвольное и непроизвольное смыкание глазничной щели.

Пальпебральная часть располагается непосредственно под кожей верхнего и нижнего век. Она берет начало от медиальной связки глаза, а в области латерального угла ее пучки перекрещиваются. Сокращение пальпебральной части мышцы опускает верхнее веко на 8-10 мм, а нижнее – поднимает на 2-3 мм. Данное движение обеспечивает не только смыкание глазной щели, но и омовение роговицы слезной жидкостью. Скольжение век по глазному яблоку обеспечивается за счет конъюнктивальных листков, увлажненных слезой. Пальпебральная часть круговой мышцы глаза состоит из двух порций – пресептальной и претарзальной. Передняя поверхность хрящевой пластинки – место прикрепления претарзальной части. Претаразальная часть круговой мышцы глаза соединяется с поверхностными волокнами апоневроза мышцы, поднимающей веко, и образует складку века. Пресептальная часть мышцы располагается сверху глазничной перегородки, в некоторых случаях между ними может находиться свободное подкожное пространство. С латеральной стороны пресептальная часть круговой мышцы глаза прикреплена кнутри от края глазницы, позади латеральной комиссуры на 3–4 мм, и образует наружную связку век. Медиально мышца разделяется на поверхностную (переднюю) часть, которая прикрепляется к переднему сегменту внутренней связки век, и на заднюю (глубокую) часть, проникающую в слезный мешок и слезную фасцию. Медиальный отдел претарзальной и пресептальной части разделяется на переднюю и заднюю части. Сокращения мышечных волокон задней части вызывают смыкание век. Сокращение мышечных волокон передней части обеспечивает непроизвольное моргание, это основная функция претарзальной порции круговой мышцы глаза.

Слезная часть представляет собой менее развитую часть круговой мышцы глаза, которая располагается между верхним веком и стенкой глазницы. Слезная часть берет начало от заднего слезного гребня, проходит за слезным мешком и соединяется с задним краем пальпебральной части круговой мышцы глаза. При сокращении слезной части круговой мышцы глаза на заднюю стенку слезного мешка оказывается давление. В итоге происходит выделение слезы из слезного мешка по направлению к носослезному протоку. При замкнутой глазной щели данный процесс приобретает большую выраженность [1,4].

Круговая мышца глаза имеет важное значение в формировании возрастных признаков старения периорбитальной области. В случае плотного прилегания кожи к мышце возможно формирование морщин различной степени выраженности, в случае недостаточного лимфодренажа данной ткани могут появиться пастозность и отек. Если круговая мышца глаза подвергается значительной деформации/атрофии, возможно визуально заметное уменьшение размеров глазной щели. Расслоение волокон круговой мышцы глаза приводит к возникновению грыж, а пастозность ткани играет значительную роль в увеличении размеров грыжи [5].

Многолетний опыт работы в области эстетической медицины позволил авторам выделить определенные анатомические закономерности функционирования периорбитальной области и предложить классификацию (по Саромыцкой-Атаманову), которая объединяет анатомические и функциональные аспекты строения параорбитальной области и составных частей круговой мышцы глаза. Основу классификации составляет анатомо-функциональный анализ аспектов строения параорбитальной области и активности различных сегментов круговой мышцы глаза. Выделяют три основных типа сокращения круговой мышцы глаза и его влияния на формирование морщин:

I тип – отсутствие мимических морщин при обычном моргании и наличие статических морщин. При отсутствии патологии постоянное моргание в основном обеспечивается пальпебральной и претарзальной порциями круговой мышцы глаза. В покое в норме нет мимических морщин, наблюдаются только статические морщины.

II тип – динамические морщины при улыбке/прищуривании, область формирования статических морщин в проекции динамических. Улыбка или прищуривание – довольно часто совершаемые движения, при выполнении которых подключаются некоторые сегменты орбикулярной порции мышцы. При улыбке могут появляться динамические морщины, которые представляют особый интерес для косметологов, так как они являются зонами формирования статических морщин.

III тип – выраженные морщины при зажмуривании. При отсутствии внешних раздражающих факторов и нормальном функционировании органа зрения зажмуривание и тотальное напряжение круговой мышцы глаза в течение дня могут отсутствовать. При зажмуривании наблюдается тотальное напряжение всех сегментов и порций круговой мышцы глаза.

Круговая мышца глаза разделяется на сектора наибольшей мимической активности. Выделяют семь сегментов гиперактивности круговой мышцы глаза (рис. 1).

Теперь рассмотрим функционирование круговой мышцы глаза с точки зрения эстетики и формирования морщин в параорбитальной области. При моргании формирование морщин не происходит, а при улыбке и прищуривании начинают выделяться области напряжения кожных покровов. Эти движения играют ведущую роль в формировании морщинок вокруг глаз, особенно у более эмоциональных людей. Возможно также появление морщин у внутреннего угла глаза, горизонтальных морщин нижнего века или вертикальных морщин в области верхнего века. Самое сильное напряжение круговой мышцы глаза происходит при зажмуривании, которое приводит к формированию морщин вокруг глазной щели. Этот процесс наиболее выражен у эмоциональных людей, а также у пациентов с нарушением рефракции, которым довольно часто приходится зажмуриваться, особенно при рассматривании мелких объектов или объектов, находящихся за пределами фокусного расстояния оптической системы глаза. Причиной быстрого формирования морщин вокруг глаза является также отсутствие жировой клетчатки в области век.

Абоботулотоксин типа А (Диспорт) обладает доказанными эффективностью и безопасностью и характеризуется удобством применения и экономическими преимуществами перед другими ботулотоксинами [7-14]. У 30% пациентов эффект отмечается уже с первого дня, а длительность действия достигает 24 и более недель [9,10,13]. Диспорт по эффективности превосходит другие препараты ботулотоксина, содержащие 100 ЕД действующего вещества (например ONA, INCO BTA), и оказывает более быстрое (уже в первый день после инъекции) и длительное действие [12,15-17]. Более высокая эффективность Диспорта позволяет вводить его в дозе 1 ЕД, в то время как эквивалентные дозы других препаратов невозможно набрать в шприцы даже небольшого объема, которые используются в рутинной практике косметолога (0,3 и 0,5 мл). Введение минимальной эффективной дозы ботулотоксина (МЭДТ), которая соответствует 1 ЕД Диспорта, позволяет провести адекватную коррекцию деликатных зон и обеспечить максимальную безопасность. И наконец, Диспорт остается наиболее выгодным препаратом для врача и пациента, что обусловливает его более широкое применение для эстетической коррекции. По данным международного многоцентрового наблюдательного исследования, 90-92% из 533 пациентов были удовлетворены эффектом и профилем безопасности абоботулотоксина типа А. Через 6 месяцев после инъекции 93-100% пациентов считали результаты коррекции естественными. Более половины пациентов отметили, что они выглядят более привлекательными и отдохнувшими. 98% пациентов планировали проведение повторных инъекции абоботулотоксина типа А, а 97% – рекомендовали препарат своим близким. Кроме того, инъекции абоботулотоксина типа А (Диспорта) способствовали появлению уверенности в себе и чувства внутреннего равновесия [8].

В ранее проведенном исследовании применение мультифокальной техники для коррекции морщин в области лба, межбровья и наружного угла глаза имело преимущество перед традиционной техникой по эффективности, которую определяли по шкалам глобального эстетического улучшения (GAIS), оценки тяжести лобных морщин, морщин межбровья и наружного угла глаза, удовлетворенности пациентов (PSS) и врачей (PhSS) и суммарной градуированной шкале (DGS). Среднее изменение по шкале GAIS составило 2,5 балла при применении мультифокальной техники и 2,0 балла при использовании традиционной техники инъекций, а среднее изменение по шкале оценки степени тяжести лобных морщин – 2,0 и 1,5 балла, соответственно [7].

Целями проспективного, многоцентрового, интервенционного исследования были валидация двухуровневой анатомо-функциональной классификации

параорбитальной области с сегментацией пучков круговой мышцы глаза по Саромыцкой-Атаманову и оценка эффективности и профиля безопасности мультифокальной Диспорт-терапии периорбитальной области у различных групп пациентов.

Материал и методы

Исследование проводили в два этапа. На первом этапе оценивали анатомические особенности строения лица, паттерны мимической активности, наличие и выраженность морщин, волюметрических дефектов периорбитальной области у большой группы мужчин и женщин в возрасте 18-65 лет, у которых отсутствовали серьезные соматические заболевания, гиперчувствительность к компонентам ботулинического токсина, анафилактический шок в анамнезе и не проводились операции в области лица. На втором этапе оценивали эффективность и безопасность абоботулинотоксина типа А. Показаниями к эстетическому лечению периорбитальной области было наличие выраженных морщин в области наружного угла глаза (по крайней мере 3 балла по 4-балльной шкале). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в данной фазе исследования и использование их фотографий в научных целях.

Для эстетической коррекции применяли абоботулинический токсин типа А 500 ЕД, зарегистрированный в Российской Федерации для коррекции морщин в области лба, глабеллы, наружного угла глаза и спинки носа [18]. Инъекции проводились с применением техники мультифокальной терапии (рис. 3). Каждый флакон Диспорта 500 ЕД разводили в 2,5 мл 0,9% раствора NaCl.

Для оценки эффективности мультифокальной Диспорт-терапии использовали шкалу общего эстетического улучшения GAIS (Global Aesthetic Improvement Scale) (табл. 1) и 4-балльную шкалу оценки степени тяжести морщин наружного угла глаза (табл. 2). Определяли также время наступления и длительность эффекта терапии, количество и характер нежелательных явления (НЯ). Контрольные осмотры проводились на 1, 3, 30-й день после инъекции, а также через 3 и 6 месяцев после инъекции.

Для статистического анализа использовали программу STATISTICA (Statsoft). Для определения межгрупповой вариабельности различных показателей проводили анализ ANOVA.

ТАБЛИЦА 1. Общая шкала эстетического улучшения (Global Aesthetic Improvement Scale - GAIS)

Баллы	Оценка	Определение
3	Значительное улучшение	Оптимальный эстетический результат
2	Умеренно выраженное улучшение	Заметное улучшение внешнего вида по сравнению с исходным, но недостаточное для пациента
1	Улучшение	Заметное улучшение внешнего вида по сравнению с исходным
0	Без изменений	Внешний вид близок к исходному
-1	Ухудшение	Внешний вид хуже исходного
-2	Умеренно выраженное ухудшение	Заметное ухудшение внешнего вида по сравнению с исходным
-3	Значительное ухудшение	Значительное ухудшение внешнего вида по сравнению с исходным

ТАБЛИЦА 2. Четырехбалльная шкала для оценки степени тяжести морщин

Баллы	Степень выраженности морщин
0	Нет морщин
1	Слабо выраженные морщины
2	Умеренные морщины
3	Выраженные морщины

Результаты

В исследование были включено 462 пациента, в том числе 362 женщины и 100 мужчин в возрасте от 18 до 65 лет, которые были распределены на 3 группы в соответствии с типом сокращения круговой мышцы глаза. У 254 (54,9%) пациентов определялся II тип (динамические морщины при улыбке/прищуривании, область формирования статических морщин в проекции динамических), у 115 (24,9%) – III тип (выраженные морщины при зажмуривании), у 93 (20,1%) – I тип (отсутствие мимических морщин при обычном моргании и наличие статических морщин).

Из каждой группы было выделено по 36 пациентов (суммарно 108), которым проводились инъекции абоботулинического токсина типа А по методу мультифокальной Диспорт-терапии с целью коррекции морщин наружного угла глаза и инфраорбитальной области. Схема точек коррекции и выбранная доза зависели от наличия морщин в определенных сегментах активности круговой мышцы глаза по классификации Саромыцкой-Атаманова. Среднее количество точек на процедуру составило 6-15, средние доза абоботулотоксина типа А – 15-30 ЕД и 2-10 ЕД на точку инъекции (рис. 2).

Во всех трех группах пациентов был отмечен высокий эффект лечения. Средний балл по шкале GAIS у всех пациентов, получающих Диспорт-терапию, через 3 месяца после инъекции составил 3 балла, что соответствует значительному улучшению внешнего вида пациента и представляет собой оптимальный эстетический результат коррекции. Через 6 месяцев после инъекции средний балл по этой шкале равнялся 2 баллам, что соответствует умеренно выраженному улучшению и указывает на длительность действия препарата (рис. 3).

Через 1 мес среднее изменение по шкале выраженности морщин наружного угла глаза составило 2 балла, что соответствовала максимально выраженному эффекту. Через 6 мес после инъекции среднее изменение по этой шкале по сравнению с исходным показателем составило 1 балл, что соответствует клинически значимому уменьшению выраженности морщин (рис. 4). Действие мультифокальной Диспорт-терапии примерно у трети пациентов начиналось уже в первый день после инъекции и достигало максимума через 1 месяц. Средняя продолжительность эффекта ботулинотерапии составила 22-24 недели.

Переносимость мультифокальной Диспорт-терапии была хорошей. Серьезных нежелательных явлений не зарегистрировали.

Обсуждение

Анатомическая близость различных структур глаза, мышц, отвечающих за движения глазного яблока, сосудов и нервов требует от врача особого внимания при

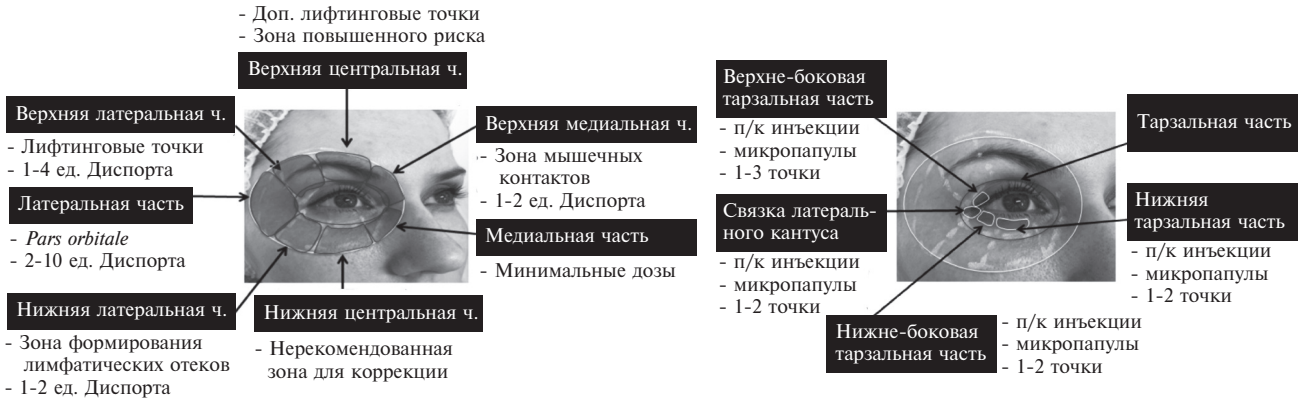


Рис. 2. Схема применения мультифокальной Диспорт-терапии по авторской двухуровневой анатомо-функциональной классификации параорбитальной области с сегментацией пучков круговой мышцы глаза по Саромыцкой-Атаманову

коррекции периорбитальной зоны инъекциями как ботулинического токсина типа А, так и филлеров на основе гиалуроновой кислоты. При наличии в анамнезе отеков вокруг глаз или анатомических особенностей строения периорбитальной области (пастозные ткани, большое количествово подкожно-жировой клетчатки) вероятность развития отеков и других осложнений после инъекций ботулотоксина возрастает. В некоторых случаях предпочтительно отказаться от процедуры коррекции инфраорбитальной области при помощи ботулотоксина и использовать другие методы эстетической медицины.

Перед каждой процедурой ботулинотерапии независимо от кратности проведения эстетических лечебных циклов необходимо тщательно анализировать индивидуальные анатомические и антропометрические особенности лица, в том числе у пациентов, посещающих одного и того же врача в течение многих лет [19,20]. Возрастные изменения тканей лица, появление сопутствующих заболеваний и воздействие факторов окружающей среды могут значительно повлиять на исход эстетической коррекции. Использование стандартных методик коррекции ботулиническим токсином без учета индивидуальных анатомических особенностей может снизить качество и профиль безопасности проводимой процедуры. Проведение инъекций ботулотоксина по одной и той же схеме без учета новых данных о клиническом состоянии пациента может привести к отсутствию ожидаемого эффекта от лечения, снижению удовлетворенности пациента и приверженности к эстетическому лечению, появлению ложных представлений о неэффективности препарата и т.д. Развитие нежелательных явлений после процедуры эстетической коррекции прямо коррелируют с неверной оценкой особенностей анатомических структур лица пациента и, как следствие, неправильным выбором препарата или дозы. При коррекции периорбитальной области применение неадекватно выбранных доз и точек для инъекции может значительно ухудшить результаты вмешательства и быть причиной сложно корректируемых осложнений, которые могут отразиться на повседневной активности пациента. Побочные эффекты, возникающие после проведения коррекции этой области, составляют значительную долю среди всех осложнений, наблюдающихся после выполнения эстетических процедур [4,5]. Мультифокальная Диспорт-терапия, предполагающая индивидуальный выбор минимальных эффективных доз ботулотоксина и количества точек для инъекции, обеспечивает оптимальную коррекцию проблемной зоны с учетом индивидуальных эстетических особенностей и их динамики и с минимальным риском побочных эффектов [7].

В исследовании был проведен масштабный анализ

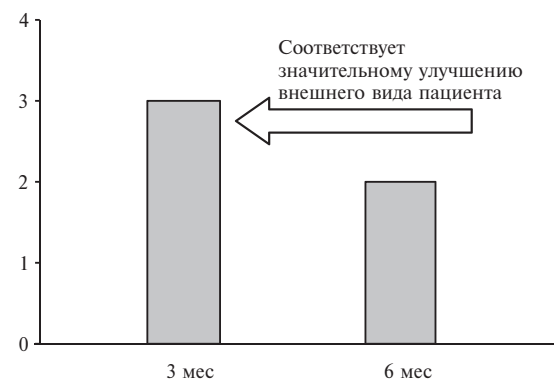


Рис. 3. Среднее улучшение состояния морщин периорбитальной по шкале GAIS

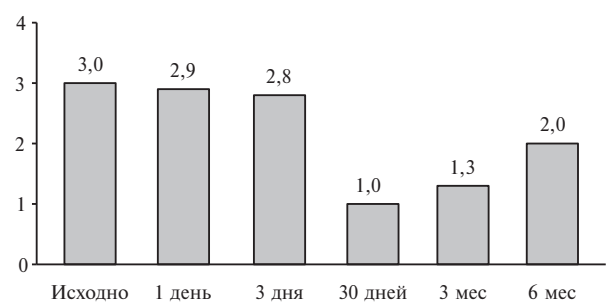


Рис. 4. Среднее улучшение выраженности морщин периорбитальной области по 4-балльной шкале

анатомических особенностей строения периорбитальной области исследуемой популяции (462 пациента), что позволило выделить три основных типа сокращения круговой мышцы глаза, а также выбрать точки для инъекции и дозы абоботулоксина А для мультифокальной Диспорт-терапии. Применение традиционных подходов к ботулинотерапии не позволяет индивидуализировать эстетическую процедуру. Внедрение в клиническую практику мультифокальной точечной Диспорт-терапии приведет к повышению эффективности и безопасности процедуры коррекции [7]. Эффективность и безопасность препарата Диспорт доказаны в многочисленных клинических исследованиях и подтверждаются более чем 25-летним опытом его применения как по неврологическим, так и по эстетическом показаниям. Преимуществом препарата является широкий диапазон вводимых доз. При использовании мультифокальной техники необходимо придерживаться принципа минимизации дозы, так как даже 1 ЕД Диспорта оказывает эффективное терапевтическое действие. Для мультифокальной Диспорт-терапии используют инсулиновые шприцы малого объема (0,3 мл и 0,5 мл), что позволяет ввести минимальную возможную эффективную дозу токсина и снизить риск развития нежелательных явлений.

Заключение

Использование мультифокальной точечной Диспорт-терапии на основании двухуровневой анатомо-функциональной классификации параорбитальной области с сегментацией пучков круговой мышцы глаза по Саромыцкой-Атаманову позволяет выбрать оптимальную технику эстетической коррекции с учетом индивидуальных особенностей расположения морщин в области круговой мышцы глаза пациента и свести к минимуму риск развития нежелательных явлений. Внедрение в широкую клиническую практику врачей эстетической медицины данной классификации даст возможность повысить эффективность и безопасность процедур эстетической коррекции периорбитальной области.

1. Bergen MP. A literature review of the vascular system in the human orbit. Acta Morphol Neerl Scand 1981;19(4):273-305.
2. Pinar YA. Anatomy of the superficial temporal artery and its branches: its importance for surgery. Surg Radiol Anat 2006;28(3):248-53.
3. Kim JK. Anatomical variability of the maxillary artery: findings from 100 Asian cadaveric dissections. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2010;136(8):813-8.
4. Woodward J. Review of periorbital and upper face: pertinent anatomy, aging, injection techniques, prevention, and management of complications of facial fillers. J Drugs Dermatol 2016;15(12):1524-31.
5. Hotta TA. Understanding the anatomy of the upper face when providing aesthetic injection treatments. Plast Surg Nurs 2016;36(3):104-9.
6. Hotta TA. Anatomy of the Periorbital Area. Plast Surg Nurs 2016;36(4):162-6.
7. Саромыцкая А.Н., Атаманов В.В. Клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности инъекций Абоботулотоксина (Диспорт®) при использовании мультифокальной техники в области лба. Клин фармакол тер 2017;26(2):56-61.
8. Molina B. Patient satisfaction after the treatment of glabellar lines with Botulinum toxin type A (Speywood Unit): a multi-centre European observational study. J Eur Acad Dermatol Venereol 2015;29:1382–8.
9. Punga AR. A randomized, comparative study to evaluate efficacy and safety of two injection volumes of abobotulinumtoxin A in treatment of glabellar lines. Dermatol Surg 2016;42:967–76.
10. Kassir R, Kolluru A, Kassir M. Triple-blind, prospective, internally controlled comparative study between abobotulinumtoxin A and onabotulinumtoxin A for the treatment of facial rhytids. Dermatol Ther (Heidelb) 2013;3:179-89.
11. Prager W, Bee EK, Havermann I, Zschocke I. Onset, longevity, and patient satisfaction with incobotulinumtoxin A for the treatment of glabellar frown lines: a single-arm, prospective clinical study. Clin Interv Aging 2013;8:449-56.
12. Ascher B, Zakine B, Kestemont P, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety of 3 doses of botulinum toxin A in the treatment of glabellar lines. J Am Acad Dermatol 2004;51(2):223-33.
13. Moy R, Maas C, Monheit G, Huber MB; Reloxin Investigational Group. Long-term safety and efficacy of a new botulinum toxin type A in treating glabellar lines. Arch Facial Plast Surg 2009;11(2):77-83.
14. Monheit G, Carruthers A, Brandt F, Rand R. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of botulinum toxin type A for the treatment of glabellar lines: determination of optimal dose. Dermatol Surg 2007;33:51–9.
15. Nestor MS, Ablon GR. Duration of action of abobotulinumtoxin A and onabotulinumtoxin A. A randomized, double-blind study using a contralateral frontalis model. Clinical Aesthetic 2011;9:43-9.
16. Karsai, S., Adrian, R., Hammes, S. et al, A randomized double-blind study of the effect of Botox and Dysport/Reloxin on forehead wrinkles and electromyographic activity. Arch Dermatol 2007;143:1447–9.
17. Hexsel D, Brum C, do Prado DZ, et al. Field effect of two commercial preparations of botulinum toxin type A: a prospective, double-blind, randomized clinical trial. J Am Acad Dermatol 2012;67:226–32.
18. Инструкция по медицинскому применению препарата Диспорт.
19. Ascher B, Talarico S, Cassuto D, et al. International consensus recommendations on the aesthetic usage of botulinum toxin type A (Speywood Unit)—part II: wrinkles on the middle and lower face, neck and chest. J Europ Acad Dermatol Venereol 2010;24(11):1285-95.
20. Sundaram H.Global aesthetics consensus: botulinum toxin type A – evidence-based review, emerging concepts, and consensus recommendations for aesthetic use, including updates on complications. Plast Reconstr Surg 2016;137(3):518e-29e.

Взаимосвязь качества жизни и артериальной ригидности у пациентов с рецидивирующей фибрилляцией предсердий на фоне ритмурежающей терапии

А.А. Шаваров, Г.К. Киякбаев, В.С. Моисеев

ФГАОУ ВО "Российский университет дружбы народов", Москва

Цель. Изучить взаимосвязь параметров артериальной жесткости и качества жизни (КЖ) у пациентов с артериальной гипертонией (АГ) и непродолжительным анамнезом рецидивирующей фибрилляции предсердий (ФП), получающих ритмурежающую терапию метопрололом и дилтиаземом.

Материал и методы. В исследование были включены 55 пациентов в возрасте в среднем 66 лет (40% мужчины) с АГ и ФП, получавших метопролол (n=31) и дилтиазем (n=24). Всем пациентам проводили эхокардиографию, аппланационную тонометрию (SphygmoCor, Австралия) и оценивали КЖ с помощью неспецифического опросника SF-36 до лечения и через 3 мес наблюдения.

Результаты. При сопоставимом снижении АД дилтиазем, как и метопролол, уменьшал центральное систолическое и диастолическое АД и, как следствие, скорость распространения пульсовой волны (СРПВ), однако в меньшей степени снижал индекс амплификации. При сходном снижении частоты сердечных сокращений дилтиазем уменьшал центральный индекс аугментации, в то время как метопролол увеличивал его. За время наблюдения рецидивы ФП были зарегистрированы у 36 (65%) больных. Мы не выявили достоверных различий изменений физического компонента здоровья (p=0,09) и психологического компонента здоровья (p=0,53) между группами пациентов без рецидивов ФП и с рецидивами ФП. Логистический регрессионный анализ установил отрицательные взаимосвязи между улучшением физического компонента здоровья и СРПВ (β=-0,57, p=0,04), улучшением психологического компонента здоровья и его исходной величиной (β=-0,66, p<0,0001). Повышенный риск развития рецидива ФП ассоциировался с возрастом (относительный риск 1,07; 95% доверительный интервал 1,01-1,13; p=0,02) и СРПВ (относительный риск 1,46; 95% доверительный интервал 1,18-1,80; p=0,0004).

Заключение. Меньшая исходная СРПВ ассоциируется с улучшением интегрального физического компонента здоровья вне зависимости от рецидивов ФП у пациентов с АГ. Возраст и СРПВ являются независимыми детерминантами рецидивов аритмии у пациентов с АГ и непродолжительным анамнезом ФП.

Ключевые слова. *Фибрилляция предсердий, артериальная ригидность, качество жизни.*

Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (4), 45-50.

Адрес: 117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61, ГКБ №64

Фибрилляция предсердий (ФП) – это самая распространенная аритмия, которая встречается у 1-2% населения [1,2]. Артериальная гипертония (АГ) сопровождается двукратным увеличением риска развития ФП [3-5]. Несмотря на бессимптомное течение аритмии у части пациентов, большинство больных с ФП нуждаются в терапии, уменьшающей выраженность клинических симптомов и улучшающей качество жизни (КЖ), которое снижено по сравнению с таковым в общей популяции [6,7]. Результаты ряда исследований показали улучшение КЖ после радиочастотной абляции (РЧА) ФП независимо от эффективности процедуры [8-10]. Повышение артериальной жесткости увеличивает скорость распространения пульсовой волны (СРПВ), центральное систолическое артериальное давление (АД) и посленагрузку левого желудочка. Это приводит к нарушению микроциркуляции в тканях, которое, в свою очередь, может отрицательно влиять на функцию органов и, в конечном счете, снижать КЖ пациентов. При этом β-адреноблокаторы и недигидропиридиновые антагонисты кальциевых каналов, урежающие ритм сердца при ФП, оказывают неодинаковое влияние на центральный контур пульсовой волны [11-13].

Целью исследования была оценка влияния центрального давления и артериальной ригидности на течение аритмии и КЖ у больных АГ с рецидивирующей ФП на фоне терапии дилтиаземом и метопрололом.

Материал и методы

В исследование были включены 55 пациентов (40% мужчины) в возрасте в среднем 66 лет с АГ и пароксизмальной/персистирующей ФП с медианой продолжительности аритмии 11 (9; 13) месяцев и медианой частоты эпизодов аритмии 2 (2; 4) случая в год (табл. 1). Критериями включения также были отсутствие ИБС и клинических проявлений хронической сердечной недостаточности более II ФК по NYHA.

На момент рандомизации все пациенты имели синусовый ритм. Для урежения ритма у 31 пациента применяли метопролол, у 24 – дилтиазем. Дозы препаратов титровали до максимальных переносимых. Медианы доз изучаемых препаратов составили 100 (100; 200) мг/сут для метопролола и 180 (180; 180) мг/сут для дилтиазема. Пациентов наблюдали в течение 3 мес.

Клиническое состояние больных оценивали исходно, через 1 и 2 недели после рандомизации для титрования доз препаратов и через 3 месяца. Исходно и через 3 месяца после начала лечения проводили аппланационную тономет-

рию, эхокардиографию, суточное мониторирование АД и холтеровское мониторирование ЭКГ для оценки антиаритмического эффекта.

Частоту сердечных сокращений (ЧСС) в покое измеряли на ЭКГ в 12 стандартных отведениях. Структурно-функциональные параметры миокарда оценивали при двухмерной эхокардиографии с допплеровским режимом и одновременной регистрацией ЭКГ (аппарат VIVID 7, GE, США). Параметры артериальной жесткости и центрального давления измеряли методом аппланационной тонометрии (SphygmoCor, Австралия). Определяли скорость распространения пульсовой волны на каротидно-феморальном участке (СРПВкф), центральное систолическое (цСАД), диастолическое (цДАД), пульсовое (цПД) артериальное давление, центральный индекс аугментации (цИА), нормализованный к ЧСС 75 в минуту, индекс амплификации пульсового давления (PP amplif), продолжительность сердечного выброса (ED), время до появления отраженной волны (Tr), интегральный показатель систолической (PTI syst) и диастолической (PTI dias) площади под кривой "пульсовое давление-время", коэффициент субэндокардиальной жизнеспособности (SubEndocardial Viability Ratio, SERV), давление аугментации (AP).

Для изучения КЖ мы использовали неспецифический опросник SF-36 (Short Form-36, version 2), который валидирован при широком спектре сердечно-сосудистых заболеваний, включая ФП [14]. Опросник SF-36 состоит из 36 пунктов, сгруппированых в восемь шкал: физическое функционирование (PF), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP), интенсивность боли (BP), общее состояние здоровья (GH), жизненная активность (VT), социальное функционирование (SF), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE), и психическое здоровье (MH). С помощью шкалы рассчитывают два интегральных показателя: физический компонент здоровья (PCS) и психологический компонент здоровья (MCS).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 8.0. Полученные результаты представлены в виде средних значений (медианы, Me), распределения по нижнему и верхнему квартилям (межквартильный интервал, МИ). Анализ межгрупповых различий проводился с использованием критериев Манна-Уитни и Вилкоксона. Достоверность различий частоты признаков оценивали по критерию хи-квадрат Пирсона. Для определения взаимосвязи между показателями проводили однофакторный корреляционный анализ Спирмена, многофакторный регрессионный и нелинейный логистический регрессионный анализы. Достоверными считали различия при $p<0,05$.

Результаты

По основным исходным клинико-демографическим показателям и профилю суточного АД группы пациентов, получавших метопролол и дилтиазем, были сопоставимыми (табл. 1). В группе метопролола фракция выброса левого желудочка была выше, чем в группе дилтиазема (63 и 59%, соответственно; p=0,01), однако этот показатель находился в пределах нормальных значений. По остальным эхокардиографическим показателям, а также параметрам аппланационной тонометрии группы были сопоставимы (табл. 2).

На фоне ритмурежающей терапии при сопоставимом снижении ЧСС, периферического и центрального АД, СРПВ, PTI syst и PTI diast на фоне лечения метопрололом более значимо увеличивались продолжительность сердечного выброса (+18 против +3 мс, p=0,03), давление аугментации (+6 против +2 мм рт. ст., p=0,004) и в большей степени снижался индекс амплификации (-11 против -3%, p=0,047). Препараты оказывали разнонаправленное действие на цИА, который увеличился на 11% в группе метопролола и снизился на 5% в группе дилтиазема (p=0,003).

На фоне ритмурежающей терапии в течение 3 месяцев рецидивы ФП были зарегистрированы у 18 (58%) больных в группе метопролола и у 18 (75%) пациентов в группе дилтиазема (p=0,31), однако среднее количество рецидивов ФП было выше в последней группе (1,0 против 1,5 эпизода, p=0,001). Доля пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП между группами не отличалась. Больные с рецидивами ФП были на 8 лет старше пациентов, у которых они отсутствовали ($p<0,001$), и характеризовались более высоким риском тромбоэмболических осложнений по шкале CHA_2DS_2VASc (3 против 2 баллов, $p<0,001$). Количество больных, получающих ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II и антикоагулянты, было сопоставимым в этих группах, однако частота лечения тиазидными диуретиками была ниже у пациентов без рецидивов ФП (p=0,03) (табл. 3). При логистическом регрессионном анализе было показано, что независимую связь с рецидивами аритмии имели только возраст (относительный риск [ОР] 1,07; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,01-1,13; p=0,02) и СРПВкф (ОР 1,46; 95% ДИ 1,18-1,80; p=0,0004).

У пациентов с рецидивами ФП динамика изменений

ТАБЛИЦА 1. Клинико-демографическая характеристика, параметры суточного мониторирования АД и эхокардиографии у пациентов с ФП

Показатели	Группа метопролола (n = 31)	Группа дилтиазема (n = 24)	p
Возраст, годы	64 (60; 70)	67 (62; 72)	0,35
Мужчины, n (%)	14 (45)	8 (33)	0,37
Курение, n (%)	10 (32)	7 (29)	0,81
Абдоминальное ожирение, n (%)	22 (71)	20 (83)	0,28
CHA_2DS_2VASc, баллы	2 (2; 4)	3 (2; 4)	0,53
Длительность ФП, мес	11 (8; 13)	10,5 (9; 12)	0,63
Число пароксизмов ФП в год	2 (2; 6)	2 (2; 3)	0,21
Сахарный диабет, n (%)	3 (10)	4 (16)	0,12
Инфаркт головного мозга, n (%)	5 (16)	3 (12)	0,70
Антикоагулянты, n (%)	25 (81)	19 (79)	0,66
Ингибиторы АПФ, n (%)	29 (94)	22 (92)	0,85
Тиазидные диуретики, n (%)	23 (71)	20 (83)	0,70
Суточное САД, мм рт. ст.	122 (114;130)	126 (113;134)	0,68
Суточное ДАД, мм рт. ст.	69 (65; 78)	72 (71; 76)	0,71
Суточная ЧСС в минуту	66 (61; 75)	70 (64; 73)	0,46
Фракция выброса ЛЖ, %	63 (58; 66)	59 (56; 62)	0,01
Индекс массы миокарда ЛЖ,г/м^2	137 (110; 156)	128 (104; 155)	0,32
ПЗР ЛП, см	4,0 (3,8; 4,1)	3,9 (3,5; 4,6)	0,55
ИОЛП, мл/м^2	29 (28; 33)	30 (27; 35)	0,83

Примечание: ФП – фибрилляция предсердий; АГ – артериальная гипертония; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, САД (ДАД) – систолическое (диастолическое) АД; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЛЖ – левый желудочек; ПЗР ЛП – переднезадний размер левого предсердия; ИОЛП – индексированный объем левого предсердия

ТАБЛИЦА 2. Исходные показатели аппланационной тонометрии и их динамика (Δ) на фоне трехмесячной терапии метопрололом и дилтиаземом

Показатели	Группа метопролола (n = 31)	Группа дилтиазема (n = 24)	p
ЧСС, в минуту	72 (66; 78)	73 (66; 77)	0,97
ΔЧСС в минуту	-11 (-15; -8)	-12 (-13; -9)	0,68
САД, мм рт. ст.	136 (123;146)	140 (120; 150)	0,33
ΔСАД, мм рт. ст.	-4 (-20; 0)	-6 (-14; 0)	0,73
ДАД, мм рт. ст.	84 (71;89)	76 (73; 82)	0,11
ΔДАД, мм рт. ст.	-4 (-17; 2)	-5 (-10: 1)	0,24
ПД, мм рт. ст.	55 (45; 63)	62 (40; 79)	0,05
ΔПД, мм рт. ст.	-2 (8; -4)	0 (-10; 7)	0,29
PP amplif, %	124 (117;132)	123 (115; 127)	0,38
ΔPP amplif, %	-11 (-20; -1)	-3 (-5; 1)	0,05
цСАД, мм рт. ст.	127 (109; 138)	127 (112; 140)	0,45
ΔцСАД, мм рт. ст.	-2 (-13; 7)	-3 (-14; -1)	0,35
цДАД, мм рт. ст.	84 (72; 90)	77 (73; 82)	0,08
ΔцДАД, мм рт. ст.	-5 (-21; -2)	-6 (-13; 2)	0,48
цПД, мм рт. ст.	43 (34; 53)	54 (34; 67)	0,05
ΔцПД, мм рт. ст.	3 (2; 7)	1 (-10; 8)	0,12
ED, мс	319 (307; 337)	318 (303; 339)	0,94
ΔED, мс	18 (10; 42)	3 (-15; 37)	0,03
AP, мм рт. ст.	14 (9; 18)	16 (10; 22)	0,12
ΔAP, мм рт. ст.	6 (2; 11)	2 (-3; 7)	0,004
цИА, %	24 (19; 32)	29 (23; 33)	0,054
ΔцИА, %	11 (-3; 15)	-5 (-6; 4)	0,003
СРПВкф, м/с	9,3 (7,5; 12,4)	9,4 (7,1; 10,5)	0,14
ΔСРПВкф, м/с	-0,2 (-0,4; 0)	-0,5 (-0,5; -0,1)	0,15

Примечание: PP amplif – амплификация ПД; цСАД – центральное систолическое давление; цДАД – центральное диастолическое давление; цПД – центральное пульсовое давление; ED – продолжительность сердечного выброса; Tr – время до появления возвратной волны; AP – давление аугментации; цИА-ЧСС75 – центральный индекс аугментации, нормализованный к ЧСС 75 в мин; PTI syst – интегральный показатель систолической площади под кривой “пульсовое давление-время”; PTI dias – интегральный показатель систолической площади под кривой “пульсовое давление-время”; СРПВкф – каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны

физического компонента здоровья (ΔPCS) составила +3,6 (-4,0; +7,6) балла, а психологического компонента здоровья (ΔMCS) – -0,8 (-4,2; +7,9) балла, тогда как у больных без эпизодов аритмии эти изменения были менее выраженными: +1,0 (-4,0; +3,8) балл для ΔPCS и -3,3 (-16,7; +3,3) балла для ΔMCS. При этом достоверных различий между группами не выявлено (рис. 1).

Результаты корреляционного анализа показали, что улучшение физического компонента здоровья имело достоверные ($p<0,05$) отрицательные связи с исходными PCS (r=-0,45) и MCS (r=-0,43), периферическим и центральным ПД (r=-0,27 и r=-0,28, соответственно), СРПВкф (r=-0,41) и положительные связи с мужским полом (r=0,23) и SEVR (r=0,24). Улучшение психологического компонента здоровья кроме корреляции с исходным уровнем MCS (r=-0,41), СРПВкф (r=-0,27) и SEVR (r=0,24) ассоциировалось с более высокой дозой метопролола (r=0,43). Эхокардиографические показатели значимо не влияли на динамику интегральных показателей качества жизни. Многофакторный регрессионный анализ показал, что улучшение PCS достоверно ассоциировалось с СРПВкф, а улучшение MCS – только с исходным уровнем этого параметра (табл. 4). Отмечались тенденции к взаимосвязи ΔPCS с цПД (p=0,06), а ΔMCS – с СРПВкф (p=0,07).

Учитывая выявленные ассоциации интегральных показателей КЖ с СРПВкф, все пациенты были разделены на две подгруппы: с СРПВкф <10 м/с и СРПВкф ⩾10 м/с (табл. 5). Более выраженная положительная динамика КЖ наблюдалась у пациентов с нормальной артериальной жесткостью. Значимое улучшение по сравнению с пациентами с СРПВ ⩾10 м/с выявлено по шкалам ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (+25 и 0, соответственно; p=0,008), интенсивности боли (+10 и 0; p=0,002), жизненной активности (25 и 5; p=0,0004) и психического здоровья (+20 и 0; p=0,02), что отразилось на динамике обоих интегральных показателей КЖ. В группе пациентов с нормальной СРПВ физический и психологический компоненты здоровья улучшились на 8 баллов, в то время как в группе с повышенной СРПВ эти изменения составили 1 и 0 балла, соответственно (p=0,0009 и p=0,02).

Обсуждение

Таким образом, при сопоставимом снижении АД и ЧСС на фоне трехмесячного приема метопролол и дилтиазем в одинаковой степени снижали СРПВ, центральное систолическое и диастолическое АД, но дилтиазем оказывал достоверно меньшее действие на индекс амплификации, чем метопролол. Кроме того, дилтиазем уменьшал центральный индекс аугментации, что может быть связано с менее выраженным увеличением давления аугментации и продолжительности сердечного выброса. Более низкие значения СРПВ детерминировали улучшение интегрального показателя физического компонента здоровья, а более низкий исходный уровень психологического компонента здоровья определял более выраженный прирост этого

ТАБЛИЦА 3. Взаимосвязь клинико-демографических и инструментальных показателей с рецидивами ФП в течение трехмесячного периода наблюдения у больных АГ

Показатели	Рецидивы ФП (n=36)	Без рецидивов ФП (n=19)	p
Возраст, годы	70 (63; 76)	62 (54; 65)	<0,001
CHA_2DS_2VASc, баллы	3 (2; 4)	2 (2; 3)	<0,001
Длительность ФП, мес	10 (8; 12)	12 (9; 15)	0,01
Тиазиды, n (%)	31 (86)	12 (63)	0,03
Суточное САД, мм рт. ст.	126 (117; 135)	122 (112; 126)	0,01
Суточная ЧСС в минуту	69 (64; 74)	64 (58; 72)	0,02
САД, мм рт. ст.	140 (130;150)	130 (110; 144)	0,01
ПД, мм рт. ст.	61 (50; 76)	50 (42; 60)	<0,001
цСАД, мм рт. ст.	128 (116; 140)	117 (103; 136)	0,02
цПД, мм рт. ст.	49 (40; 65)	37 (33; 53)	<0,001
Tr, мс	128 (120; 136)	141 (134; 146)	<0,001
AP, мм рт. ст.	15 (11; 25)	11 (7; 17)	<0,001
цИА-ЧСС75, %	29 (22; 33)	24 (18; 29)	0,01
PTI syst, мм рт. ст.× с	2300 (2108; 2678)	2159 (1920; 2481)	0,01
СРПВкф, м/с	10,0 (7,8; 12,2)	8,3 (7,1; 9,0)	<0,001
Фракция выброса ЛЖ, %	60 (56; 63)	63 (60; 66)	0,02

Примечание: сокращения те же, что и в табл. 1 и 2

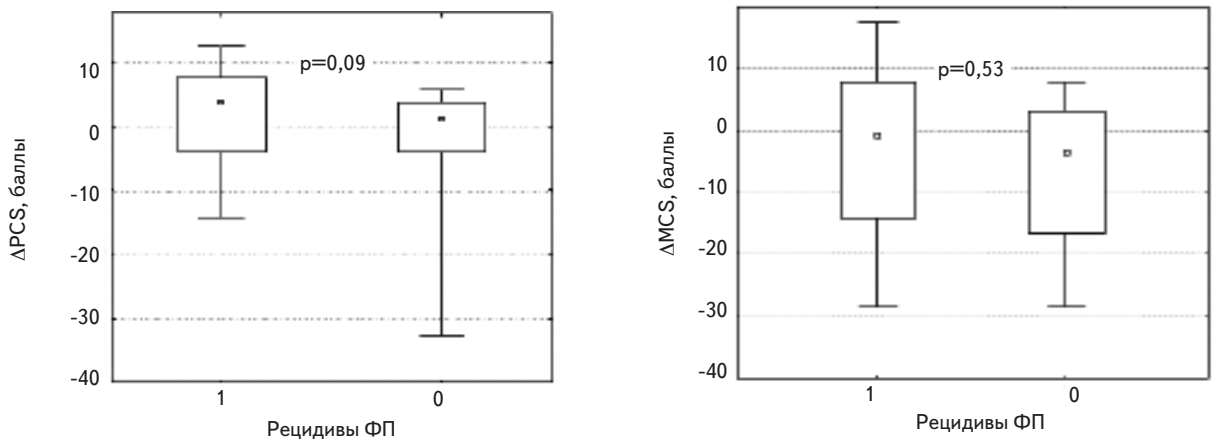


Рис. 1. Изменения физического (PCS) и психологического (MCS) компонентов здоровья пациентов в зависимости от рецидивов ФП на фоне ритмурежающей терапии

показателя в динамике. Рецидивы ФП достоверно не влияли на динамику изменений интегральных показателей КЖ.

Ремоделирование ЛП ассоциировано с ФП и, как следствие, повышает риск развития инфаркта головного мозга [15,16]. Другим важным фактором, способствующим развитию нарушений мозгового кровообращения, является артериальная жесткость, которая рассматривается в качестве модифицируемого маркера риска развития ФП [17]. В ряде клинических исследований показана ассоциация СРПВ с цИА [18-20]. При повышении артериальной ригидности увеличивается СРПВ, вследствие чего отраженная волна возвращается к сердцу раньше, чем при сохранных эластических свойствах артерий, что увеличивает цИА и давление в аорте. Повышение посленагрузки на сердце приводит к структурным изменениям миокарда: гипертрофии и диастолической дисфункции ЛЖ, а также к деформации и перерастяжению ЛП [20]. В исследовании Y. Kaji и соавт. продемонстрирована взаимосвязь увеличения индекса объема ЛП с повышенной артериальной ригидностью, а именно с индексом аугментации [18], увеличение которого может приводить к анатомическим и электрофизиологическим изменениям ЛП [21].

Выраженность структурно-функциональных изменений сердца связана с тяжестью течения АГ [12,22-24], поэтому ключевой целью ведения больных с АГ является адекватный контроль АД. При сочетании АГ и ФП в большинстве случаев возникает необходимость в назначении антигипертензивных препаратов с пульсурежающим действием: β-адреноблокаторов или недигидропиридиновых антагонистов кальциевых каналов. Однако считается, что первые уступают другим препаратам по способности снижать центральное АД в аорте, чем объясняется их меньшая эффективность в профилактике инфаркта головного мозга. Кроме того, с менее выраженным снижением центрального АД, теоретически, может быть связано прогрессирование патологического ремоделирования миокарда даже при достижении целевого АД. В рандомизированных контролируемых исследованиях β-адреноблокаторы (в большинстве случаев исследуемым препаратом был атенолол) снижали цИА, но в меньшей степени, чем другие классы антигипертензивных препаратов [15]. Крупных исследований метопролола не проводилось. P. Kampus и соавт. [25] сравнивали влияние метопролола (50 или 100 мг/сут) и небиволола (5 мг/сут) на АД в аорте у пациентов с АГ. Через 1 год в обеих группах выявили статистически значимое снижение ЧСС и АД. При этом небиволол, в отличие от метопролола, достоверно снижал цСАД ($p<0,001$), цДАД ($p=0,01$) и цПД (0,002).

Эффекты дилтиазема на артериальную ригидность изучались в небольшом числе исследований. C. Stefanadis и соавт. [26] продемонстрировали положительное влияние дилтиазема на эластичность стенки аорты у пациентов с АГ: достоверное снижение цСАД, цДАД, цПД на 9% ($p<0,001$ для всех случаев) и цИА на 21% ($p<0,005$). Следует отметить, что в данном исследовании указанные показатели определяли инвазивным методом.

В нашем исследовании при прямом сравнении влияния метопролола и дилтиазема на показатели центрального АД и артериальной ригидности методом аппланационной тонометрии оба препарата сопоставимо снижали СРПВ. Изменения ПД на фоне приема

ТАБЛИЦА 4. Результаты многофакторного регрессионного анализа взаимосвязи различных факторов с улучшением интегральных показателей качества жизни

Показатели	ΔPCS		ΔMCS	
	β	p	β	p
Мужской пол	0,06	0,68	-	-
PCS	-0,12	0,51	-	-
MCS	-0,23	0,07	-0,66	<0,0001
Доза метопролола	-	-	0,53	0,06
ПД	-0,33	0,35	-	-
цПД	-0,51	0,06	-	-
SEVR	0,17	0,18	0,20	0,10
СРПВкф	-0,57	0,04	-0,21	0,07

Примечания: сокращения те же, что в табл. 1 и 2; PCS/MCS – исходный физический/психологический компонент здоровья

ТАБЛИЦА 5. Исходные показатели качества жизни и их динамика на фоне ритмурежающей терапии в зависимости от СРПВ

Показатели (баллы)	СРПВ <10 м/с (n=36)	СРПВ ⩾10 м/с (n=19)	p
Физический компонент здоровья (PCS)	40 (38; 46)	36 (34; 47)	0,16
ΔPCS	8 (6; 13)	1 (-5; 5)	0,0009
Физическое функционирование (PF)	65 (30; 70)	60 (50; 65)	0,83
ΔPF	0 (-5; 10)	5 (-5; 25)	0,88
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP)	4 (0; 25)	25 (0; 50)	0,22
ΔRP	25 (0; 50)	0 (-10; 20)	0,008
Интенсивность боли (BP)	90 (54; 100)	54 (41; 84)	0,04
ΔBP	10 (0; 46)	0 (-10; 0)	0,002
Общее состояние здоровья (GH)	60 (53; 82)	45 (35; 72)	0,01
ΔGH	-5 (-10; 6)	0 (-15; 22)	0,77
Психологический компонент здоровья (MCS)	49 (30; 50)	37 (28; 50)	0,27
ΔMCS	8 (-4; 17)	0 (-18; 6)	0,01
Жизненная активность (VT)	45 (5; 58)	45 (20; 70)	0,56
ΔVT	25 (18; 50)	5 (-20; 13)	0,0004
Социальное функционирование (SF)	75 (63; 88)	63 (36; 75)	0,04
ΔSF	0 (0; 0)	0 (-13; 13)	1,0
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE)	100 (0; 100)	67 (0; 100)	0,38
ΔRE	0 (-20; 67)	0 (-20; 13)	0,33
Психическое здоровье (MH)	64 (52; 76)	44 (36; 64)	0,02
ΔMH	20 (9; 20)	0 (-3; 8)	0,02

обоих препаратов были статистически незначимыми, однако дилтиазем оказывал достоверно меньшее влияние на индекс амплификации, расчитываемый на основании разницы между периферическим и центральным ПД, чем метопролол (-3 против -11%, p=0,047). Наибольший индекс амплификации наблюдается в норме у молодых людей (до 30 лет). С возрастом в результате дегенеративных изменений артериальной стенки, сопутствующей патологии (АГ, дислипидемия, сахарный диабет) значительно повышается артериальная ригидность и снижается демпфирующая функция артерий, что приводит к снижению амплификации ПД. Результаты нашего исследования продемонстрировали нейтральный эффект дилтиазема на индекс амплификации в отличие от негативного влияния метопролола.

Показатели центрального давления (цСАД, цПД, время возврата отраженной волны, давление и индекс аугментации) в группе больных, у которых развивались рецидивы ФП во время лечения (независимо от препарата), были хуже, чем в группе пациентов, у которых эпизоды ФП отсутствовали. Значимые различия были выявлены также при анализе СРПВ, которая оказалась на 1,7 м/с выше в группе больных с рецидивами ФП (p<0,001). Наши результаты сопоставимы с данными исследования D. Lau и соавт., которые показали, что повышение артериальной ригидности способствует негативному ремоделированию ЛП и ассоциируется с большей частотой рецидивов изолированной ФП после радиочастотной катетерной абляции [27]. Логистический регрессионный анализ в нашей работе подтвердил независимую связь рецидивов ФП с СРПВ (ОР 1,46; 95% ДИ 1,18-1,80; p=0,0004).

В настоящее время широко распространена оценка общего состояния здоровья и КЖ пациентов с помощью простых методов [28-30]. У больных с ФП заполнение опросников позволяет оценить и проанализировать динамику и взаимосвязь КЖ с эпизодами аритмии, оперативными вмешательствами и другими факторами, что способствует индивидуализации подхода к лечению и повышению эффективности терапии. В 2-летнем исследовании у 323 пациентов с ФП, перенесших радиочастотную абляцию, анализ КЖ с использованием опросника SF-36 показал, что у пациентов без рецидивов аритмии достоверно улучшились оба интегральных показателя: физический компонент здоровья – на 17 баллов (p<0,001), психологический компонент – на 15 баллов p<0,001). У пациентов с рецидивом ФП улучшение показателей КЖ было менее выраженным [8]. D. Raine и соавт. также оценивали КЖ до и через 3 месяца после радиочастотной абляции. Достоверное улучшение интегральных показателей КЖ наблюдали только в группе пациентов, у которых удерживался синусовый ритм после вмешательства (PCS на 5 баллов [p<0,01] и MCS на 7 баллов [p<0,01]) [31].

В нашем исследовании статистически значимых различий в динамике интегральных показателей КЖ в зависимости от наличия рецидива ФП не было выявлено, что согласуется с данными некоторых других авторов [8-10]. Это может отчасти объясняться преобладанием бессимптомных или малосимптомных эпизодов ФП и их относительной непродолжительностью. Вместе с этим в некоторых исследованиях показана связь СРПВ с КЖ пациентов [32,33]. В исследовании E. Kidher и соавт. в группе пациентов с нормальной СРПВ наблюдалась более выраженная положительная динамика показателей КЖ по шкалам физического здоровья, чем в группе пациентов с повышенной СРПВ [32]. Эти данные перекликаются с нашими результатами, показавшими независимую ассоциацию улучшения физического компонента здоровья с СРПВ (β=-0,57, p=0,04). У пациентов с нормальными эластическими свойствами артерий отмечалось более выраженное улучшение интегральных показателей физического и психологического компонентов здоровья, чем у пациентов с СРПВ⩾10 м/с (+8,0 против +1,4 балла [p=0,0009] и +8,0 против -0,1 балла [p=0,0009] соответственно).

Таким образом, полученные нами результаты позволяют говорить о взаимосвязи между снижением СРПВ и улучшением физического статуса пациентов с АГ и ФП, что, возможно, определяет новое клиническое и прогностическое значение оценки артериальной жесткости.

Заключение

При сопоставимом снижении периферического АД дилтиазем, как и метопролол, уменьшает центральное систолическое и диастолическое АД и СРПВ, однако в меньшей степени снижает индекс амплификации. При

сопоставимом снижении ЧСС дилтиазем уменьшает цИА, в то время как метопролол его увеличивет, что может быть обусловлено менее выраженным увеличением давления аугментации и продолжительности сердечного выброса на фоне приема антагониста кальциевых каналов. У пациентов с АГ и непродолжительным анамнезом ФП вне зависимости от выбора пульсурежающего препарата рецидивы аритмии имеют независимую ассоциацию с возрастом и СРПВ. Исходно меньшая СРПВ является независимым предиктором улучшения интегрального физического компонента здоровья на фоне ритмурежающей терапии.

1. Kirchhof P, Benussi F, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J 2016;37:2893-962.
2. Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. Российский кардиологический журнал 2013;4 (прил. 3):1-100.
3. Арутюнов Г.П., Недогода С.В., Гиляревский С.Р. и др. Сложные вопросы лечения артериальной гипертензии: влияние повышенной частоты сердечных сокращений и сопутствующих заболеваний на выбор антигипнртензивной терапии в практике кардиолога и терапевта. Заключение совета экспертов. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;91(1):63-6.
4. Кобалава Ж.Ж., Котовс:ая Ю.В., Виллевальде С.В. и др. Перспективы лечения артериальной гипертонии. Артериальная гипертензия 2013;4(19):280-9.
5. Hayes C. Control of hypertension improves the outcome of therapies for paroxysmal and persistent atrial fibrillation. J Atrial Fib 2014;7(2):55-8.
6. Hagens VE, Ranchor AV, Van Sonderen E, et al. Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation. Results from the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) Study. J Am Coll Cardiol 2004;43:241-7.
7. Purerfellner H, Martinek M, Aichinger J, et al. Quality of life restored to normal in patients with atrial fibrillation after pulmonary vein ostial isolation. Am Heart J 2004;148:318-25.
8. Wokhlu A, Monahan KH, Hodge DO, et al. Long-term quality of life after ablation of atrial fibrillation the impact of recurrence, symptom relief, and placebo effect. JACC 2010;55:2308-16.
9. Fichtner S, Deisenhofer I, Kindsmuller S, et al. Prospective assessment of short- and long-term quality of life after ablation for atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol 2012;23:121-7.
10. Mantovan R, Macle L, De Martino G, et al. Relationship of quality of life with procedural success of atrial fibrillation (AF) ablation and postablation AF burden: substudy of the STAR AF randomized trial. Can J Cardiol 2013;29:1211-17.
11. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. for the CAFE and ASCOT investigators. Differential impact of blood pressure lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes. Circulation 2006;113:1213-25.
12. Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P, Laurent S. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination the EXPLOR study. J Hypertens 2010;55:1314-22.
13. Шаваров А.А., Киякбаев Г.К., Кобалава Ж.Д. Центральное давление и артериальная жесткость у больных стабильной стенокардией и артериальной гипертонией без систолической дисфункции левого желудочка: эффекты атенолола и ивабрадина. Журнал Сердечная недостаточность 2015;16(3): 179-86.
14. Gronefeld GC, Lilienthal J, Kuck KH, et al. Impact of rate versus rhythm control on quality of life in patients with persistent atrial fibrillation. Results from a prospective randomized study. Eur Heart J 2003;24:1430-6.
15. Deepak KG, Amil MS, Giugliano PR, et al. Left atrial structure and function in atrial fibrillation: ENGAGE AF-TIMI 48. Eur Heart J 2014;35;1457-65.
16. Lantelme P, Mestre C, Lievre M, et al. Heart rate: an important confounder of pulse wave velocity assessment. J Hypertens 2002;39:1083-87.
17. Lee SH, Choi S, Jung JH, Lee N. Effects of atrial fibrillation on arterial stiffness in patients with hypertension. Angiology 2008;59(4):459-63.
18. Орлова Я.А., Агеев Ф.Т. Жесткость артерий как интегральный показатель сердечно-сосудистого риска: физиология, методы оценки и медикаментозной коррекции. Сердце 2006;5(2):65-70.
19. Laurent S, Cockcroft J, van Bortel L, et al. on behalf of the European Network for Noninvasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. Eur Heart J 2006;27:2588-605.
20. Weber T, O'Rourke MF, Ammer M, et al. Arterial stiffness and arterial wave reflections are associated with systolic and diastolic function in patients with normal ejection fraction. Am J Hypertens 2008;21:1194-202.
21. Kaji Y, Miyoshi T, Doi M, et al. Augmentation index is associated with B-type natriuretic peptide in patients with paroxysmal atrial fibrillation. Hypertension Res 2009;32:611-16.
22. Троицкая Е.А., Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д. Модулирующий эффект достижения целевого артериального давления в отношении скорости пульсовой волны у пациентов с неосложненной артериальной гипертонией. Артериальная гипертензия 2014;20(6):578-90.
23. Гончаров И.С., Ахметов Р.Е., Александрия Л.Г. и др. Современные представления о роли артериальной ригидности в патогенезе сердечной недостаточности. Клин фармакол тер 2013;22(3):53-60.
24. Кобалава Ж.Д, Котовская Ю.В., Виллевальде С.В. и др. Артериальная жесткость и хроническая болезнь почек: причины и последствия. Клин фармакол тер 2014;10(1):83-91.
25. Kampus P, Serg M, Kals M, et al. Differential effects of nebivolol and metoprolol on central aortic pressure and left ventricular wall thickness. J Hypertens 2011;57(6):1122-8.
26. Stefanadis C, Dernellis J, Vlachopoulos C, et al. Aortic function in arterial hypertension determined by pressure-diameter relation: effects of diltiazem. Circulation 1997;96:1853-8.
27. Lau DH, Middeldorp ME, Brooks AG, et al. Aortic stiffness in lone atrial fibrillation: a novel risk factor for arrhythmia recurrence. Plos One 2013; 8(10): e76776.
28. Dorian P, Paquette M, Newman D, et al. Quality of life improves with treatment in the Canadian Trial of Atrial Fibrillation. Am Heart J 2002;143:984-90.
29. Levy T, Walker S, Mason M, et al. Importance of rate control or rate regulation for improving exercise capacity and quality of life in patients with permanent atrial fibrillation and normal left ventricular function: a randomised controlled study. Heart 2001;85:171-8.
30. Reynolds MR,Walczak J, White SA, et al. Improvements in symptoms and quality of life in patients with paroxysmal atrial fibrillation treated with radiofrequency catheter ablation versus antiarrhythmic drugs. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2010;3:615-23.
31. Raine D, Langley P, Shepherd E, at al. Effect of catheter ablation on quality of life in patients with atrial fibrillation and its correlation with arrhythmia outcome. Open Heart 2015;2:e000302.
32. Kidher E, Harling L, Nihoyannopoulos P, et al. High aortic pulse wave velocity is associated with poor quality of life in surgical aortic valve stenosis patients. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2014;19(2):189-97.
33. Mitu O, Roca M, Leon MM, et al. Association of health-related quality of life with cardiovascular risk factors and subclinical atherosclerosis in non-diabetic asymptomatic adults. Biomed Res 2016;27(3):687-94.

Association of quality of life with pulse wave velocity in patients with recurrent atrial fibrillation treated with rate control medications

A.A. Shavarov, G.K. Kiyakbaev, V.S. Moiseev

Aim. To assess a relationship between arterial stiffness and health-realted quality of life (QoL) in hypertensive patients with atrial fibrillation (AF).

Material and methods. Fifty five hypertensive pts (40% male) aged 66 (62; 73) years with recurrent AF were treated with metoprolol (n=31) or diltiazem (n=24). All patients underwent clinical and echocardiographic examination, applanation tonometry by Sphygmocor and completed SF36v2 questionnaire before and 3 months after treatment.

Results. Both diltiazem and metorpolol reduced brachial blood pressure as well as systolic and diastolic central blood pressure and pulse wave velocity (PWV). However, decrease in amplification index in the diltiazem arm was less than in the metoprolol arm. Despite comparable heart rate reduction, diltiazem decreased central augmentation index while metoprolol increased it. Over 3-month follow-up, AF recurrences were documented in 36 (65%) patients. There were no significant differences in changes of Physical Component Summary (PCS) and Mental Component Summary (MCS) between patients with and without recurrent AF. Logistic regression analysis showed significant negative association between improvement of PCS and PWV (p=0,04) and between improvement of MCS and baseline MCS (p<0,0001). Age [odds ratio (OR) 1,07; 95% CI 1,01-1,13; p=0,02] and PWV [OR 1,46; 95% CI 1,18-1,80; p=0,0004] were associated with increased risk of AF recurrence.

Conclusion. Lower baseline PWV was associated with improvement of PCS irrespective of AF recurrences in patients with arterial hypertension. Pulse wave velocity and age were an independent predictors of arrhythmia recurrence in hypertensive patients with short-term history of AF.

Keywords. *Atrial fibrillation, arterial rigidity, HRQoL.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (4), 45-50.

Аорто-брахиальный градиент сосудистой жесткости у пациентов с ишемической болезнью сердца и атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей

В.В. Генкель, А.О. Салашенко

ФГБОУ ВО "Южно-Уральский государственный медицинский университет" Минздрава Российской Федерации, г. Челябинск

Цель. Оценить значение аорто-брахиального градиента сосудистой жесткости в популяции пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от наличия атеросклероза артерий нижних конечностей (ААНК).

Материал и методы. В исследование были включены 118 пациентов со стабильной ИБС, в том числе 72 мужчины и 46 женщин (средний возраст – 60,9±7,1 лет). Первую группу составили 85 пациентов с ИБС и ААНК, вторую – 33 больных с ИБС и интактными АНК. Регионарную аортальную жесткость и жесткость артерий мышечного типа измеряли методом аппланационной тонометрии. Для оценки градиента сосудистой жесткости рассчитывали отношение скорости пульсовой волны на каротидно-феморальном (СПВкф) и каротидно-радиальном (СПВкр) участках. Всем пациентам проводили триплексное сканирование АНК на цифровом ультразвуковом сканере экспертного класса "Samsung Medison EKO7" (Япония).

Результаты. Средний градиент сосудистой жесткости в первой группе [1,07 (0,93; 1,21)] был достоверно выше, чем во второй группе [0,89 (0,81; 1,00); p=0,001)]. В первой группе пациентов было достоверно больше больных с инверсией градиента сосудистой жесткости – 63,7% против 28,0% (p=0,002). Увеличение аорто-брахиального градиента сосудистой жесткости, вплоть до его инверсии, ассоциировалось со старшим возрастом пациентов (r=0,259; p=0,012), снижением скорости клубочковой фильтрации (r=-0,273; p=0,01), увеличением толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) бедренных артерий (r=0,351; p=0,002), а также степенью стенозирования бедренных артерий (r=0,295; p=0,012) и артерий берцового сегмента (r=0,305; p=0,01).

Заключение. Пациенты с ИБС и ААНК отличались статистически значимо большими значениями градиента сосудистой жесткости по сравнению с пациентами с ИБС и интактными АНК. Аорто-брахиальный градиент сосудистой жесткости является перспективным маркером ремоделирования сосудов, несущим дополнительную диагностическую и прогностическую информацию у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, обусловленными атеросклерозом.

Адрес: 454092 г. Челябинск, ул. Воровского, 64

Ключевые слова. *Сосудистая жесткость, скорость пульсовой волны, атеросклероз артерий нижних конечностей, ишемическая болезнь сердца, градиент сосудистой жесткости.*

Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (4), 51-54.

Изменение эластических свойств сосудистой стенки в масштабах артериальной системы кровообращения носит нелинейный и анизотропный характер [1]. В физиологических условиях артериальная жесткость нарастает по направлению от аорты и крупных эластических сосудов к периферическим артериям. Данная закономерность обычно обозначается как "градиент сосудистой жесткости" [2]. Жесткость аорты определяет ее демпфирующие функции, от которых в свою очередь зависит трансформация пульсативного кровотока в аорте в непрерывный капиллярный кровоток и амортизация колебаний артериального давления (АД), предотвращающая их передачу на микроциркуляторное русло [3]. Таким образом, градиент сосудистой жесткости оказывает протективное действие на систему микроциркуляции [4]. Соответственно, снижение или инверсия градиента сосудистой жесткости оказывает повреждающее действие на микроциркуляторное русло и может служить маркером проградиентных стадий сосудистого ремоделирования [5].

В клинических исследованиях оценка градиента сосудистой жесткости проводится путем расчета отношения скорости пульсовой волны на каротидно-феморальном (СПВкф) и каротидно-радиальном (СПВкр) участках. Установлены различные клинические состояния, изменяющие градиент сосудистой жесткости. Так, например, физиологическое старение вызывает увеличение жесткости главным образом аорты и крупных эластических артерий, в то время как жесткость сосудов мышечного типа изменяется незначительно или, напротив, снижается [6]. В ряде исследований показаны снижение или инверсия градиента сосудистой жесткости при хронической болезни почек, сахарном диабете, артериальной гипертонии [7-9]. Важность данного показателя подтверждается его прогностической ценностью в отношении развития неблагоприятных собы-

тий. В исследовании C. Fortier и соавт. увеличение отношения СПВкф/СПВкр на одно стандартное отклонение у пациентов, получающих лечение гемодиализом, ассоциировалось с увеличением относительно риска смерти от всех причин в 1,43 раза (95% доверительный интервал 1,24-1,64) [12]. Вместе с тем, опубликовано ограниченное число работ, в которых изучался аортобрахиальный градиент сосудистой жесткости в особых популяциях пациентов, что диктует необходимость проведения дальнейших клинических исследований.

Целью исследования было оценить значение аортобрахиального градиента сосудистой жесткости у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от наличия атеросклероза артерий нижних конечностей (ААНК).

Материал и методы

В исследование были включены 118 пациентов со стабильной ИБС, в том числе 72 мужчины и 42 женщины (средний возраст – 60,9±7,1 лет). Первую группу составили 85 пациентов с ИБС и ААНК, вторую – 33 больных с ИБС и интактными АНК (табл. 1). Критерием диагноза ААНК было наличие атеросклеротических бляшек, визуализизируемых при триплексном сканировании АНК. В первой группе было достоверно больше мужчин и пациентов с хронической сердечной недостаточностью и достоверно чаще проводилась терапия дезагрегантами и статинами. По остальным показателям две группы не отличались.

Все пациенты заполняли форму информированного согласия на участие в исследовании, одобренную локальным этическим комитетом. Определяли уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) и липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), гликозилированного гемоглобина, креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI, высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ).

Регионарную аортальную жесткость и жесткость артерий мышечного типа измеряли с использованием прибора “Нейрософт Поли-Спектр-СРПВ” (г. Иваново, Россия) методом аппланационной тонометрии. Для измерения сосудистой жесткости синхронно регистрировали сфигмограммы сонной, лучевой и бедренной артерий. Одновременно регистрировали ЭКГ во II стандартном отведении. Перед регистрацией СПВ измеряли АД методом Н.С. Короткова на обеих конечностях. Каротидно-феморальную СПВ (СПВкф) определяли по времени прохождения пульсовой волны между сфигмодатчиками, расположенными над правой сонной и правой бедренной артериями. Каротидно-радиальную СПВ (СПВкр) определяли по времени прохождения пульсовой волны между сфигмодатчиками, расположенными над правой сонной артерией и правой лучевой артерией в дистальной трети предплечья. Исследование проводили в соответствии с рекомендациями, изложенными в Европейском консенсусе экспертов по артериальной жесткости и согласованном мнении российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике [10,11].

Всем пациентам проводили триплексное сканирование АНК на цифровом ультразвуковом многофункциональном диагностическом сканере экспертного класса “Samsung Medison EKO7” (Япония). В продольном и поперечном сечении с обеих сторон осматривали следующие артерии на доступных осмотру участках: общие бедренные артерии, поверхностные бедренные артерии, подколенные артерии, тибиоперинеальный ствол, передние большеберцовые артерии, задние большеберцовые артерии, артерии тыла стопы. Толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) общей бедренной артерии измеряли в ручном режиме по дальней стенке сосуда на 1 см проксимальнее бифуркации. Рассчитывали среднюю ТКИМ общих бедренных артерий как среднее значение ТКИМ слева и справа. Степень стенозирования исследуемых сосудов определяли планиметрически в случае выявления атеросклеротических бляшек на доступных осмотру в В-режиме участках сосудистого русла с использованием гемодинамических допплерографических критериев [13].

Статистическую обработку проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics v. 22. Для определения взаимного влияния показателей использовали корреляционный анализ Спирмена. Для оценки значимости различий между двумя группами рассчитывали критерий согласия Пирсона и критерий Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при уровне ошибки $p<0,05$.

Результаты

В первой группе СПВкр составила в среднем 12,5 (10,2; 13,8) м/с и достоверно не отличалась от таковой во второй группе – 11,7 (10,9; 15,0) м/с (p=0,301). Средние значения СПВкф также были сопоставимыми в двух группах – 12,5 (11,0; 15,4) м/с и 11,6 (10,0; 13,0) м/с, соответственно (p=0,136). В то же время аортально-брахиальный градиент сосудистой жесткости в первой группе был достоверно выше, чем во второй: 1,07 (0,93; 1,21) и 0,89 (0,81; 1,00), соответственно (рис. 1). Увеличение отношения СПВкф/СПВкр больше единицы свидетельствует об инверсии физиологического градиента сосудистой жесткости. Кроме того, в первой группе пациентов было достоверно больше больных с инверсией градиента сосудистой жесткости – 63,7% против 28,0% (p=0,002).

ТАБЛИЦА 1. Клиническая характеристика пациентов

Показатель	ИБС+ААНК (n=85)	ИБС (n=33)	p
Мужчины/женщины	55/30	17/16	0,042
Возраст, лет	64,0 (58,0; 66,0)	60,0 (56,0; 64,0)	0,253
ИМТ, кг/м²	30,0 (27,0; 32,0)	30,5 (27,2; 32,0)	0,934
Курение, n (%)	38 (44,7%)	9 (27,3%)	0,064
Гипертония, n (%)	84 (98,8)	31 (93,9)	0,320
Диабет 2 типа, n (%)	41 (48,2)	14 (42,4)	0,488
ХСН, n (%)	72 (84,7)	18 (54,5)	0,003
ОХС, ммоль/л	4,73 (3,74; 5,52)	4,25 (3,80; 5,93)	0,542
ХС ЛНП, ммоль/л	2,48 (1,86; 3,37)	2,62 (1,73; 3,99)	0,469
ХС ЛВП, ммоль/л	1,16 (0,99; 1,38)	1,34 (1,10; 1,54)	0,574
Триглицериды, ммоль/л	1,76 (1,26; 2,32)	1,45 (1,04; 1,90)	0,444
вч-СРБ, мг/л	2,75 (1,12; 5,53)	2,88 (1,44; 5,69)	0,349
СКФ, мл/мин/1,73 м²	61,5 (52,0; 70,0)	64,5 (58,0; 75,0)	0,140
HbA_{1c}, %	5,40 (4,80; 6,40)	5,40 (4,98; 6,50)	0,618
Ингибиторы РААС, n (%)	69 (81,2)	29 (87,8)	0,481
Дезагреганты, n (%)	80 (94,0)	25 (75,7)	0,001
Бета-блокаторы, n (%)	61 (71,7)	16 (48,5)	0,067
Статины, n (%)	66 (77,6)	17 (51,5)	0,021

Примечание: РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; ИМТ – индекс массы тела; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, ОХС – общий холестерин, ЛНП – липопротеиды низкой плотности, ЛВП – липопротеиды высокой плотности

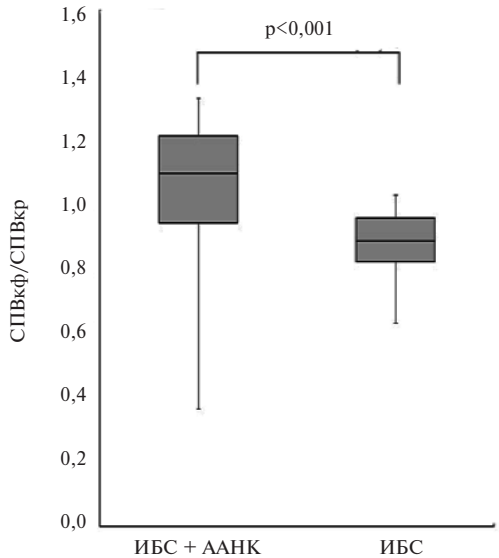


Рис. 1. Градиент сосудистой жесткости у пациентов двух групп

Средняя ТКИМ общей бедренной артерии была статистически значимо выше в первой группе, в то время как различия в степени стенозирования исследуемых сосудов между двумя группами обусловлены дизайном исследования (табл. 2).

С целью выявления взаимосвязей увеличения градиента сосудистой жесткости и некоторых клинико-инструментальных характеристик пациентов был проведен корреляционный анализ. Увеличение аорто-брахиального градиента сосудистой жесткости, вплоть до его инверсии, ассоциировалось со старшим возрастом пациентов (r=0,259; p=0,012), снижением СКФ (r=-0,273; p=0,01), увеличением ТКИМ общей бедренной артерии (r=0,351; p=0,002), а также степенью стенозирования общей бедренной артерии (r=0,295; p=0,012), поверхностной бедренной артерии (r=0,301; p=0,01) и артерий берцового сегмента – передней большеберцовой (r=0,305; p=0,01) и задней большеберцовой (r=0,357; p=0,002).

ТАБЛИЦА 2. Результаты триплексного сканирования АНК у пациентов обеих групп

Показатель	ИБС+ААНК (n=85)	ИБС (n=33)	p
ТКИМ, мм			
правая общая бедренная артерия	1,05 (0,89; 1,20)	0,88 (0,68; 1,05)	0,002
левая общая бедренная артерия	1,10 (0,85; 1,20)	0,90 (0,61; 1,05)	0,0001
общая бедренная артерия (средняя)	1,05 (0,91; 1,19)	0,89 (0,63; 1,04)	0,0001
Стеноз, %			
правая общая бедренная артерия	25,4±17,8	0,00±0,00	0,0001
левая общая бедренная артерия	26,7±18,4	0,00±0,00	0,0001
правая поверхностная бедренная артерия	20,6±17,8	0,00±0,00	0,0001
левая поверхностная бедренная артерия	21,9±19,3	0,00±0,00	0,0001
правая подколенная артерия	22,3±16,5	0,00±0,00	0,0001
левая подколенная артерия	22,2±14,7	0,00±0,00	0,0001
правая передняя большеберцовая артерия	29,5±14,7	0,00±0,00	0,0001
левая передняя большеберцовая артерия	33,1±18,1	0,00±0,00	0,0001
правая задняя большеберцовая артерия	25,9±12,0	0,00±0,00	0,0001
левая задняя большеберцовая артерия	26,7±12,9	0,00±0,00	0,0001

Обсуждение

В последние годы было опубликовано множество работ, в которых постулируется исключительная физиологическая роль аорты в регуляции регионарной и системной гемодинамики, а также важность согласованного взаимодействия в системе “аорта-левый желудочек” [14,15]. Установлена независимая предиктивная ценность аортальной жесткости в отношении развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [16]. Однако в ряде клинических исследований не подтверждена прогностическая ценность сосудистой жесткости периферических артерий, и ее измерение не рекомендовано для оценки прогноза в клинической практике [11,17]. В сложившейся ситуации важнейшая роль периферических артерий мышечного типа в системной циркуляции будет недооцениваться, что, в свою очередь, будет формировать механистические взгляды на функционирование сердечно-сосудистой системы. Адекватное изучение физиологии и патофизиологии сердечно-сосудистой системы невозможно без комплексной оценки всех подсистем с учетом их интегративного взаимодействия на уровне организма [12]. В контексте этого, оценка аорто-брахиального градиента сосудистой жесткости дает возможность изучения особенностей взаимодействия артерий эластического и мышечного типов. Возможно, прогностическая ценность такого подхода будет превосходить ценность метода, основанного на изолированной оценке аортальной жесткости. Так, в работе C. Fortier и соавт. предиктивная ценность коэффициента СПВкф/СПВкр превосходила таковую СПВкф, являющуюся “золотым стандартом” оценки сосудистой жесткости [12]. Это позволило A. Covic и D. Siriopol предположить, что измерение коэффициента СПВкф/СПВкр может стать новым “золотым стандартом” в диагностике сосудистой жесткости [18].

В проведенной нами работе впервые было показано, что у пациентов с ИБС и ААНК коэффициент СПВкф/СПВкр был значительно выше, чем у больных с ИБС и интактными АНК. При этом межгрупповых различий в показателях СПВкф и СПВкр выявлено не было, что свидетельствует в пользу самостоятельной ценности коэффициента СПВкф/СПВкр. На наш взгляд, результаты проведенного исследования демонстрируют важность оценки состояния периферических артерий. В нормальных условиях терминальный отдел брюшной аорты с отходящими от нее магистральными артериями нижних конечностей является местом, вносящим весомый вклад в формирование отраженной пульсовой волны [19]. У пациентов с атеросклеротическим поражением АНК

зачастую выявляется также поражение более проксимальных отделов сосудистого русла, включая подвздошные артерии и терминальный отдел брюшной аорты. Это приводит к раннему возвращению отраженной пульсовой волны во время систолы желудочков и росту систолического АД. Данный механизм способствует формированию "порочного круга", в котором увеличение сосудистой жесткости занимает центральное место. Кроме того, в проведенном исследовании увеличение градиента сосудистой жесткости ассоциировалось с такими важнейшими детерминантами аортальной жесткости, как возраст и СКФ.

Заключение

Пациенты с ИБС и ААНК отличались статистически значимо большими значениями градиента сосудистой жесткости по сравнению с пациентами с ИБС и интактными АНК. Аорто-брахиальный градиент сосудистой жесткости является перспективным маркером ремоделирования сосудов, несущим дополнительную диагностическую и прогностическую информацию у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, обусловленными атеросклерозом

1. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al.; European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. Eur Heart J 2006;27(21): 2588-605.
2. Niiranen TJ, Kalesan B, Larson MG, et al. Aortic-brachial arterial stiffness gradient and cardiovascular risk in the community: The Framingham Heart Study. Hypertension 2017, doi: 10.1161/hypertensionaha.116.08917.
3. Briet M, Boutouyrie P, Laurent S, London GM. Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD. Kidney Intern 2012;82:388–400.
4. Fortier C, Agharazii M. Arterial stiffness gradient. Pulse 2015; 3:159-66.
5. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant metaanalysis of prospective observational data from 17,635 subjects. J Am Coll Cardiol 2014;63:636–46.
6. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. Hypertension 2004;43:1239-45.
7. Fortier C, Mac-Way F, Desmeules S, et al. Aortic-brachial stiffness mismatch and mortality in dialysis population. Hypertension 2015;65:378–384.
8. Старостина Е.С., Троицкая Е.А., Кобалава Ж.Д. Характеристика маркеров субклинического поражения периферических артерий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертонией. Врач-аспирант 2017; 2(1):148-56.
9. Старостина Е.С., Рохас Т.Э., Троицкая Е.А., Кобалава Ж.Д. Утрата физиологического градиента артериальной жесткости как маркер раннего поражения сосудистого русла у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Евразийский кардиологический журнал 2016;3:172-3.
10. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. J Hypertens 2012;30(3):445-8.
11. Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2016;15(2):4-19.
12. Fortier C, Mac-Way F, Desmeules S, et al. Aortic-brachial stiffness mismatch and mortality in dialysis population. Hypertension 2015;65:378-84.
13. Куликов В.П. Основы ультразвукового исследования сосудов. Видар-М 2015; 392 с.
14. Antonini-Canterin F, Poli F, Vriz O, et al. The ventricular-arterial coupling: From basic pathophysiology to clinical application in the echocardiography laboratory. J Cardiovasc Echography 2013;23:91-5.
15. Kaess BM, Rong J, Larson MG, et al. Relations of central hemodynamics and aortic stiffness with left ventricular structure and function: The Framingham Heart Study. J Am Heart Assoc 2016;5(3):e002693.
16. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2010;55(13):1318-27.
17. Munakata M. Brachial-ankle pulse wave velocity: background, method, and clinical evidence. Pulse (Basel) 2016;3(3-4):195-204.
18. Covic A, Siriopol D. Pulse wave velocity ratio: the new "gold standard" for measuring arterial stiffness. Hypertension 2015;65(2):289-90.
19. Safar ME. Atherosclerosis, large arteries and cardiovascular risk. Adv Cardiol 2007;44:199-211

Aortic-brachial arterial stiffness gradient in patients with coronary artery disease and atherosclerosis of lower limb arteries

V.V. Genkel, A.O. Salashenko

Aim. To assess the aortic-brachial arterial stiffness gradient in patients with coronary artery disease (CAD), depending on the presence of atherosclerosis of lower limb arteries.

Material and methods. We studied 118 patients with stable CAD (72 male and 46 female, average age of 60.9 ± 7.1 years) who were distributed into two groups: 85 patients with CAD and atherosclerosis of lower limb arteries (1st group) and 33 patients with CAD and intact lower limb arteries (2nd group). We measured aortic stiffness and stiffness of muscular arteries by applanation tonometry and the pulse wave velocity in the carotid-femoral (cfPWV) and carotid-radial (crPWV) sections. All patients underwent triplex scanning of lower limb arteries on a digital ultrasound multifunctional diagnostic scanner "Samsung Medison EKO7" (Japan).

Results. The mean aortic-brachial arterial stiffness gradient in the first group [1.07 (0.93, 1.21)] was significantly higher than in the second group [0.89 (0.81, 1.00); p=0.001]. In the first group, there were more patients with inversion of aortic-brachial arterial stiffness gradient – 63.7% versus 28.0% (p=0.002). An increase in the aortic-brachial arterial stiffness gradient was associated with the older age (r=0.259, p=0.012), a decrease in the glomerular filtration rate (r=-0.273, p=0.01), an increase in the intima-media thickness (IMT) (r=0.351, p=0.002), as well as the degree of stenosis of the femoral arteries (r=0.295, p=0.012) and the tibial arteries (r=0.305, p=0.01).

Conclusion. Patients with CAD and atherosclerosis of lower limb arteries had a statistically significantly higher gradient of vascular stiffness compared to patients with CAD and intact lower limb arteries. Aorto-brachial gradient of vascular stiffness is a promising marker of vascular remodeling, which carries additional diagnostic and prognostic information in patients with atherosclerotic cardiovascular diseases.

Key words. *Vascular stiffness, pulse wave velocity, atherosclerosis of lower limb arteries, coronary artery disease, gradient of vascular stiffness, aortic-brachial stiffness gradient.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (4), 51-54.

Вторичная криофибриногенемия у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами

Т.П. Шевцова[2], П.И. Новиков[1], Е.А. Макаров[2], А.Г. Серова[1], С.В. Моисеев[1,2]

[1]Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)
[2]Факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова

Цель. Изучение частоты и клинического значения вторичной криофибриногенемии (КФ) у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами (ААВ).

Материал и методы. В проспективное исследование включали пациентов с ААВ, соответствовавшим критериям Американской коллегии ревматологов и определению, принятому на конференции в Чапел-Хилле в 2012 г. У всех пациентов определяли криофибриноген и криоглобулин в крови с помощью стандартных методов. Для количественного анализа криофибриногена измеряли оптическую плотность раствора при 290 нм и использовали коэффициент экстинции, который рассчитали на основании калибровочной кривой, построенной с помощью коммерческого препарата лиофилизованного фибриногена человека. Клинические проявления, активность ААВ и лабораторные показатели оценивали на момент проведения анализа КФ.

Результаты. В исследование были включены 129 больных (средний возраст около 50 лет) с ААВ. Криоглобулин не определялся ни у одного пациента с ААВ, в то время как криофибриноген был выявлен у 42 (32,6%) больных. Частота КФ не зависела от варианта ААВ или типа АНЦА. Частота поражения верхних дыхательных путей, легких, почек и других органов и средний индекс BVAS были сопоставимыми у пациентов с КФ и без КФ, однако в группе больных с КФ было выявлено достоверное увеличение частоты геморрагического альвеолита и эрозивно-язвенного поражения кожи. Кроме того, наличие КФ ассоциировалось с более высоким значением индекса VDI, который используется для оценки тяжести необратимого поражения внутренних органов у пациентов с ААВ, а также повышением частоты венозных тромботических осложнений и смертности во время периода наблюдения. Концентрация криофибриногена прямо коррелировала с СОЭ, содержанием α_1- и α_2-глобулинов.

Заключение. Вторичная КФ была выявлена у трети пациентов с ААВ, получавших иммуносупрессивную терапию. Она не отражала активность васкулита, но ассоциировалась с повышенным риском язвенно-некротического поражения кожи, венозных тромботических осложнений и, возможно, более тяжелым течением ААВ.

Ключевые слова. *АНЦА-ассоциированный васкулит, криофибриноген, венозные тромботические осложнения.*

Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (4), 55-60.

Адрес: Москва, 119435, Россолимо, 11/5

В 1955 году D. Korst and C. Kratochvil при обследовании пациента с мигрирующим тромбофлебитом и раком легких обнаружили в плазме аномальный белок, который осаждался при температуре 4°С и растворялся при комнатной температуре [1]. По основным физическим свойствам он оказался сходным с фибриногеном и был назван криофибриногеном. В отличие от криоглобулинов, криофибриноген образуется только в плазме, а не в сыворотке [2-5]. Данные об эпидемиологии криофибриногенемии (КФ) ограничены. КФ встречается примерно у 3% здоровых людей и значительно чаще у пациентов с аутоиммунными и лимфопролиферативными заболеваниями, инфекциями и злокачественными опухолями [6-9]. У пациентов с симптомами криопротеинемии (повышенная чувствительность к холоду, кожные язвы, пурпура) частота КФ достигала 17-52% [5-11].

Патофизиология КФ изучена недостаточно. Появление криофибриногена нельзя объяснить повышением концентрации фибриногена в плазме, так как она остается нормальной у пациентов с КФ [2,8-10]. Высказано предположение, что образование криофибриногена и свертывание крови могут быть следствием нарушения фибринолиза [5-11], хотя нельзя исключить роль и иммунологических механизмов [5, 12]. Фибронектин может взаимодействовать с циркулирующими иммуноглобулинами или иммунными комплексами, образующимися при аутоиммунных заболеваниях [5-11]. В состав криофибриногена часто входят иммуноглобулины, а в стенке сосудов у пациентов с КФ обнаруживали гранулярные депозиты IgM, IgA и C3 [12] или иммунные комплексы [8]. При биопсии кожи у пациентов с КФ в поверхностных и глубоких сосудах определялись тромбы, содержащие преципитаты криофибриногена, которые состояли из фибриногена, фибронектина, α_1-антитрипсина и α_2-макроглобулина [13]. По данным гистологических исследований, КФ может сопровождаться не только васкулопатией, но и васкулитом в виде воспалительной лимфоцитарной и/или моноцитарной инфильтрации и образования гранулем в стенке сосу-

дов. Тромботическая окклюзия средних и мелких сосудов может усилиться под влиянием рефлекторного вазоспазма, стаза и повышенной вязкости крови [5].

КФ часто протекает бессимптомно, однако у части пациентов она приводит к развитию различных клинических симптомов, которые включают в себя поражение кожи (пурпура, ливедо, язвенно-некротические изменения, гангрена), синдром Рейно, реже – системные проявления (артралгии или артрит, миалгии и лихорадка), множественный мононеврит, поражение почек (протеинурия, гематурия и/или нарушение функции почек) [5,7,9,13]. Кроме того, КФ ассоциировалась с увеличением риска артериальных и венозных тромботических осложнений [2,5,9,14,15].

Целью проспективного исследования было изучение частоты и клинического значения вторичной КФ у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами (ААВ).

Материал и методы

В исследование включали пациентов, госпитализированных в 2013-2016 гг. с диагнозом ААВ (гранулематоза с полиангиитом, микроскопического полиангиита и эозинофильного гранулематоза с полиангиитом), соответствовавшим критериям Американской коллегии ревматологов и определению, принятому на конференции в Чапел-Хилле в 2012 г. [16,17]. Антитела к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) определяли в сыворотке крови иммуноферментным методом. Для оценки активности ААВ использовали индекс BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score) [18], а для оценки необратимого поражения внутренних органов и тканей – индекс VDI (Vasculitis Damage Index) [19]. Критерием ремиссии ААВ считали значение индекса BVAS 0-1 балл.

У всех пациентов определяли криофибриноген и криоглобулин в крови. Для этого набирали по 10 мл крови в две предварительно нагретые пробирки без антикоагулянта (криоглобулин) и с ЭДТА (криофибриноген). Оба образца центрифугировали при 2000 g в течение 30 мин при 37°С. В дальнейшем сыворотку и плазму охлаждали и оставляли на 7 дней при 4°С и анализировали в них наличие осадка или образование геля. Обратимость осаждения криофибриногена проверяли путем нагревания образца до 37°С. Считали, что в осадке только криофибриноген, если отсутствовало образование осадка в сыворотке, а осадок в плазме полностью растворялся при нагревании до 37°С [8-11,13,15].

Для количественного анализа криофибриногена осадок отделяли центрифугированием (2000 g в течение 30 мин при температуре 4°С) и промывали в минимальном объеме 0,15 М NaCl pH 7.4. Промытый осадок КФ растворяли в 0,1 м NaOH, снимали спектр светопоглощения в диапазоне от 230 до 400 нм с использованием планшетного ридера EnVision (PerkinElmer, США) и определяли оптическую плотность раствора при 290 нм [20]. Содержание фибриногена (белковой фракции) рассчитывали, используя значения оптической плотности раствора при 290 нм и коэффициента экстинции, определенного методом линейной регрессии при анализе данных калибровочной кривой, построенной с помощью коммерческого препарата лиофилизованного фибриногена человека (ООО “Технология-Стандарт”).

Клинические проявления, активность ААВ и лабораторные показатели оценивали на момент проведения анализа КФ. Кроме того, регистрировали тромботические осложнения в течение 6 мес до определения КФ и во время периода наблюдения в течение по крайней мере 6 мес.

Статистический анализ. Количественные переменные представлены в виде средних значений и стандартных отклонений или медиан и межквартильного диапазона. Качественные переменные сравнивали с помощью точного критерия Фишера или критерия χ^2 Пирсона, а количественные переменные – с помощью критерия Стьюдента или теста Уилкоксона в зависимости от распределения переменных. Проводили корреляционный анализ с использованием критерия Пирсона или коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$. Для статистической обработки полученных результатов использовали программы GraphPad Prism 7 (GraphPad Software Inc., La Jolla, USA) и MedCalc (MedCalc Software bvba, Mariakerke, Belgium).

Результаты

В исследование были включены 129 больных ААВ в возрасте в среднем около 50 лет (табл. 1). У большинства из них был диагностирован гранулематозный полиангиит или микроскопический полиангиит. У 95 (73,6%) больных определялись АНЦА к протеиназе-3 или миелопероксидазе. Среди 26 АНЦА-негативных больных у 7 диагностировали эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, у 19 – локальную форму гранулематоза с полиангиитом. У 63 (48,8%) пациентов диагноз был подтвержден гистологически при биопсии слизистой оболочки носа (у 56), тканей орбиты (у 4) или почки (у 3). Все пациенты получали иммуносупрессивную терапию глюкокортикостероидами ± иммуносупрессивными препаратами. Криофибриноген определяли в среднем через 33 месяца (4; 67) после

ТАБЛИЦА 1. Характеристика обследованных пациентов

Показатели	Значения
Средний возраст, лет	49,8±11,9
Женщины/мужчины	81/48
Диагноз, n (%)	
Гранулематоз с полиангиитом	85 (65,9)
Микроскопический полиангиит	33 (25,6)
Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом	11 (8,5)
АНЦА, n (%)	
протеиназа-3	63 (48,8)
миелопероксидаза	32 (24,8)
не выявлены	26 (20,2)
не исследовались/нет данных	8 (6,2)
Клинические проявления, n (%)	
верхние дыхательные пути	80 (62,0)
легкие	80 (62,0)
почки	69 (53,5)
кожа	49 (38,0)
орган слуха	40 (31,0)
орган зрения	38 (29,5)
периферическая нервная система	21 (16,3)
гранулема орбиты	9 (7,0)
Иммуносупрессивная терапия, n (%)	
Комбинированная терапия	116 (89,9)
ГКС + циклофосфамид	36 (27,9)
ГКС + азатиоприн	40 (31,0)
ГКС + метотрексат	14 (10,9)
ГКС + микофенолата мофетил	9 (7,0)
ГКС + ритуксимаб	17 (13,2)
Монотерапия ГКС	4 (3,1)
Монотерапия азатиоприном	5 (3,9)
Монотерапия ритуксимабом	4 (3,1)

Примечание: ГКС – глюкокортикостероиды

ТАБЛИЦА 2. Характеристика двух групп пациентов с ААВ, сопровождавшимся и не сопровождавшимся КФ

Показатели	КФ+ (n=42)	КФ- (n=87)
Средний возраст, лет	49,5±11,3	50,3±13,8
Женщины/мужчины	25/17	56/31
Диагноз, n (%)		
Гранулематоз с полиангиитом	29 (69,1)	56 (64,4)
Микроскопический полиангиит	7 (16,7)	26 (29,9)
Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом	6 (14,3)	5 (5,8)
Клинические проявления, n (%)		
Легкие	28 (66,7)	52 (59,7)
Геморрагический альвеолит	11 (26,2)*	6 (6,9)
Почки	21 (50,0)	48 (55,2)
БПГН	9 (42,8)	15 (31,3)
Орган слуха	13 (30,9)	27 (31,0)
Орган зрения	16 (38,1)	22 (25,3)
Гранулема орбиты	5 (11,9)	4 (4,6)
Верхние дыхательные пути	29 (69,1)	61 (70,1)
Стеноз гортани	4 (9,5)	8 (9,2)
Кожа	18 (42,9)	31 (35,6)
Эрозивно-язвенное поражение	6 (14,3)*	0
Периферическая нервная система	10 (23,8)	11 (12,6)
Тромбозы вен	4 (9,5)*	1 (1,2)
BVAS, Me (IQR)	7,4 (4; 18)	5,1 (1; 15)
BVAS 0-1, n (%)	8 (19,0)	22 (25,3)
VDI, Me (IQR)	6,1 (4; 8)*	3,5 (2; 5)

Примечание: Me – медиана, IQR – интерквартильный диапазон. *p<0,05 между группами, БПГН - быстропрогрессирующий гломерулонефрит

установления диагноза ААВ. Медиана длительности наблюдения в рамках данного исследования составила 18 мес (7; 26).

Криоглобулин не определялся ни у одного пациента с ААВ, в то время как криофибриноген был выявлен у 42 (32,6%) больных, в том числе у 29 (34,1%) из 85 пациентов с гранулематозом с полиангиитом, 7 (21,2%) из 33 пациентов с микроскопическим полиангиитом и 6 (54,5%) из 11 пациентов с эозинофильным гранулематозом с полиангиитом. Частота КФ у пациентов с различными вариантами ААВ достоверно не отличалась. КФ определялась у 20 (31,7%) из 63 пациентов с АНЦА к протеиназе-3, 7 (21,9%) из 32 больных с АНЦА с миелопероксидазе и 13 (50%) из 26 пациентов с АНЦА-негативным вариантом ААВ. Различия между этими группами также были недостоверными.

В течение 1 года у 21 пациента криофибриноген определяли повторно. У 17 пациентов КФ сохранялась, а у 4 исчезла. Следует отметить, что 2 из 4 больных начали терапию варфарином.

Средний возраст пациентов, у которых определялась и не определялась КФ, был сопоставимым (табл. 2). В обеих группах, как и во всей выборке, преобладали женщины. Процент пациентов с различными вариантами ААВ также был сходным в двух группах (большинство из них составили больные гранулематозом с полиангиитом). Частота поражения верхних дыхательных путей, легких, почек и других органов достоверно не отличалась у пациентов с КФ и без КФ. Однако у пациентов с КФ было выявлено достоверное увеличение частоты геморрагического альвеолита и эрозивно-язвенного поражения кожи. Медиана индекса BVAS, отражающего активность ААВ, у пациентов с КФ была выше, чем у пациентов без КФ, однако разница между группами не достигла статистической значимости. Доля пациентов с активным ААВ (BVAS⩾2) также была сходной в двух группах. В то же время медиана индекса VDI, который используется для оценки тяжести необратимого поражения внутренних органов у пациентов с ААВ, была достоверно выше у больных с КФ.

Развитие тромбозов глубоких и поверхностных вен нижних конечностей было отмечено у 4 (9,5%) пациентов с КФ и 1 (1,2%) пациента без КФ (p<0,05). Частота венозных тромботических осложнений в группах пациентов с КФ и без КФ составила 6,35 и 0,77 на 100 пациенто-лет, соответственно (отношение шансов 9,053; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,979, 86,715). У всех 5 пациентов с ААВ, осложнившимся венозным тромбозом, определялась умеренная или высокая активность васкулита (индекс BVAS ⩾3). У 2 из 4 больных с КФ венозный тромбоз развился в течение первых 12 мес после установления диагноза, а у 2 – более чем через 10 лет.

Во время периода наблюдения умерли 4 (9,5%) из 42 пациентов с КФ и 1 (1,2%) из 87 больных без КФ. Смертность составила 6,35 и 0,77 на 100 пациенто-лет, соответственно (отношение шансов 9,053; 95% ДИ 0,979, 86,715).Среди пациентов с КФ один больной умер от инфаркта миокарда, а три больных – от инфекционных осложнений, причем у одного из них отмечались множественные тромбозы вен нижних конечностей. Одна пациентка без КФ умерла от инсульта.

Количественный анализ криофибриногена проводили у 20 из 42 пациентов. Содержание криофибриногена варьировалось от 22,7 до 369,4 мг/дл, а медиана концентрации составила 60,9 мг/дл (41,9;79,3). Был проведен анализ корреляции уровня криофибриногена с показателями системного воспаления (количеством лейкоцитов, СОЭ, концентрацией С-реактивного белка), содержанием фибриногена, показателями свертывания крови (активированным частичным тромбопластиновым временем, протромбиновым индексом), концентрациями α_1- и α_2-глобулинов. Концентрация криофибриногена прямо коррелировала с СОЭ (r=0,8137, p=0,0004), содержанием α_1-глобулинов (r=0,8003, p=0,0003) и α_2-глобулинов (r=0,5431, p=0,0364) (рис. 1). Корреляция с другими изученными показателями отсутствовала.

Для выявления связи между КФ в плазме и клиниче-

ТАБЛИЦА 3. Корреляции между индексом BVAS, сывороточным уровнем креатинина, титром АНЦА и уровнем криофибриногена

	r_s	p
BVAS	0,2541	0,542
BVAS “легочный”	-0,1562	0,716
BVAS “почечный”	0,3121	0,549
Креатинин сыворотки	0,2431	0,911
Расчетная СКФ	0,2978	0,213
Титр АНЦА	0,0237	0,092

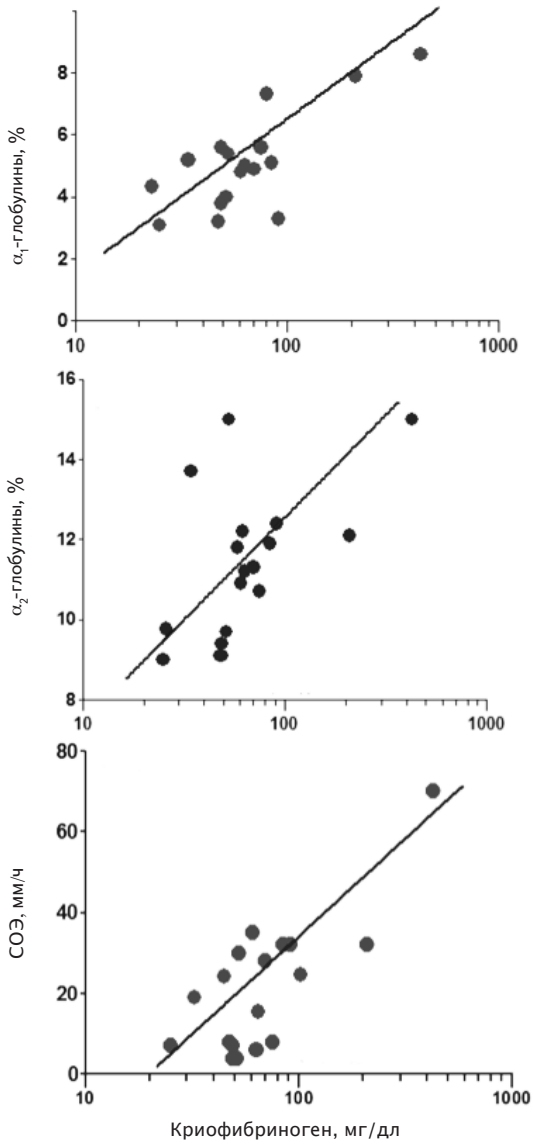


Рис. 1. Корреляция уровня криофибриногена в плазме с содержание α_1- и α_2-глобулинов и СОЭ

ской картиной оценивали наличие корреляционных связей между уровнем криофибриногена и индексом BVAS, “легочным” и “почечным” BVAS на момент проведения анализа, концентрацией креатинина, уровнем АНЦА-антител, однако статистически значимых результатов получено не было (табл. 3).

Медиана концентрации криофибриногена у пациентов с тромбозами составила 128,7 мг/дл, а у больных без тромбозов – 60,3 мг/дл, однако разница была недостоверной.

Обсуждение

Частота и клиническое значение вторичной КФ у пациентов с ААВ ранее не изучались. В нашем исследовании в достаточной большой выборке пациентов с различными вариантами ААВ (n=129) она определялась примерно в трети случаев. Частота КФ была сходной у пациентов с гранулематозом с полиангиитом и микроскопическим полиангиитом и почти в два раза выше у больных эозинофильным гранулематозом с полиангиитом. Однако последняя группа пациентов была самой малочисленной (n=11), поэтому этот результат был, скорее всего, случайным. У больных с васкулитами, ассоциированными с АНЦА к протеиназе-3 и миелопероксидазе, частота КФ также существенно не отличалась. КФ является вторичной по крайней мере у 30-50% больных и может быть связана с различными аутоиммунными заболеваниями, инфекциями, злокачественными опухолями и лимфопролиферативными заболеваниями, такими как В- или Т-клеточная лимфома, хронический лимфолейкоз, макроглобулинемия Вальденстрема или множественная миелома [21]. В исследовании, проводившемся в клинике Pitie-Salpetriere (Париж), у 2/3 больных причиной вторичной КФ были различные заболевания соединительной ткани и системные васкулиты, а у 1/3 – злокачественные опухоли или инфекции [14]. Сходные данные приводят и другие авторы [22]. Однако эпидемиология КФ у пациентов с аутоиммунными заболеваниями остается неизученной.

Как указано выше, криофибриноген, в отличие от криоглобулина, осаждается в плазме, а не в сыворотке. КФ и криоглобулинемия могут сочетаться друг с другом. В самом крупном исследовании криоглобулины определялись у 88% из 515 пациентов с КФ [14]. В другом исследования криоглобулинемия была отмечена у 23 (38%) из 60 пациентов с КФ, а криофибриноген определялся у 23 (70%) из 33 пациентов с криоглобулинемией [22]. В то же время C. Belizna и соавт. выявили криоглобулинемию всего у 11 (19%) из 59 пациентов с КФ [23]. Мы не наблюдали ни одного случая криоглобулинемии у пациентов с ААВ, как сочетавшимся, так и не сочетавшимся с КФ.

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что КФ, по-видимому, не связана с активностью ААВ. Хотя концентрация криофибриногена коррелировала с СОЭ, тем не менее, корреляция его содержания с уровнем С-реактивного белка, индексом активности ААВ (BVAS) или титром АНЦА отсутствовала. Более того, КФ с одинаковой частотой определялась у пациентов с активным и неактивным ААВ, а медиана индекса BVAS и доля пациентов с активным ААВ (BVAS⩾2) была сходной в группах больных, у которых была выявлена или отсутствовала КФ.

Клинические проявления эссенциальной и вторичной КФ были описаны в нескольких исследованиях, в которые были включены от 49 до 117 пациентов [5,9,23]. У подавляющего большинства больных (до 80%) отмечалось поражение кожи, которое включало в себя язвенно-некротические изменения, пурпуру и сетчатое ливедо. В некоторых случаях ишемия ткани приводила к развитию гангрены, которая может потре-

бовать ампутации. В одном исследовании у больных с некрозом кожи концентрация КФ была значительно выше, чем у больных без некротических изменений [12], однако число случаев было небольшим, а сходные результаты не были получены в другом исследовании [23]. Результаты нашего исследования подтверждают ассоциацию КФ с язвенно-некротическими изменения кожи. Хотя частота поражения кожи в целом была сопоставимой в группах пациентов с КФ и без КФ, тем не менее, язвенно-некротические изменения достоверно чаще встречались в первой группе. В то же время мы не наблюдали ни одного случая синдрома Рейно у пациентов с ААВ независимо от наличия криофибриногена в плазме.

У части пациентов с КФ определяются признаки нефропатии, проявляющейся протеинурией, гематурией и/или нарушением почечной функции. Более того, КФ отмечалась у значительной части пациентов с различными заболеваниями почек, в частности IgA-нефропатией [6,13,24]. Тем не менее, судить о вкладе КФ в развитие нефропатии сложно, особенно у пациентов с системными заболеваниями. В нашем исследовании поражение почек наблюдалось примерно у половины пациентов с ААВ, а частота его не зависела от наличия КФ. Частота поражения других органов также была сопоставимой в группах пациентов с КФ и без КФ, однако наличие КФ ассоциировалось с более высокой частотой геморрагического альвеолита.

Связь между КФ и тромботическими осложнениями даже при отсутствии типичных кожных или других симптомов была отмечена несколько десятилетий назад [25]. Частота артериальных и венозных тромботических осложнений достигала 55% у пациентов с эссенциальной КФ [14], хотя в большинстве других исследований она была ниже (от 4,5% до 26%) [5-11]. Тромботические осложнения включали в себя тромбозы поверхностных и глубоких вен, тромбоэмболию легочной артерии, инфаркт миокарда, ишемический инсульт, тромбоз артерии сетчатки и др. [26]. В нашем исследовании частота венозных тромботических осложнений у больных с КФ составила 9,5% и достоверно превышала таковую у пациентов без КФ. В то же время мы не выявили увеличения риска артериальных тромбозов у обследованных пациентов. Важную роль в патогенезе тромбообразования у пациентов с ААВ играет воспаление [27,28], поэтому венозные тромбоэмболические осложнения обычно развиваются на фоне активности васкулита, как правило, в течение первых 6-12 мес после установления диагноза [27]. Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что КФ может быть дополнительным фактором риска развития венозных тромботических осложнений у пациентов с ААВ.

M. Michaud и соавт. показали, что КФ является маркером более тяжелого течения криоглобулинемического васкулита [9]. В нашем исследовании медиана индекса VDI, который используется для оценки тяжести необратимого поражения внутренних органов у пациентов с ААВ, была достоверно выше у больных с КФ. Более того, КФ ассоциировалась с более высокой смертностью в течение 18 мес (медиана) после проведения теста. Эти данные могут иметь важное практическое значение, однако они должны быть подтверждены в дополнительных исследованиях.

Патофизиология образования криофибриногена окончательно не установлена. Результаты нашего и других исследований свидетельствует о том, что КФ ассоциируется с повышенным риском тромбообразования, в том числе в микрососудистом русле, который может отражать нарушение фибринолитического процесса. В некоторых исследованиях у пациентов с КФ были выявлены высокие уровни α_1-антитрипсина и α_2-макроглобулина в плазме крови [5-11]. В нашем исследовании была обнаружена прямая корреляция между концентрацией криофибриногена и содержанием α_1- и α_2-глобулинов, основными компонентами которых являются α_1-антитрипсин и α_2-макроглобулин, соответственно. Эти ингибиторы протеаз подавляют плазмин и, соответственно, фибринолиз, что, возможно, и приводит к образованию криофибриногена, окклюзирующего мелкие сосуды, особенно кожи. Кроме того, повышение уровня α_1-антитрипсина может нарушать процесс активации тромбина. В результате происходит активация процесса свертывания в сосудах малого и среднего калибра. В связи с этим логичным выглядит увеличение частоты язвенно-некротических поражений кожи у пациентов с КФ. Подтверждением этой гипотезы является эффективность фибринолитических препаратов у части пациентов с КФ [5,9]. Однако вопрос о том, является ли КФ причиной или следствием нарушения в свертывающей и фибринолитической системах, пока остается неясным.

Основой лечения вторичной КФ считают глюкокортикостероиды ± иммуносупрессивные средства, которые часто назначают и пациентам с эссенциальной КФ [5,8-10]. Хотя эффективность этих препаратов у пациентов с ААВ не вызывает сомнения, тем не менее, они, по-видимому, не оказывают существенного влияния на КФ, которая в нашем исследовании во всех случаях определялась на фоне иммуносупрессивной терапии. Необходимость применения антикоагулянтов и/или антиагрегантов для профилактики тромботических осложнений у пациентов с ААВ не доказана [5].

Наше исследование имеет определенные ограничения. В него включали пациентов с установленным диагнозом ААВ, получавших иммуносупрессивную терапию. Несомненный интерес представляет изучение частоты КФ у пациентов с впервые диагностированным ААВ и определение криофибриногена в динамике. Количественный анализ КФ проводился у небольшого количества пациентов, что не позволило достоверно оценить его клиническое значение. Тем не менее, исследование представляет собой первый опыт изучения КФ у достаточно большой группы пациентов с разными вариантами ААВ, а полученные результаты дают возможность определить направления дальнейших исследований.

Заключение

Криофибриноген был описан более 60 лет назад, однако патогенная роль его по-прежнему остается спорной, а частота и клиническое значение вторичной КФ при аутоиммунных заболеваниях мало изучены. В нашем исследовании вторичная КФ была выявлена у трети пациентов с ААВ, получавших иммуносупрессивную терапию. Она не отражала активность васкулита, но ассоциировалась с повышенным риском язвенно-некротического поражения кожи, венозных тромботических осложнений и, возможно, более тяжелым течением ААВ. Полученные данные обосновывают необходимость дальнейших исследований КФ у пациентов с ААВ и другими аутоиммунными заболеваниями.

1. Korst DR, Kratochvil CH. Cryofibrinogen in a case of lung neoplasm associated with thrombophlebitis migrans. Blood 1955;10:945-53.
2. Rubegni P, Flori ML, Fimiani M, Andreassi L. A case of cryofibrinogenaemia responsive to stanozolol. Br J Haematol 1996;93:217-9.
3. Zlotnick A, Shahin W, Rachmilewitz EA. Studies in cryofibrinogenemia. Acta Haematol 1969;42:8-17.
4. Glueck HI, Herrmann LG. Cold-precipitable fibrinogen, “cryofibrinogen”. Arch Intern Med 1964;113:748-57.
5. Moiseev S, Luqmani R, Novikov P, Shevtsova T. Cryofibrinogenaemia-a neglected disease. Rheumatology (Oxford) 2017;56:1445-51.
6. Nagy J, Ambrus M, Paal M, et al. Cryoglobulinaemia and cryofibrinogenaemia in IgA nephropathy: a follow-up study. Nephron 1987;46:337-342.
7. Sawada K, Takahashi R, Saniabadi AR, et al. Elevated plasma cryofibrinogen in patients with active inflammatory bowel disease is morbigenous. World J Gastroenterol 2006;12:1621-25.
8. Michaud M, Moulis G, Puissant B, et al, Cryofibrinogenemia: a marker of severity of cryoglobulinemia vasculitis. Amer J Med 2015;128(8):916-21.
9. Michaud M, Moulisc G, Balardya L, et al. Cryofibrinogenemie: etude monocentrique au CHU de Toulouse. Rev Med Interne 2015;36(4):237-42.
10. Michaud M, Moulis G, Puissant B, et al, Cryofibrinogenemia and risk of cancer in cryoglobulinemic patients without vasculitis criteria, Eur J Intern Med 2016;28:e10-2.
11. Soyfoo MS, Goubella A, Cogan E, et al. Clinical significance of cryofibrinogenemia: possible pathophysiological link with Raynaud’s phenomenon. J Rheumatol 2012;39(1):119-24.
12. Rrungger A, Brulisauer M, Mitsuhashi Y, et al. Cryofibrinogenemic purpura. Arch Dermatol Res 1987:279:S24-9.
13. Sethi S, Yachoui R, Murray DL, et al. Cryofibrinogen-associated glomerulonephritis. Am J Kidney Dis 2017;69(2):302-8.
14. Saadoun D, Elalamy I, Ghillani-Dalbin P, et al. Cryofibrinogenemia: new insights into clinical and pathogenic features. Am J Med 2009;122:1128-35.
15. Шевцова Т.П., Новиков П.И., Смитиенко И.О. и др. Эффективность иммуносупрессивной и антикоагулянтной терапии у больной гранулематозом с полиангиитом и криофибриногенемией. Фарматека 2015;14:43-7.
16. 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:
17. Новиков П.И., Семенкова Е.Н., Моисеев С.В. Современная номенклатура системных васкулитов. Клин фармакол тер 2013;1:70-4.
18. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS). QJM 1994;87(11):671-8.
19. Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, et al. Development and initial validation of the VDI. Arthritis Rheum 1997;40:371–80.
20. Mihalyi E. Physicochemical studies of bovine fibrinogen. IV. Ultraviolet absorption and its relation to the structure of the molecule. Biochemistry 1968;7(1): 208-23.
21. Michaud M, Pourrat J. Cryofibrinogenemia. J Clin Rheumatol 2013;19:142-8.
22. Blain H, Cacoub P, Musset L et al. Cryofibrinogenaemia: a study of 49 patients. Clin Exp Immunol 2000;120:253-60
23. Belizna C, Loufrani L, Subra JF et al. A 5-year prospective follow-up study in essential cryofibrinogenemia patients. Autoimmune Rev 2011;10:559-62
24. Terrier B, Izzedine H, Musset L, et al. Prevalence and clinical significance of cryofibrinogenaemia in patients with renal disorders. Nephrol Dial Transplant 2011;26:3577-81.
25. Smith SB, Arkin C. Cryofibrinogenemia: incidence, clinical correlations, and a review of the literature. Am J Clin Pathol 1972;58(5):524-30.
26. Amdo TD, Welker JA. An approach to the diagnosis and treatment of cryofibrinogenemia. Am J Med 2004;116(5):332-7.
27. Макаров Е.А., Новиков П.И., Шевцова Т.П. и др. Венозные тромбоэмболические осложнения при АНЦА-ассоциированных васкулитах. Клин фармакол тер 2017;26(3):37-42.
28. Tichelaar YI, Kluin-Nelemans HJ, Meijer K. Infections and inflammatory diseases as risk factors for venous thrombosis. A systematic review. Thromb Haemost 2012;107(5):827-37.

Secondary cryofibrinogenemia in patients with ANCA-associated vasculitis

T.P. Shevtsova, P.I. Novikov, E.A. Makarov, A.G. Serova, S.V. Moiseev

Aim. To study the prevalence and clinical significance of the secondary cryofibrinogenemia (CF) in patients with ANCA-associated vasculitides (AAV).

Material and methods. In the prospective study, we recruited consecutive patients with AAV. All of them were tested for cryofibrinogen and cryoglobuline. Clinical signs and symptoms, activity of AAV and laboratory parameters were evaluated at the time of analysis for cryofibrinogen.

Results. One hundred twenty nine patients with AAV (average age of appoximately 50 years) were enrolled in our study. All patients tested negative for cryoglobulin, while cryofibrinogen was detected in 42 (32.6%) patients. The prevalence of CF did not depend on the type of AAV or ANCA specificity. The rate of lungs, kidney and other organs disease and the median BVAS were comparable in patients with and without CF. However, hemorrhagic alveolitis and skin necrosis or ulcers occurred more frequently in patients with CF. Secondary CF was also associated with a higher VDI and an increased incidence of venous thrombotic complications and mortality. Plasma cryofibrinogen level positively correlated with ESR, α_1-globulin and α_2-globulin levels.

Conclusion. Secondary CF was detected in one third of patients with AAV treated with immunosuppressive agents. CF was not related to AAV activity. However, it was associated with a higher incidence of necrotic skin lesions, venous thrombotic events and probably with more severe course of vasculitis.

Key words. *ANCA-associated vasculitis, cryofibrinogen, venous thrombotic events.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (4), 55-60.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Проблемы и перспективы терапии ишемической болезни сердца мезенхимальными стволовыми клетками

М.А. Коноплянников, А.В. Аверьянов, В.А. Кальсин

ФГБУ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, Москва

Обзор посвящен анализу проблемы использования мезенхимальных стволовых клеток (МСК) в лечении ишемической болезни сердца (ИБС). Детально рассматриваются преимущества МСК, стратегии их модификации для улучшения регенеративного потенциала, возможности использования биоматериалов в качестве носителей для МСК. Представлены результаты наиболее важных доклинических и клинических исследований МСК для терапии ИБС.

Ключевые слова. *Ишемическая болезнь сердца, мезенхимальные стволовые клетки, клеточная терапия, регенеративная медицина.*

Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (4), 61-72.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – это одна из главных причин смертности и инвалидности стареющего населения [1]. Одним из механизмов ее развития является некроз и апоптоз кардиомиоцитов, что в конечном итоге приводит к возникновению сердечной недостаточности [2]. В свою очередь, подавление апоптоза кардиомиоцитов в экспериментах на животных вызывало улучшение функции сердца [3-7]. Ранее считалось, что кардиомиоциты не способны пролиферировать в сердце взрослого человека. Однако относительно недавно было установлено, что во взрослом человеческом организме кардиомиоциты сохраняют небольшую способность к обновлению, хотя ежегодно обновляются только около 1% клеток данного типа у людей в возрасте 20 лет и примерно 0,4% – в возрасте 75 лет [8]. Тем не менее, у пациентов с острым инфарктом миокарда около 4% кардиомиоцитов в периинфарктой зоне позитивны по маркеру клеточной пролиферации Ki-67 [9]. У них также наблюдается повышенная экспрессия специфических генов, способствующих делению кардиомиоцитов и их выходу из состояния задержки клеточного цикла [10]. Включение механизмов локальной клеточной пролиферации при повреждении миокарда, тем не менее, не приводит к реальной регенерации поврежденного миокарда [5]. С начала 2000-х годов активно изучается возможность применения регенеративных технологий для лечения ИБС [4]. Наибольший опыт, в том числе в клинических исследованиях, накоплен при использовании стволовых клеток костного мозга (КМСК), а также культивируемой субпопуляции КМСК – мезенхимальных стволовых клеток (МСК).

КМСК представляют собой смешанную клеточную популяцию, включающую в себя МСК, гемопоэтические стволовые клетки (ГСК), эндотелиальные клетки-предшественницы (EPC). Исследования на животных с инфарктом миокарда показали, что КМСК могут уменьшать размер инфаркта и улучшать фракцию выброса левого желудочка [11,12], выделяя биологически активные факторы, которые заметно ограничивают повреждение миокарда. Хотя теоретически аутологичные (собственные) КМСК являются предпочтительными для клинического применения, их общая популяция, выделяемая из костного мозга пациентов с хроническими заболеваниями, обычно плохо культивируется *in vitro*, поэтому их использование ограничено недостаточным количеством клеточного материала.

Изучая различные субпопуляции клеток костного мозга, исследователи пришли к выводу, что для клинического использования наиболее перспективными являются МСК. МСК – одни из самых удобных типов стволовых клеток взрослого организма, так как они, с

Адрес: Москва, Ореховый бульвар, д. 28, ФГБУ ФНКЦ ФМБА России. e-mail: mkonopl@mail.ru

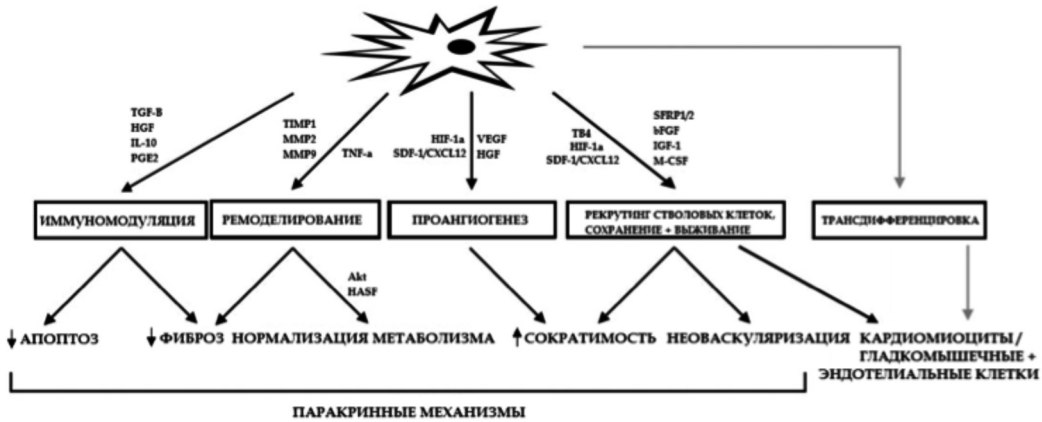


Рис. 1. Механизмы действия МСК [19]

одной стороны, могут быть легко выделены не только из костного мозга, но и других тканей (жировой ткани, пуповинной и периферической крови и еще некоторых источников), а, с другой стороны, их достаточно легко можно размножить в клеточной культуре и при необходимости дифференцировать в различные виды клеток: адипоциты, остеобласты, хондроциты, клетки мышечной ткани (миобласты и кардиомиоциты) и нервной ткани [13-15]. Правда, при трансплантации МСК степень их спонтанной дифференцировки в кардиомиоциты мала [16]. Наиболее важным терапевтическим эффектом трансплантации МСК при ИБС является их паракринный эффект. МСК секретируют многочисленные цитокины и ростовые факторы, стимулирующие выживание, рост и дифференцировку других клеток в зоне инфаркта миокарда, включая резидентные сердечные стволовые клетки [17]. МСК обладают иммуномодуляторным и антифиброзным действием, стимулируют ангиогенез в зоне ишемического повреждения (рис. 1). Важным свойством МСК является их способность к хомингу, т.е. к миграции в поврежденную ткань, где требуется процесс регенерации. Более того, МСК являются иммунопривилегированными клетками [18], поэтому аллогенные (человеческие донорские) МСК могут успешно применяться наряду с аутологичными (собственными) МСК.

Модификация МСК in vitro

Модификация МСК *in vitro* проводится для улучшения их биологических функций, играющих роль при последующей трансплантации *in vivo*. К таковым относятся способность к хомингу, т.е. к миграции в поврежденную ткань, выживание в условиях ишемии, пролиферация, синтез паракринных факторов, способность к трансдифференцировке. Рассмотрим подробнее методы, используемые для модификации МСК.

Прекондиционирование МСК. При инфаркте приток крови к части миокарда прерывается, а кардиомиоциты получают недостаточно кислорода, уровень которого падает до 0,2% [20]. Вскоре после этого, сочетание остаточной тканевой гипоксии, окислительного стресса при “ишемии-реперфузии”, гибели кардиомиоцитов и притока воспалительных клеток создает враждебную среду для трансплантируемых в поврежденный миокард стволовых клеток. В физиологических условиях МСК постоянно находятся в костном мозге в условиях низкого содержания кислорода (около 2%) [21], поэтому можно предположить, что МСК должны быть достаточно толерантны к ишемии. Для еще большего увеличения присущей МСК устойчивости их подвергают прекондиционированию (предшествующей трансплантации инкубации) с различными факторами. Так, в исследованиях *in vitro* и *in vivo* было показано, что МСК, подвергавшиеся воздействию гипоксии, продуцируют повышенное количество транскрипционных и ростовых факторов, включая VEGF, HIF-1α, survivin и Bcl-2, способствующих выживанию клеток, по сравнению с МСК, инкубированными в нормальных условиях [22]. Повышенная выживаемость и функциональные преимущества прекондиционированных в условиях гипоксии МСК были продемонстрированы при их трансплантации на моделях инфаркта миокарда [22] и диабетической кардиомиопатии [23].

Гипоксическое прекондиционирование может иметь преимущества для улучшения выживаемости клеток через индукцию и стабилизацию внутриклеточного HIF-1α, который подвергается ядерной транслокации для связывания с несколькими важными промоторами. Дальнейшая мишень, на которую он может повлиять – глюкозо-6-фосфатный транспортер, повышающий содержание глюкозы в клетках через усиление глюконеогенеза. Кроме того, МСК могут быть прекондиционированы с агентами, вызывающими образование оксида азота [24], с перекисью водорода или с диазоксидом [23] для повышения их выживаемости и паракринного эффекта.

Диазоксид известен как стимулятор открытия митохондриальных ATP-чувствительных калиевых каналов (Mito-KATP), которое, как считается, обеспечивает защиту клетки при ишемическом стрессе. Недолгая инкубация МСК с диазоксидом улучшает клеточную резистентность благодаря повышенному образованию факторов, способствующих выживаемости, а также сигнальных факторов (VEGF, HGF, NF-κB, факторы Akt

сигнального пути, microRNA-146a и др.) [25,26]. На протяжении нескольких десятилетий было известно, что белки теплового шока (HSP) играют ключевую роль в защите клетки от целого ряда экологических стрессовых факторов. Транскрипция белков HSP может быть индуцирована в культивируемых клетках под действием гипертермии (например, инкубации в течение 1 ч при 42°C). Это было применено для прекондиционирования скелетных миобластов с целью увеличения их приживаемости в миокарде *in vivo* [27], в то время как МСК были генетически модифицированы для повышенной экспрессии различных белков HSP перед трансплантацией [28,29]. Хотя конкретные механизмы действия белков HSP на МСК остаются неопределенными, экспериментальные данные свидетельствуют о том, что эти белки ингибируют регуляторы сигнальных путей некроза и апоптоза и в конечном итоге активируют Akt. Более того, они могут также повышать трофические свойства МСК путем усиления секреции различных растворимых факторов, таких как VEGF, FGF-2 и IGF-1 [28]. Различные фармакологические препараты применяли либо в сочетании с МСК, либо в качестве дополнительной терапии в момент трансплантации клеток (статины [30,31], силденифил [32]), либо для прекондиционирования клеток (например, ингибиторы фосфодиэстеразы [33], модуляторы сигнальных путей ангиотензина II [34] и нейропептида Y [35]). Недавно было высказано предположение, что блокада ангиотензина II может усиливать трансдифференцировку человеческих МСК в направлении кардиомиоцитов [34].

Привлекательность прекондиционирования обусловлена простотой его выполнения в экспериментальных и клинических условиях. Однако, природа МСК является достаточно сложной, особенно в свете транслокации клеток из контролируемого микроокружения в культуре в динамичное и непредсказуемое микроокружение поврежденного сердца. Одной из первоочередных задач в области оптимизации клеточной терапии является расшифровка наиболее важных сигнальных путей, вовлеченных в процессы клеточного выживания и осуществления репаративной функции клетки при трансплантации, поэтому стратегия прекондиционирования должна быть направлена на максимальное извлечение предполагаемой в данном контексте пользы.

Усиление эффекта паракринных факторов. Как описано выше, значительная часть репаративного потенциала МСК при ИБС связана с продукцией широкого спектра растворимых паракринных факторов. Значительные усилия были направлены на укрепление этого паракринного потенциала с использованием либо методов переноса соответствующих генов, либо преинкубации с агентами, вызывающими повышенную экспрессию цитокинов или ростовых факторов.

VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) является важным регулятором индуцированного МСК васкулогенеза и ангиогенеза [36] и во время гипоксии может повышенно производиться в МСК через индукцию HIF-1α. Преинкубация МСК с TGF-α [37], SDF-1α [38] и липополисахаридами [39] приводила к увеличению клеточной продукции VEGF, который улучшал выживание клетки после трансплантации, ангиогенез и восстановление миокарда на моделях инфаркта у грызунов. Аденовирусная трансфекция крысиных МСК геном человеческого VEGF165 также оказалась успешной “гибридной” стратегией трансплантации клеток и генной терапии для усиления терапевтического ангиогенеза после инфаркта миокарда [40].

IGF-1 (инсулиноподобный фактор роста-1) также обладает плейотропной активностью и влияет на рост, пролиферацию и выживание клеток, преимущественно путем активации сигнальных путей Akt и MAP-киназы. Прекондиционирование МСК с IGF-1 усиливало хоминг и приживление клеток в миокарде после системного введения и обеспечивало им функциональные преимущества перед обычными МСК [41].

Важным компонентом паракринного эффекта МСК является их способность привлекать соответствующие клетки, включая кроветворные, эндотелиальные или сердечные прогениторные клетки, к зоне повреждения миокарда. SDF-1α и его G-белковый трансмембранный рецептор (CXCR4) выполняют ключевую роль в привлечении клеток из костного мозга в зону инфарктного миокарда [42]. Сразу же после инфаркта уровень SDF-1α в сыворотке крови и в миокарде быстро увеличивается и достигает пика через 48 и 72 ч, соответственно, а затем возвращается к исходному уровню. Это способствует хомингу прогениторных клеток в зону повреждения миокарда, включая циркулирующие проангиогенные CD34+ клетки, которые способствуют неоваскуляризации. Кроме того, SDF-1α может оказывать прямое проангиогенное воздействие, индуцируя экспрессию в клетках HIF-1α and VEGF [43]. На моделях сердечно-сосудистых заболеваний механизмами SDF-1α/CXCR4 манипулировали различными способами для оказания благотворного влияния на функцию миокарда и перфузию, а также для усиления репаративных свойств трансплантируемых МСК. В одном из исследований на модели инфаркта миокарда у грызунов SDF-1α вводили непосредственно в миокард как дополнение к внутривенной инъекции МСК, что привело к большему хомингу и приживлению экзогенных клеток в сердце реципиента, причем данный эффект мог быть устранен при добавлении функционального блокирующего антитела [44]. Преинкубация МСК с SDF-1α давала также промитогенный и антиапоптотический эффекты в процессе инкубации *in vitro* с перекисью водорода и после трансплантации в инфарктный миокард [38]. В последнем случае это сопровождалось уменьшением размеров зоны инфаркта и фиброза, а также улучшением функции сердца, по сравнению с обычными МСК. Аналогичное улучшение свойств МСК наблюдалось и при трансдукции клеток для стабильно повышенной экспрессии SDF-1α [45]. После трансплантации в сердце трансдуцированные МСК были более резистентными к апоптозу и лучше приживались, чем немодифицированные МСК, что привело к

снижению осаждения коллагена и экспрессии матриксных металлопротеиназ. В других доклинических исследованиях использовали МСК, которые гиперэкспрессировали HGF [46] и другие факторы (например, CCR1 [47]), для повышения их терапевтического потенциала. Дополнительные преимущества были получены при осуществлении двойной трансфекции МСК генами VEGF и SDF-1α [48].

В настоящее время в рамках программы РАН "Фундаментальные науки – медицине" Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН и МРНЦ Минздрава ведут исследования препарата с выраженными ранозаживляющими свойствами – метапрогерола и его химических аналогов как возможных лекарственных средств, перспективных для использования в качестве агентов сопровождения трансплантаций МСК и других типов стволовых клеток взрослого организма [49]. Было показано, что введение метапрогерола крысам с индуцированной доксорубицином кардиомиодистрофией на фоне системной трансплантации МСК, выращенных в культуре клеток крысиного костного мозга, значительно ускоряет восстановление поврежденной сердечной мышцы по сравнению с таковым при введении только одних стволовых клеток. Так как подобный эффект стимуляции регенеративного потенциала был выявлен в экспериментальных моделях и для ряда других типов стволовых клеток взрослого организма (ГСК, частично коммитированные потомки ГСК и стволовые клетки эпителия тонкого кишечника), это дало возможность предположить, что эффекты метапрогерола реализуются неким общим механизмом, затрагивающим состояние "микроокружения" стволовых клеток, находящихся в стационарном состоянии в так называемых "нишах". Данный механизм может предполагать стимуляцию продукции ключевых цитокинов и ростовых факторов, которые возможно продуцируются местными популяциями МСК, формирующими преимущественно эти "ниши". Можно надеяться, что на этом пути со временем будут получены лекарственные агенты, которые будут использоваться во время трансплантации стволовых клеток при тяжелых заболеваниях жизненно важных органов, в том числе сердечной мышцы различного генеза.

Активация цитопротекторных путей. Цитокины, описанные выше, осуществляют сложные взаимодействия с различными клеточными и тканевыми субстратами. Их способность защищать клетки от гибели в значительной степени регулируется через воздействие на механизмы сигнального пути Akt (рис. 2). Ген Akt кодирует серин-треониновую протеинкиназу, которая при активации стимулирует дальнейшие сигнальные пути (например, PI3K/mTOR) и в конечном итоге ингибирует BAD (белок из семейства Bcl-2) и, наоборот, активирует NFκB [50]. Это приводит к подавлению апоптоза и транскрипции генов, повышающих выживаемость клеток, соответственно [51].

Активация экспрессии гена Akt также стимулирует ангиогенез и преодоление состояния остановки клеточного цикла [52]. Соответственно, манипуляции с механизмами сигнального пути Akt в стволовых клетках могут быть использованы для оптимизации выживания как трансплантируемых клеток, так и клеток сердца и сосудов организма-хозяина. Dzau и соавт. показали, что репаративные свойства МСК в основном обусловлены паракринным эффектом и могут быть существенно улучшены путем генетической модификации МСК для гиперэкспрессии Akt [53,54]. Преимущества Akt-трансфицированных МСК перед нетрансформированными клетками были продемонстрированы *in vivo* не позднее 72 ч после трансплантации в инфарктный миокард крысы. В частности, были выявлены значительное ослабление апоптоза сердечных клеток, усиление приживления МСК и стимуляция образования VEGF, HGF и IGF-1 в миокарде. Впечатляющие результаты были получены даже при использовании только кондиционной среды из-под культур Akt-трансфицированных МСК, что подчеркивало паракринную основу их цитопротекторных и репаративных свойств. Совсем недавно было также установлено, что клеточная терапия ИМ с использованием Akt-трансфицированных МСК также сопровождается восстановлением нормальной метаболической функции сердца с ограниченным использованием высокоэнергетических фосфатов и нормализацией pH миокарда и метаболизма глюкозы [55]. Геномный анализ показал, что в Akt-трансфицированных МСК повышено содержание белка Sfrp2 – ключевого медиатора цитопротекторных паракринных свойств этих клеток [56].

Другой стратегией, используемой для усиления цитопротекторных свойств МСК, является их модификация для гиперэкспрессии интегрин-связанной киназы (ILK) [57] и гем-

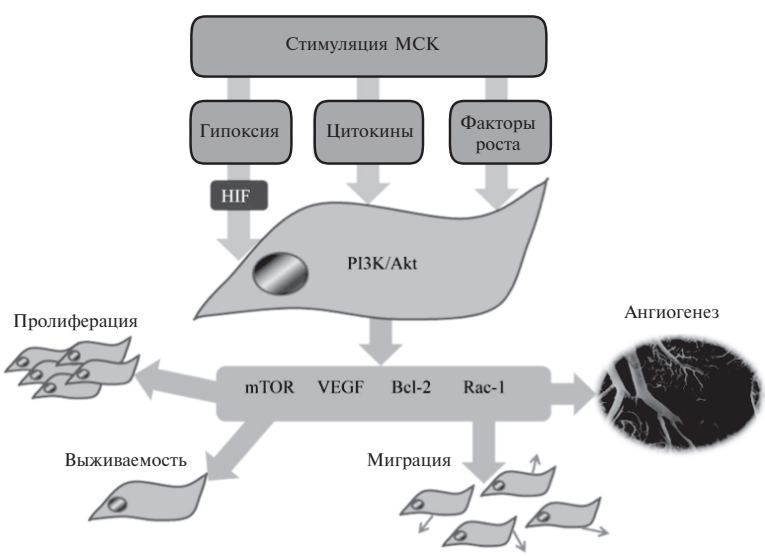


Рис. 2. Активация PI3K/Akt сигнального пути в МСК [52]

циклооксигеназы-1 (НО-1) [58]. Гемциклооксигеназа-1 разрушает гем до билирубина, монооксида углерода и свободного железа и оказывает противовоспалительное, антиоксидантное, антиапоптотическое и проангиогенное действие. Повышенная экспрессия НО-1 в МСК усиливает выживаемость пересаживаемых клеток и улучшает функцию левого желудочка сердца свиньи на модели развития реакции “ишемии-реперфузии” [58].

В целом описанные выше исследования демонстрируют большие возможности повышения трофического потенциала МСК, их устойчивости к стрессу и апоптозу, а также улучшения их способности к репарации сердца. Кроме того, они помогли раскрыть многие из основных молекул и сигнальных путей, регулирующих функции стволовых клеток взрослого организма (выживание, пролиферацию и миграцию). На сегодняшний день необходима разработка технологий клинического применения данных стратегических методов. Хотя генетическая модификация МСК и других типов клеток поднимает ряд нормативных вопросов, касающихся безопасности применения клеток, уже были получены некоторые результаты. Так, например, в клиническом исследовании ENACT-AMI (NCT00936819) пациентам с обширным инфарктом миокарда вводят циркулирующие мононуклеарные клетки (MNC), трансфицированных геном человеческой эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) [59]. В другом клиническом исследовании (MESAMI II), которое проводится на основании результатов доклинического исследования на модели грызунов [60], изучаются МСК, прекондиционированные с мелатонином, у пациентов с рефрактерной хронической ишемической кардиомиопатией.

Манипулирование кардиомиогенным потенциалом МСК. Предпринимаются также усилия для повышения потенциала МСК в направлении их кардиомиогенной дифференцировки. Как упоминалось ранее, первоначальные попытки верифицировать, а затем и манипулировать кардиомиогенным потенциалом МСК были сосредоточены на использовании ингибитора ДНК-метилтрансферазы, 5-азацитидина [61]. Хотя этот неспецифический агент может способствовать умеренной трансдифференцировке МСК в кардиомиоциты, его действие на МСК человека было менее воспроизводимо, чем на МСК мыши [61]. Кроме того, прекондиционирование с 5-азацитидином может оказывать генотоксическое действие на клетки, имеющее последствия для их безопасной трансплантации *in vivo*. Прекондиционированные МСК также оказываются в состоянии ареста клеточного цикла, тем самым теряя репликативный потенциал, необходимый для репопуляции кардиомиоцитов.

Другая стратегия заключается в направленном кардиопоэзе МСК. Кардиопоэтическое программирование было разработано как метод модификации стволовых клеток путем их экспозиции с комбинацией специфических рекомбинантных факторов, присутствующих обычно в эмбриональной среде, с целью повышения кардиомиогенного регенеративного потенциала [62]. Были установлены важные механизмы дифференцировки в кардиомиоциты, в которых были задействованы представители TNF-α, TGF-β и FGF семейств. Они являются важнейшими регуляторами кардиопоэза стволовых клеток и в комбинации друг с другом способны репрограммировать экзогенные стволовые клетки в кардиомиоциты без риска образования опухоли [63].

Недавно принцип направленного кардиопоэза был распространен и на МСК из костного мозга человека [64]. При проведении скрининга была идентифицирована редкая субпопуляция пациентов с ИБС, у которых МСК демонстрировали спонтанную способность улучшать сократительную функцию миокарда, наряду с высокой экспрессией *de novo* ранних и поздних транскрипционных факторов сердца (например, Nkx2.5, TBX5, MESP1, MEFC2). Эти клетки были подвергнуты воздействию комбинации рекомбинантных факторов, состоящей из TGF-β1, BMP4, активина А, ретиноевой кислоты, IGF-1, FGF-2, альфа-тромбина и интерлейкина-6, которые консолидировали кардиоспецифический потенциал МСК. На модели инфаркта миокарда у мышей, переведенного в хроническую фазу поражения сердечной мышцы, доставка кардиопоэтических МСК, по сравнению с неизмененными МСК, позволила получить устойчивые функциональные и структурные преимущества без каких-либо неблагоприятных последствий. Это было связано с более высокой степенью удержания МСК в миокарде, их большей трансформацией *in vivo* в кардиомиоциты и большей паракринной стимуляцией эндогенных c-kit+ стволовых клеток сердца.

В Европе эта работа была продолжена уже в виде клинических исследований, в которых использовали кардиопоэтические МСК для терапии пациентов с хронической ишемической кардиомиопатией [65]. Кардиопоэтические МСК (0,6-1,2 × 10^9) были трансэндокардиально трансплантированы 21 пациенту в жизнеспособный дисфункциональный миокард левого желудочка. У реципиентов МСК средняя фракция выброса ЛЖ увеличилась в большей степени по сравнению с контрольной группой (абсолютное увеличение на 5,2% и 1%, соответственно). Кроме того, в основной группе отмечалось увеличение толерантности к физической нагрузке (по результатам пробы с 6-минутной ходьбой) и уменьшение частоты эпизодов аритмии.

МикроРНК и кардиомиогенная дифференцировка МСК

В последние годы было обнаружено, что в процессах самообновления и дифференцировки МСК активную роль играют микроРНК [66,67]. МикроРНК (miRNAs) – эндогенные, некодирующие молекулы РНК длиной 20-23 нуклеотидов, негативно регулирующие экспрессию генов в различных биологических и патологических процессах, включая дифференцировку клеток, их пролиферацию, апоптоз, при заболеваниях сердца, неврологических расстройствах и раке у человека [68-72]. МикроРНК участвуют в регуляции МСК на разных ста-

диях развития данного типа клеток. Механизмы экспрессии микроРНК отличаются у недифференцированных МСК и у полностью дифференцированных клеток, например, остеобластов, адипоцитов и хондроцитов. Это свидетельствует о том, что микроРНК играют важную роль на стадии принятия решения о дифференцировке МСК. Действительно, низкий или, наоборот, высокий уровень экспрессии той или иной микроРНК может быть предварительным определяющим условием для коммитированности и дифференцировки МСК в специфические линии клеток [73]. Например, установлено, что пониженная экспрессия miR-138 ассоциируется с остеогенной [74] и адипогенной [75] дифференцировкой человеческих МСК. Другие микроРНК – miR-204/211 и miR-637 – контролируют баланс между дифференцировкой МСК в адипоциты и остеобласты [76,77]. Крайне интересно, что такие микроРНК, как miR-1, miR–206, miR-24 и miR–181, могут индуцировать дифференцировку МСК в кардиомиоциты *in vitro*. В присутствии 5-азацитидина экспрессируются miR-143 и miR-181, а непрямое сокультивирование МСК с неонатальными крысиными миоцитами приводит к повышению экспрессии miR-143, miR-206, miR-208 и miR-181. В то же время miR-133 может блокировать эту дифференцировку [78]. Более того, Liu и соавт. показали, что miR-16 вовлечена в миогенную дифференцировку человеческих МСК в кардиальном микроокружении (нише резидентных стволовых клеток сердца) [79]. Гиперэкспрессия miR-16 значительно увеличивала задержку человеческих МСК в G1-фазе клеточного цикла и усиливала экспрессию маркерных генов сердечной ткани (GATA4, Nkx2-5, MEF2C и TNNI3), а в итоге индуцировала дифференцировку МСК в кардиомиоциты в кардиальном микроокружении. Использование miR-16 может быть перспективным подходом для премодификации МСК перед их трансплантацией пациентам с ИБС. Кроме того, везикулы, выделенные из МСК, улучшали сердечную функцию через стимулирование ангиогенеза, опосредованное miR-210 [80].

Оптимизация доставки МСК

Важнейшим условием эффективной репарации миокарда является способность достаточного количества жизнеспособных МСК достичь соответствующих сайтов-мишеней вскоре после трансплантации и сохраняться там в течение длительного времени, эффективно приживаясь, пролиферируя и функционируя. Клетки могут быть введены в сердце: 1) системно (через периферическую вену), 2) регионально (инфузия в коронарную артерию или вену), 3) локально (прямая трансэпикардиальная, трансэндокардиальная или интраперикардиальная имплантация). К сожалению, несмотря на некоторые различия в эффективности этих методов доставки клеток, в настоящее время сохранение МСК и их приживление в миокарде остаются недостаточно совершенными во всех случаях.

Флуороскопически контролируемая интракоронарная инфузия является одним из самых распространенных методов клеточной терапии. Этот метод применяют для распространения клеток в зоне пострадавшей артерии [81-83]. Его преимущества включают в себя низкую стоимость, минимальную инвазивность, относительно короткую продолжительность и возможность немедленного осуществления при первичном чрескожном коронарном вмешательстве у пациентов с острым инфарктом миокарда. Но при использовании данного метода существует потенциальный риск агрегации адгезивных МСК внутри коронарных микрососудов [84-86]. Интрамиокардиальное введение МСК (открытая трансэпикардиальная или трансэндокардиальная инъекция, чрескожное введение с помощью катетера) позволяет более направленно доставить МСК в специфические зоны миокарда. Прямая инъекция МСК, видимо, имеет преимущества перед системной и интракоронарной доставкой с точки зрения сохранения сердечных клеток [87], захвата нерезидентных клеток [85] и общего терапевтического эффекта [88]. Существует потенциальный риск создания очагов электрофизиологической неоднородности и аритмии. Однако это нехарактерно для МСК и более специфично для скелетных миобластов [89]. Хотя сохранение клеток и их распределение сходны при трансэндокардиальной и трансэпикардиальной инъекциях [90], чрескожная доставка с помощью катетера менее инвазивна и поэтому имеет более широкие возможности клинического применения [91].

Использование биоматериалов в качестве носителей для стволовых клеток

В последнее десятилетие возникло целое направление использования биоматериалов как альтернативного подхода для повышения эффективности доставки клеток после трансплантации в инфарктный миокард. Некоторые биоматериалы обладают свойствами, которые позволяют не только физически удерживать клетки в инфарктной зоне непосредственно после их трансплантации, но и дополнительно обеспечить защитную среду для улучшения выживания клеток. Также биоматериалы могут запускать полезные сигнальные механизмы, модулирующие поведение стволовых клеток и оптимизирующие требуемый клеточный ответ [91-94]. Для трансплантации стволовых клеток использовали природные и синтетические биоматериалы [95-99]. Среди природных биоматериалов чаще всего применяли коллаген [100-103], фибрин [96,104,105], матригель [106], альгинат [99], гиалуроновую кислоту [107] и гидрогели, полученные из тканевого внеклеточного матрикса [98]. Среди синтетических материалов наиболее часто для доставки стволовых клеток использовали пептидные нановолокна [108] и полилактид-ко-ε-капролактон [109]. Существуют два основных инженерных подхода, разработанных для применения биоматериалов: инъекционный и в виде патчей (заплаток) (рис. 3). Инъекционный подход основан на введении биоматериалов и клеток непосредственно в стенку желудочка. Клетки и матрикс смешиваются перед трансплантацией

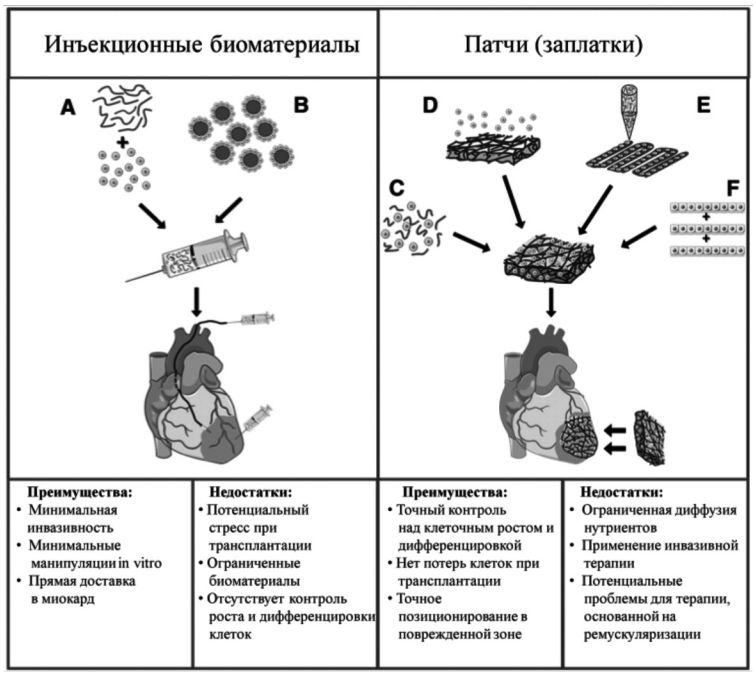


Рис. 3. Использование инъекционных биоматериалов и патчей (заплаток) для улучшения доставки стволовых клеток в поврежденное сердце. В случае инъекционных биоматериалов могут использоваться поперечно-сшитые (сетчатые) структуры (A) или микроносители (B); патчи могут быть получены прямым связыванием биоматериалов с клетками (C), засевая клетками предварительно сконструированные скаффолды (D), 3D-печатью с использованием клеток (E), или в виде безоболочных слоев клеток (cell sheets, F), которые могут в дальнейшем быть трансплантированы эпикардиально на поверхность поврежденного сердца [119].

и доставляются путем прямой инъекции через иглу в стенку желудочка (эпикардиальная инъекция) или чрескожным катетером (трансэндокардиальная инъекция). Инъекционный подход использует преимущество природной среды сердечной ткани для стимуляции функционирования стволовых клеток и восстановления ткани в месте имплантации. Биоматериал должен быть жидким до введения клеток и быстро желатинировать после их трансплантации, чтобы избежать вымывания клеток. В связи с этим часто используют биоматериалы, реагирующие на pH или температуру, которые образуют гель при физиологических условиях (pH 7,4/37°C) для содействия инкапсуляции клеток. Другое потенциально перспективное направление основано на использовании микросфер в качестве носителя клеток. Стволовые клетки могут быть инкапсулированы в микросферы или прикреплены к ним и доставлены в миокард [110-112]. Биоматериал может быть функционализирован адгезионными пептидами [112] или ростовыми факторами [111] для улучшения приживления стволовых клеток и их выживаемости [113].

Биоматериалы в виде патчей (заплаток), как правило, характеризуются образованием тканеподобной структуры *in vitro*, которую затем трансплантируют *in vivo*. Основное преимущество этого подхода состоит в том, что клетки культивируют в условиях жесткого мониторинга в точно подобранных условиях для их эффективной пролиферации, дифференцировки и формирования соответствующей тканевой структуры, обеспечивая в итоге улучшенную выживаемость стволовых клеток. Одно из главных ограничений этого подхода заключается в том, что диффузия питательных веществ, как правило, ограничивает толщину конструктов при долговременном культивировании *in vitro*. Использование технологии биопринтинга тканей может преодолеть это ограничение. Так, недавно было показано, что кардиальные стволовые клетки могут быть впечатаны в скаффолд на основе альгината [113] или желатина/гиалуроновой кислоты [108,114]. Пористая структура, которая может быть получена только технологией тканевого биопринтинга, обеспечивает увеличение выживаемости клеток на 4 недели по сравнению с непористой структурой [115]. Подобно другим подходам на основе патчей, конструкт может быть трансплантирован в условиях *in vivo* на модели инфаркта миокарда, что приводит к значительному ослаблению неблагоприятного ремоделирования и увеличению выживаемости клеток [108]. Одним из потенциальных препятствий для трансплантации патчей является неадекватная интеграция трансплантата с миокардом хозяина. Так, в одном из исследований наблюдалась фиброзированная граница между трансплантатом и тканью хозяина. Хотя паракринная стратегия трансплантации стволовых клеток предусматривает, что секретируемые факторы могут легко пересекать этот барьер, он может помешать надлежащему сцеплению кардиомиоцитов с нативным миокардом.

Для регенерации сердца биоматериалы в сочетании со стволовыми клетками, вводимые путем инъекций либо применяемые в качестве патчей, способствовали усилению приживления клеток и их выживаемости по сравнению с таковыми при обычной внутривенной инъекцией стволовых клеток. Тем не менее, только лишь повышение удерживаемости стволовых клеток может оказаться недостаточным для получения дополнительного эффекта от клеточной терапии. Однако различные свойства биоматериалов могут влиять на функциональные возможности стволовых клеток при трансплантации. Природные биоматериалы, такие как тканеспецифический децеллюляризированный внеклеточный матрикс (ВКМ), содержат множество белков, индуцирующих прорегенеративные сигналы, в том числе сульфатированные гликозаминогликаны или тканеспецифические белки ВКМ, и могут усиливать запуск процессов дифференцировки сердца [99]. Механические свойства и жесткость матрикса также влияют на клеточный фенотип [116-118], что может иметь значение для разработки биоматериалов с жесткостью, аналогичной таковой здоровой ткани, хотя идеальные механические свойства в настоящее время не известны.

При выборе биоматериала для трансплантации ство-

ловых клеток следует учитывать различные критерии, такие как стратегию образования конструкта и способ его доставки, кинетику гелеобразования и приживления стволовых клеток, механический и биохимический состав, продукты разложения, биосовместимость и электрические свойства конструкта.

Клиническое применение стволовых клеток для терапии ИБС

В настоящее время проводятся или завершены клинические исследования стволовых клеток у пациентов с ИБС (табл. 1). Когда речь идет о трансплантации стволовых клеток пациенту, необходимо учитывать следующие три важных фактора: тип и характер повреждения сердечной мышцы, сроки проведения терапии, а также способность клеток к приживлению в миокарде реципиента. Решение о выборе конкретного типа клеток в основном зависит от характера ишемического поражения. Например, в случае острой ишемии с исходно сохранным миокардом целью терапии является профилактика распространения инфаркта и быстрое улучшение кровоснабжения ишемизированной ткани. Следовательно, желательно использовать клетки, которые активно секретируют проангиогенные факторы, такие как МСК и КМСК, или клетки, которые стимулируют регенерацию сосудов, такие как эндотелиальные прогениторные клетки (EPCs). С другой стороны, если необходимо обеспечить регенерацию инфарктного миокарда с потерей функциональной сердечной ткани, целесообразно использовать клетки-предшественницы кардиомиоцитов с кардиомиогенной и васкулогенной способностью, такие как кардиальные стволовые/прогениторные клетки [142].

Проблемой по-прежнему остается определение оптимального срока для доставки стволовых клеток. В двух крупных клинических исследованиях пациентам проводили интракоронарное введение КМСК через 3-5 дней (REPAIR-AMI) или 2-3 недели (LateTIME) после инфаркта миокарда. Некоторое улучшение фракции выброса левого желудочка было выявлено только у больных, получавших КМСК в течение первых 5 дней после инфаркта [122,131]. Это свидетельствует о том, что клеточная терапия наиболее эффективна в ранние сроки после острого инфаркта миокарда, что невозможно обеспечить аутологичным клеточным материалом. Тем не менее, клинические исследования SCIPIO и CADUCEUS продемонстрировали явную пользу клеточной терапии, начатой через 4 мес и 2-4 недели после инфаркта миокарда, соответственно, хотя остается неясным, перевешивает ли этот эффект выгоду от раннего введения стволовых клеток [143,144]. Исследователи проекта SCIPIO объясняли поздние сроки начала клеточной терапии (через 4 мес после инфаркта миокарда) необходимостью отделить ее эффекты от результатов хирургической реваскуляризации, проводимой в остром периоде болезни и обеспечивающей увеличение фракции выброса левого желудочка в течение первых нескольких месяцев после вмешательства [145].

Однако надежды, которые первоначально связывали с возможностью приживления введенных в миокард стволовых клеток с их последующей дифференцировкой в кардиомиоциты, не получили достаточных доказательств. Большинство доставленных в сердечную мышцу клеток, как правило, погибают в течение нескольких дней [146]. По-видимому, данным фактом объясняются результаты мета-анализа безопасности и эффективности интракоронарного введения КМСК после острого инфаркта миокарда. В рамках мета-анализа ACCRUE были суммированы результаты 12 рандомизированных клинических исследований, проводившихся в разных странах в целом у 1252 пациентов (ASTAMI, AALST, BOOST, BONAMI, CADUCEUS, FINCELL, REGENT, REPAIR-AMI, SCAMI, SWISS-AMI, TIME, LATE-TIME). Полученные данные показали, что данный метод клеточной терапии хотя и безопасен, но мало влияет на клинические симптомы и фракцию выброса левого желудочка (в среднем разница с контрольной группой составила всего 0,96%, 95% ДИ от -0,2 до 2,1), а также конечные диастолический или систолический объемы левого желудочка [147].

Отечественные ученые внесли существенный вклад в изучение данной проблемы и получали более позитивные результаты. Достаточно крупное исследование было проведено в Сибирском федеральном биомедицинском исследовательском центре имени академика Е.Н. Мешалкина в Новосибирске [134]. Его целью была оценка отдаленных результатов интрамиокардиальной трансплантации аутологичных мононуклеарных клеток из костного мозга пациентам с тяжелой ишемической сердечной недостаточностью. В исследование были включены 109 пациентов с перенесенным инфарктом миокарда и тяжелой хронической сердечной недостаточностью, которые были рандомизированы на две группы: 55 пациентов получили интрамиокардиальную инъекцию КМСК, а 54 – оптимальную медикаментозную терапию. Для введения КМСК ($41\pm16 \times 10^6$) в пограничную зону инфаркта миокарда использовали систему NOGA (Biosense-Webster). Осложнений после инъекций КМСК не наблюдали. Инъекции привели к уменьшению функционального класса по классификации CCS (с 3,1±0,4 до 1,6±0,6 через 6 мес и до 1,6±0,4 через 12 мес, p=0,001) и по классификации NYHA (с 3,3±0,2 до 2,3±0,2 через 6 мес и до 2,5±0,1 через 12 мес, p=0,006). Фракция выброса левого желудочка несколько увеличилась в основной группе (с 27,8±3,4% до 32,3±4,1%, p=0,04), тогда как в контрольной группе наблюдалась тенденция к ее снижению (с 26,8±3,8% до 25,2±4,1%, p=0,61). В течение 12 мес в основной группе умерли 6 (10,9%) пациентов, в контрольной – 21 (38,9%). В целом было показано, что интрамиокардиальная трансплантация КМСК пациентам с ишемической сердечной недостаточностью безопасна, улучшает выживаемость пациентов и клинические симптомы и благоприятно влияет на функцию левого желудочка.

Наиболее перспективными с точки зрения уже полученных клинических результатов на сегодняшний день

ТАБЛИЦА 1. Результаты клинических исследований трансплантации мезенхимальных стволовых клеток и костномозговых стволовых клеток при ИБС

Исследование	Диагноз	Тип стволовых клеток	Способ введения	Воздействие на функцию ЛЖ
TOPCARE-AMI [120]	Острый ИМ	КМСК и CPCs	Интракоронарное	Нет изменения
BOOST [121]	Острый ИМ	КМСК	Интракоронарное	Незначительное увеличение ФВ
REPAIR-AMI [122]	Острый ИМ	КМСК	Интракоронарное	Незначительное увеличение ФВ
REGENT [123]	Острый ИМ	КМСК	Интракоронарное	Незначительное увеличение ФВ
MYSTAR [124]	Острый ИМ	КМСК	Интракоронарное/ Интрамиокардиальное	Незначительное увеличение ФВ
SWISS-AMI [125]	Острый ИМ	КМСК	Интракоронарное	Нет изменения
LEUVEN-AMI [126]	Острый ИМ	КМСК	Интракоронарное	Нет изменения
ASTAMI [127]	Острый ИМ	КМСК	Интракоронарное	Нет изменения
FINCELL [128]	Острый ИМ	КМСК	Интракоронарное	Незначительное увеличение ФВ
HEBE [129]	Острый ИМ	КМСК	Интракоронарное	Нет изменения
TIME [130]	Острый ИМ	КМСК	Интракоронарное	Нет изменения
Late-TIME [131]	Острый ИМ	КМСК	Интракоронарное	Нет изменения
МРНЦ [132]	ХСН и ИМ	Кардиомиобласты	Внутривенное	Существенное увеличение ФВ
МРНЦ и Кардиоцентр [133]	ИМ	Кардиомиобласты	Интрамиокардиальное	Существенное увеличение ФВ
Центр им. Е.Н.Мешалкина [134]	ХСН	КМСК	Интрамиокардиальное	Незначительное увеличение ФВ
APOLLO [135]	Острый ИМ	МСК (из жировой ткани)	Интракоронарное	Незначительное увеличение ФВ
PRECISE [136]	ХСН	МСК (из жировой ткани)	Трансэндокардиальное	Нет изменения
TOPCARE-CHD [137]	ХСН	КМСК и CPCs	Интракоронарное	Нет изменения
FOCUS-CCTRN [138]	ХСН	КМСК	Трансэндокардиальное	Нет изменения
STAR-heart [139]	ХСН	КМСК	Интракоронарное	Позитивное
TOPCARE-DCM [140]	ДКМП	КМСК	Интракоронарное	Позитивное
POSEIDON [141]	ХСН	МСК (из костного мозга)	Трансэндокардиальное	Незначительное увеличение ФВ

Сокращения: ЛЖ – левый желудочек; ФВ – фракция выброса; КМСК – костномозговые стволовые клетки; CSCs/CPCs – кардиальные стволовые/прогениторные клетки; МСК – мезенхимальные стволовые клетки, ИМ – инфаркт миокарда, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ДКМП – дилатационная кардиомиопатия

являются МСК. Возможность быстрого получения данного типа стволовых клеток в достаточных для трансплантации количествах, а также возможность использования не только аутологичных, но и аллогенных МСК у пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями делают МСК чрезвычайно привлекательными для клеточной терапии. Создание донорского банка МСК, полученных у молодых здоровых доноров, способно обеспечить надлежащую систему контроля качества клеток и согласованности их приготовления.

Интересные результаты были получены в Медицинском радиологическом научном центре МЗ России (МРНЦ, г. Обнинск) [132]. Больным с хронической сердечной недостаточностью проводили системную (внутривенную) трансплантацию 200 миллионов кардиомиобластов, полученных из МСК аутологичного костного мозга. В исследование были включены 172 больных; 128 из них трансплантировали аутологичные кардиомиобласты. Все пациенты получали базисную медикаментозную терапию. В анамнезе у 76 (44,2%) больных имелся острый инфаркт миокарда. Было показано, что данный тип клеточной терапии минимально инвазивен, не вызывает каких-либо осложнений (аллергических реакций, аритмий, эмболий, тяжелых гемодинамических расстройств и др.) и не приводит к ухудшению состояния пациентов. В первые 3-6 месяцев после системной трансплантации клеток-предшественниц кардиомиоцитов у пациентов улучшалась сократительная способность миокарда и его перфузия, что клинически проявлялось в уменьшении степени выраженности сердечной недостаточности с дальнейшей длительной стабильной компенсацией (1-2 и более лет наблюдения). Фракция выброса левого желудочка существенно увеличилась в группе пациентов, получавших клеточную терапию (исходно среднее значение составляло 48,2%, через 6 мес – 52,7%, через 12 мес – 55,9%, через 24 мес – 59,4%), тогда как в контрольной группе этот показатель практически не изменился.

Тот же тип стволовых клеток (кардиомиобласты, полученные из МСК аутологичного костного мозга) был использован для интрамиокардиального введения в зону повреждения ткани левого желудочка сердца у больных с постинфарктным кардиосклерозом во время коронарного шунтирования в работах, выполненных под руководством академика Р.С. Акчурина в Российском кардиологическом научно-производственном комплексе [133]. Такая форма имплантации стволовых клеток в миокард была безопасной, оказывала благоприятное действие на ремоделирование левого желудочка и улучшала сократительную функцию миокарда в сочетании с реваскуляризацией миокарда. По результатам клинического исследования (n=13) было показано, что дополнение хирургического лечения ИБС интрамиокардиальным введением аутологичных культивированных кардиомиобластов приводит к улучшению глобальной сократительной функции миокарда левого желудочка. Исходно у всех пациентов выявили низкую фракцию выброса левого желудочка (от 15,4% до 36,5%), выраженную дилатацию его полости (конечный диастолический объем от 117,3 до 282,6 мл/м^2; конечный систолический объем от 74,5 до 217 мл/м^2; конечный диастолический размер от 6,4 до 8,1 см; конечный систолический размер от 4,8 до 7,0 см). Улучшение сократительной функции миокарда левого желудочка в виде увеличения фракции выброса с 27,4±6,0% до 34,7±4,3% (p=0,05) и уменьшение конечного систоли-

ческого объема со 138,2±54 мл до 103,3±20 (p=0,05) было отмечено при эхокардиографии при выписке больных из стационара (в среднем через 2 недели после операции). Этот положительный эффект сохранялся через 3, 6 и 12 мес после операции: фракция выброса увеличилась до 35,1±7,9% (p=0,05), 34,7±6,9% (p=0,05) и 40,6±4% (p=0,05), соответственно; конечный систолический объем уменьшился до 105,0±33,0 мл (p=0,05), 107,9±34,0 мл (p=0,05) и 90,6±23,0 мл (p=0,05). Уменьшение конечного диастолического объема (с 185,6±58 до 150±33 мл; p=0,05) и конечного систолического размера левого желудочка (с 5,6±0,8 до 4,5±1,1 см; p=0,05) было отмечено только через 12 мес после операции.

Таким образом, в данном исследовании введение стволовых клеток в миокард в сочетании с хирургическим лечением оказывало положительное влияние на процесс ремоделирования полости левого желудочка в виде достоверного уменьшения конечного систолического объема через 3 мес после операции, сохранявшегося в течение 12 мес, а также достоверного уменьшения конечного диастолического объема через 12 мес после операции. Интрамиокардиальное введение аутологичных стволовых клеток приводит к уменьшению глубины и площади дефектов перфузии миокарда в покое, к более значимому улучшению сократительной функции миокарда и уменьшению размеров полости левого желудочка по сравнению с внутривенным методом введения. Медикаментозная терапия, как и изолированная хирургическая реваскуляризация миокарда левого желудочка, в значительно меньшей степени улучшают показатели сократимости миокарда в течение 1 года по сравнению с интрамиокардиальной имплантацией стволовых клеток у больных с выраженной дилатацией полости левого желудочка (конечный систолический объем более 100 мл), сниженной сократительной функцией миокарда (фракция выброса менее 40%), обширным постинфарктным кардиосклерозом.

Заключение

Терапия стволовыми клетками ИБС является захватывающей и динамичной областью исследований и может привести к улучшению функционального состояния поврежденной сердечной мышцы. Однако хотя в доклинических исследованиях показаны преимущества данной терапии на моделях инфаркта миокарда и сердечной недостаточности, результаты клинических исследований в ряде случаев оказались разочаровывающими. Тем не менее, перспективы терапевтического применения стволовых клеток, в особенности аутологичных и аллогенных МСК, признаются большинством исследователей. Безусловно, необходимы дополнительное усовершенствование методов выделения и идентификации МСК, технологий приживаемости, пролиферации и дифференцировки клеток в миокарде, разработка методов прекондиционирования, применения лекарственных средств сопровождения трансплантации стволовых клеток и других воздействий, изучение оптимальных доз, сроков и путей введения, способных повысить лечебный эффект клеточной терапии.

1. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: Systematic analysis of population health data. Lancet 2006;367:1747–57.
2. Diwan A, Dorn GW. Decompensation of cardiac hypertrophy: Cellular mechanisms and novel therapeutic targets. Physiology (Bethesda) 2007;22:56–64.
3. Diwan A, Krenz M, Syed FM, et al. Inhibition of ischemic cardiomyocyte apoptosis through targeted ablation of bnip3 restrains postinfarction remodeling in mice. J Clin Invest 2007;117:2825–33.
4. Afzal MR, Samanta A, Shah ZI, et al. Adult bone marrow cell therapy for ischemic heart disease: evidence and insights from randomized controlled trials. Circ Res 2015;117(6):558-75.
5. Schoenfeld M, Frishman WH, Leri A, et al. The existence of myocardial repair: mechanistic insights and enhancements. Cardiol Rev 2013;21(3):111-20.
6. Borchardt T, Braun T. Cardiovascular regeneration in non-mammalian model systems: What are the differences between newts and man? Thromb Haemost 2007;98:311-8.
7. Poss KD. Getting to the heart of regeneration in zebrafish. Semin Cell Dev Biol 2007;18:36–45.
8. Bergmann O, Bhardwaj RD, Bernard S, et al. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. Science 2009;324:98–102.
9. Beltrami AP, Urbanek K, Kajstura J, et al. Evidence that human cardiac myocytes divide after myocardial infarction. N Engl J Med 2001;344:1750–7.
10. Ahuja P, Sdek P, MacLellan WR. Cardiac myocyte cell cycle control in development, disease, and regeneration. Physiol Rev 2007;87:521–44.
11. Jujo K, Ii M, Losordo DW. Endothelial progenitor cells in neovascularization of infarcted myocardium. J Mol Cell Cardiol 2008;45:530–44.
12. Leone AM, Rutella S, Giannico MB, et al. Effect of intensive vs standard statin therapy on endothelial progenitor cells and left ventricular function in patients with acute myocardial infarction: Statins for Regeneration after Acute myocardial infarction and PCI (STRAP) trial. Int J Cardiol 2008;130:457–62.
13. Barry FP, Murphy JM. Mesenchymal stem cells: Clinical applications and biological characterization. Int J Biochem Cell Biol 2004;36:568–84.
14. Xu X, Xu Z, Xu Y, Cui G. Selective down-regulation of extracellular matrix gene expression by bone marrow derived stem cell transplantation into infarcted myocardium. Circ J 2005;69:1275–83.
15. Xu H, Yang YJ, Qian HY, et al. Rosuvastatin treatment activates JAK-STAT pathway and increases efficacy of allogeneic mesenchymal stem cell transplantation in infracted hearts. Circ J 2011;75:1476–85.
16. Amado LC, Saliaris AP, Schuleri KH, et al. Cardiac repair with intramyocardial injection of allogeneic mesenchymal stem cells after myocardial infarction. Proc Natl Acad Sci USA 2005;102:11474–9.
17. Caplan AI. Adult mesenchymal stem cells: when, where, and how. Stem Cells Int 2015;2015:628767.
18. Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. Blood 2005;105:1815–22.
19. Richardson JD, Zannettino AC, Gronthos S. Optimization of the cardiovascular therapeutic properties of mesenchymal stromal/stem cells – taking the next step. Stem Cell Rev Rep 2013;9(3):281-302.
20. Khan M, Kwiatkowski P, Rivera BK, Kuppusamy P. Oxygen and oxygenation in stem-cell therapy for myocardial infarction. Life Sciences 2010;87:269–74.
21. Kofoed H, Sjontoft E, Siemssen SO, Olesen HP. Bone marrow circulation after osteotomy. Blood flow, pO_2, pCO_2, and pressure studied in dogs. Acta Orthopaed Scand 1985;56:400–3.
22. Hu X, Yu SP, Fraser JL, et al. Transplantation of hypoxia-preconditioned mesenchymal stem cells improves infarcted heart function via enhanced survival of implanted cells and angiogenesis. The J Thor Cardiovasc Surg 2008;135:799–808.
23. Li JH, Zhang N, Wang JA. Improved antiapoptotic and anti-remodeling potency of bone marrow mesenchymal stem cells by anoxic pre-conditioning in diabetic cardiomyopathy. J Endocrin Invest 2008;31:103–10.
24. Rebelatto CK, Aguiar AM, Senegaglia AC, et al. Expression of cardiac function genes in adult stem cells is increased by treatment with nitric oxide agents. Biochem Biophys Res Comm 2009;378:456–61.
25. Afzal MR, Haider H, Idris NM, et al. Pre-conditioning promotes survival and angiomyogenic potential of mesenchymal stem cells in the infarcted heart via NF-kappaB signaling. Antioxidants Redox Signaling 2010;12:693–702.
26. Suzuki Y, Kim HW, Ashraf M, Haider H. Diazoxide potentiates mesenchymal stem cell survival via NFkappaB- dependent miR-146a expression by targeting Fas. Amer J Physiol Heart Circ Physiol 2010;299:H1077-82.
27. Suzuki K, Smolenski RT, Jayakumar J, et al. Heat shock treatment enhances graft cell survival in skeletal myoblast transplantation to the heart. Circulation 2000;102(19 Suppl 3):III216–21.
28. Wang X, Zhao T, Huang W, et al. Hsp20-engineered mesenchymal stem cells are resistant to oxidative stress via enhanced activation of Akt and increased secretion of growth factors. Stem Cells 2009;27:3021–31.
29. Chang W, Song B-W, Lim S, et al. Mesenchymal stem cells pretreated with delivered Hph-1-Hsp70 protein are protected from hypoxia-mediated cell death and rescue heart functions from myocardial injury. Stem Cells 2008;27:2283–92.
30. Yang YJ, Qian HY, Huang J, et al. Combined therapy with simvastatin and bone marrow-derived mesenchymal stem cells increases benefits in infarcted swine hearts. Arterioscl Thromb Vasc Biol 2009;29:2076–82.
31. Yang Y, Mou Y, Hu SJ, Fu M. Beneficial effect of rosuvastatin on cardiac dysfunction is associated with alterations in calcium-regulatory proteins. Europ J Heart Fail 2009;11:6–13.
32. Lin YC, Leu S, Sun CK, et al. Early combined treatment with sildenafil and adipose-derived mesenchymal stem cells preserves heart function in rat dilated cardiomyopathy. J Transl Med 2010;8:88.
33. Haider H, Lee YJ, Jiang S, et al. Phosphodiesterase inhibition with tadalafil provides longer and sustained protection of stem cells. Amer J Physiol Heart Circ Physiol 2010;299:H1395–404.

34. Numasawa Y, Kimura T, Miyoshi S, et al. Treatment of human mesenchymal stem cells with angiotensin receptor blocker improved efficiency of cardiomyogenic transdifferentiation and improved cardiac function via angiogenesis. Stem Cells 2011;29:1405–14.
35. Wang Y, Zhang D, Ashraf M, et al. Combining neuropeptide Y and mesenchymal stem cells reverses remodeling after myocardial infarction. Amer J Physiol Heart Circ Physiol 2010;298:H275–86.
36. Kinnaird T, Stabile E, Burnett MS, et al. Local delivery of marrow-derived stromal cells augments collateral perfusion through paracrine mechanisms. Circulation 2004;109:1543–9.
37. Herrmann JL, Wang Y, Abarbanell AM, et al. Pre-conditioning mesenchymal stem cells with transforming growth factor-alpha improves mesenchymal stem cell-mediated cardioprotection. Shock 2010;33:24–30.
38. Pasha Z, Wang Y, Sheikh R, et al. Pre-conditioning enhances cell survival and differentiation of stem cells during transplantation in infarcted myocardium. Cardiovasc Res 2008;77:134–42.
39. Yao Y, Zhang F, Wang L, et al. Lipopolysaccharide pre-conditioning enhances the efficacy of mesenchymal stem cells transplantation in a rat model of acute myocardial infarction. J Biomed Sci 2009;16:74-84.
40. Matsumoto R, Omura T, Yoshiyama M, et al. Vascular endothelial growth factor–expressing mesenchymal stem cell transplantation for the treatment of acute myocardial infarction. Arterioscl Throm Vasc Biol 2005;25:1168–73.
41. Guo J, Lin G, Bao C, et al. Insulin-like growth factor 1 improves the efficacy of mesenchymal stem cells transplantation in a rat model of myocardial infarction. J Biomed Sci 2008;15:89–97.
42. Abbott JD, Huang Y, Liu D, et al. Stromal cell–derived factor-1α plays a critical role in stem cell recruitment to the heart after myocardial infarction but is not sufficient to induce homing in the absence of injury. Circulation 2004;110:3300–5.
43. Kijowski J, Baj-Krzyworzeka M, Majka M, et al. The SDF-1-CXCR4 axis stimulates VEGF secretion and activates integrins but does not affect proliferation and survival in lymphohematopoietic cells. Stem Cells 2001;19:453–66.
44. Zhuang Y, Chen X, Xu M, et al. Chemokine stromal cell-derived factor 1/CXCL12 increases homing of mesenchymal stem cells to injured myocardium and neovascularization following myocardial infarction. Chin Med J 2009; 122:183–7.
45. Tang J, Wang J, Guo L, et al. Mesenchymal stem cells modified with stromal cell-derived factor 1 alpha improve cardiac remodeling via paracrine activation of hepatocyte growth factor in a rat model of myocardial infarction. Molecules Cells 2010;29:9–19.
46. Guo YH, He JG, Wu JL, et al. Hepatocyte growth factor and granulocyte colony-stimulating factor form a combined neovasculogenic therapy for ischemic cardiomyopathy. Cytotherapy 2008;10:857–67.
47. Huang J, Zhang Z, Guo J, et al. Genetic modification of mesenchymal stem cells overexpressing CCR1 increases cell viability, migration, engraftment, and capillary density in the injured myocardium. Circ Res 2010;106:1753–62.
48. Tang J, Wang J, Zheng F, et al. Combination of chemokine and angiogenic factor genes and mesenchymal stem cells could enhance angiogenesis and improve cardiac function after acute myocardial infarction in rats. Mol Cell Biochem 2010;339:107–18.
49. Крышталь Г.В., Жданкина Г.М. и др. Синтез аналогов метапрогерола. Известия Академии наук. Серия химическая 2012;76(2):253-8.
50. Franke TF, Kaplan DR, Cantley L. C. PI3K: Downstream AKTion blocks apoptosis. Cell 1997;88:435–7.
51. Datta SR, Brunet A, Greenberg ME. Cellular survivala: A play in three Akts. Genes Develop 1999;13:2905–27.
52. Chen J, Crawford R, Chen C, Xiao Y. The key regulatory roles of the PI3K/Akt signaling pathway in the functionalities of mesenchymal stem cells and applications in tissue regeneration. Tissue Engineering 2013;19:516-28.
53. Gnecchi M, He H, Liang OD, et al. Paracrine action accounts for marked protection of ischemic heart by Akt modified mesenchymal stem cells. Nature Medicine 2005;11: 367–8.
54. Gnecchi M, He H, Noiseux N, et al. Evidence supporting paracrine hypothesis for Akt-modified mesenchymal stem cell-mediated cardiac protection and functional improvement. FASEB J 2006;20:661–9.
55. Gnecchi M, He H, Melo LG, et al. Early beneficial effects of bone marrow-derived mesenchymal stem cells overexpressing Akt on cardiac metabolism after myocardial infarction. Stem Cells 2009;27:971–9.
56. Mirotsou M, Zhang Z, Deb A, et al. Secreted frizzled related protein 2 (Sfrp2) is the key Akt-mesenchymal stem cellreleased paracrine factor mediating myocardial survival and repair. Proc Nat Acad Sci USA 2007;104:1643–8.
57. Song SW, Chang W, Song BW, et al. Integrin-linked kinase is required in hypoxic mesenchymal stem cells for strengthening cell adhesion to ischemic myocardium. Stem Cells 2009;27:1358–65.
58. Jiang Y, Chen L, Tang Y, et al. HO-1 gene overexpression enhances the beneficial effects of superparamagnetic iron oxide labeled bone marrow stromal cells transplantation in swine hearts underwent ischemia/reperfusion: An MRI study. Basic Res Cardiol 2010;105:431–42.
59. Taljaard M, Ward MR, Kutryk MJ, et al. Rationale and design of Enhanced Angiogenic Cell Therapy in Acute Myocardial Infarction (ENACT-AMI): The first randomized placebo-controlled trial of enhanced progenitor cell therapy for acute myocardial infarction. Amer Heart J 2010;159:354–60.
60. Mias C, Trouche E, Seguelas MH, et al. Ex vivo pretreatment with melatonin improves survival, proangiogenic/mitogenic activity, and efficiency of mesenchymal stem cells injected into ischemic kidney. Stem Cells 2008;26:1749–57.
61. Makino S, Fukuda K, Miyoshi S, et al. Cardiomyocytes can be generated from marrow stromal cells in vitro. J Clin Invest 1999;103(5):697-705.
62. Behfar A, Zingman LV, Hodgson DM, et al. Stem cell differentiation requires a paracrine pathway in the heart. FASEB J 2002;16:1558–66.
63. Behfar A, Perez-Terzic C, Faustino RS, et al. Cardiopoietic programming of embryonic stem cells for tumor free heart repair. J Exper Med 2007;204:405–20.
64. Behfar A, Yamada S, Crespo-Diaz R, et al. Guided cardiopoiesis enhances therapeutic benefit of bone marrow human mesenchymal stem cells in chronic myocardial infarction. J Amer Coll Cardiol 2010;56:721–34.
65. Bartunek J, Wijns W, Dolatabadi D, et al. C-cure multicenter trial: Lineage specific bone marrow derived cardiopoietic mesenchymal stem cells for the treatment of ischaemic cardiomyopathy. J Amer Coll Cardiol 2011;57:E200.
66. Lakshmipathy U, Hart RP. Concise review: MicroRNA expression in multipotent mesenchymal stromal cells. Stem Cells 2008;26 (2):356-63.
67. Valtieri M, Sorrentino A. The mesenchymal stromal cell contribution to homeostasis. J Cell Physiol 2008;217(2):296-300.
68. Karp X, Ambros V. Developmental biology: encountering microRNAs in cell fate signaling. Science 2005;310 (5752):1288–9.
69. Kloosterman WP, Plasterk RH. The diverse functions of microRNAs in animal development and disease. Dev Cell 2006;11(4):441–50.
70. van Rooij E, Sutherland LB, Liu N, et al. A signature pattern of stress-responsive microRNAs that can evoke cardiac hypertrophy and heart failure. Proc Nat Acad Sci USA 2006;103(48):18255–60.
71. Kim J, Inoue K, Ishii J, et al. A microRNA feedback circuit in midbrain dopamine neurons. Science 2007;317 (5842):1220–4.
72. Calin GA, Croce CM. MicroRNA signatures in human cancers. Nat Rev Cancer 2006;6(11):857–66.
73. Guo L, Zhao RC, Wu Y. The role of miRNAs in self-renewal and differentiation of mesenchymal stem cells. Exp Hematol 2011;39(6):608–16.
74. Eskildsen T, Taipaleenmäki H, Stenvang J, et al. MicroRNA-138 regulates osteogenic differentiation of human stromal (mesenchymal) stem cells in vivo. Proc Nat Acad Sci USA 2011;108:6139–44.
75. Yang Z, Bian C, Zhou H, et al. MicroRNA hsa-miR-138 inhibits adipogenic differentiation of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells through adenovirus EID-1. Stem Cells Dev 2011;20:259–67.
76. Huang J, Zhao L, Xing L, Chen D. MicroRNA-204 regulates Runx2 protein expression and mesenchymal progenitor cell differentiation. Stem Cells 2010;28:357–64.
77. Zhang JF, et al. MiR-637 maintains the balance between adipocytes and osteoblasts by directly targeting Osterix. Mol Biol Cell 2011;22:3955–61.
78. Shan ZX, Lin QX, Yu XY, et al. MicroRNAs can be expressed in cardiomyocyte-like cells differentiated from human mesenchymal stem cells. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao 2007;27:1813–6.
79. Liu JL, Jiang L, Lin QX, et al. MicroRNA 16 enhances differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells in a cardiac niche toward myogenic phenotypes in vitro. Life Sci 2012;90(25-26):1020-6.
80. Wang N, Chen C, Yang D, et al. Mesenchymal stem cells-derived extracellular vesicles, via miR-210, improve infarcted cardiac function by promotion of angiogenesis. Biochim Biophys Acta 2017 Feb 27. pii: S0925-4439(17)30072-8.
81. Lunde K, Solheim S, et al. Intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction. N Engl J Med 2006;355: 1199–209.
82. Schachinger V, Erbs S, Elsasser A, et al. Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. N Engl J Med 2006;355:1210–21.
83. Traverse JH, Henry TD, Ellis SG, et al. Effect of intracoronary delivery of autologous bone marrow mononuclear cells 2 to 3 weeks following acute myocardial infarction on left ventricular function: The LateTIME randomized trial. J Amer Med Ass 2011;306:2110–9.
84. Vulliet PR, Greeley M, Halloran SM, et al. Intra-coronary arterial injection of mesenchymal stromal cells and microinfarction in dogs. Lancet 2004;363:783–84.
85. Freyman T, Polin G, Osman H, et al. A quantitative, randomized study evaluating three methods of mesenchymal stem cell delivery following myocardial infarction. Europ Heart J 2006;27:1114–22.
86. Ly HQ, Hoshino K, Pomerantseva I, et al. In vivo myocardial distribution of multipotent progenitor cells following intracoronary delivery in a swine model of myocardial infarction. Europ Heart J 2009;30:2861–8.
87. Hou D, Youssef EA, Brinton TJ, et al. Radiolabeled cell distribution after intramyocardial, intracoronary, and interstitial retrograde coronary venous delivery: Implications for current clinical trials. Circulation 2005;112:I150–6.
88. Perin EC, Silva GV, Assad JA, et al. Comparison of intracoronary and transendocardial delivery of allogeneic mesenchymal cells in a canine model of acute myocardial infarction. J Mol Cell Cardiol 2008;44:486–95.
89. Menasche P, Hagege AA, Vilquin JT, et al. Autologous skeletal myoblast transplantation for severe postinfarction left ventricular dysfunction. J Amer Coll Cardiol 2003;41:1078–83.
90. Mitchell AJ, Sabondjian E, et al. Comparison of initial cell retention and clearance kinetics after subendocardial or subepicardial injections of endothelial progenitor cells in a canine myocardial infarction model. J Nucl Med 2010;51:413–7.
91. Psaltis P, Zannettino A, Gronthos S, Worthley S. Intramyocardial navigation and mapping for stem cell delivery. J Cardiovasc Transl Res 2010;3:135–46.
92. Radisic M, Christman KL. Materials science and tissue engineering: repairing the heart. Mayo Clin Proc 2013;88:884–98.
93. Buikema JW, Van Der Meer P, Sluijter JP, Domian IJ. Concise review: engineering myocardial tissue: the convergence of stemcells biology and tissue engineering technology. Stem Cells 2013;31:2587–98.
94. Ye KY, Black LD. Strategies for tissue engineering cardiac constructs to affect functional repair following myocardial infarction. J Cardiovasc Transl Res 2011;4:575–91.
95. Gaetani R, Rizzitelli G, Chimenti I, et al. Cardiospheres and tissue engineering for myocardial regeneration: potential for clinical application. J Cell Mol Med 2010;14;1071–7.
96. Guo HD, Wang HJ, Tan YZ, Wu JH. Transplantation of marrow-derived cardiac stem cells carried in fibrin improves cardiac function after myocardial infarction. Tissue Eng 2011;A17:45–58.
97. Danoviz M, Nakamuta J, Marques FL, et al. Rat adipose tissue-derived stem cells transplantation attenuates cardiac dysfunction post infarction and biopolymers enhance cell retention PLoS One 2010;5:e12077.
98. Wang J, Cui W, Ye J, et al. A cellular delivery system fabricated with autologous BMSCs and collagen scaffold enhances angiogenesis and perfusion in ischemic hind limb. J Biomed Mater Res 2012;100:1438–47.
99. Gaetani R, Yin C, Srikumar N, et al. Cardiac derived extracellular matrix enhances cardiogenic properties of human cardiac progenitor cells. Cell Transplant 2016;25(9):1653-63.
100. Roche ET, Hastings CL, Lewin SA, et al. Comparison of biomaterial delivery vehicles for improving acute retention of stem cells in the infarcted heart.

Biomaterials 2014;35:6850–8.
101.Dai W, Hale SL, Kay GL, et al. Delivering stem cells to the heart in a collagen matrix reduces relocation of cells to other organs as assessed by nanoparticle technology. Regen Med 2009;4:387–95.
102.Frederick JR, Fitzpatrick JR, McCormick RC, et al. Stromal cell-derived factor-1α activation of tissue-engineered endothelial progenitor cell matrix enhances ventricular function after myocardial infarction by inducing neovasculogenesis. Circulation 2010;122:S107–17.
103.Simpson D, Liu H, Fan TH, et al. A tissue engineering approach to progenitor cell delivery results in significant cell engraftment and improved myocardial remodeling. Stem Cells 2007;25:2350–7.
104.Tulloch NL, Muskheli V, Razumova MV, et al. Growth of engineered human myocardium with mechanical loading and vascular coculture. Circ Res 2011;109:47–59.
105.Christman KL, Vardanian AJ, Fang Q, et al. Injectable fibrin scaffold improves cell transplant survival, reduces infarct expansion, and induces neovasculature formation in ischemic myocardium. J Am Coll Cardiol 2004;44:654–60.
106.Liu J, Hu Q, Wang Z, et al. Autologous stem cell transplantation for myocardial repair. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2004;287:H501–11.
107.Kofidis T, Lebl DR, Martinez EC, et al. Novel injectable bioartificial tissue facilitates targeted, less invasive, large-scale tissue restoration on the beating heart after myocardial injury. Circulation 2005;112:I173–7.
108.Gaetani R, Feyen DA, Verhage V, et al. Epicardial application of cardiac progenitor cells in a 3D-printed gelatin/hyaluronic acid patch preserves cardiac function after myocardial infarction. Biomaterials 2015;61:339–48.
109.Lin YD, Yeh ML, Yang YL, et al. Intramyocardial peptide nanofiber injection improves postinfarction ventricular remodeling and efficacy of bone marrow cell therapy in pigs. Circulation 2010;122:S132–41.
110.Jin J, Jeong SI, Shin YM, et al. Transplantation of mesenchymal stem cells within a poly(lactide-co-epsilon-caprolactone) scaffold improves cardiac function in a rat myocardial infarction model. Eur J Heart Fail 2009;11:147–53.
111.Gomez-Mauricio RG, Acarregui A, Sanchez-Margallo FM, et al. A preliminary approach to the repair of myocardial infarction using adipose tissue-derived stem cells encapsulated in magnetic resonance-labelled alginate microspheres in a porcine model. Eur J Pharm Biopharm 2013;84:29–39.
112.Madonna R, Petrov L, Teberino MA, et al. Transplantation of adipose tissue mesenchymal cells conjugated with VEGF-releasing microcarriers promotes repair in murine myocardial infarction, Cardiovasc Res 2015;108:39–49.
113.Yu J, Du KT, Fang Q, et al. The use of human mesenchymal stem cells encapsulated in RGD modified alginate microspheres in the repair of myocardial infarction in the rat. Biomaterials 2010;31:7012–20.
114.Feyen D, Deddens J, van Keulen D, et al. Gelatin microspheres as vehicle for cardiac progenitor cells delivery to the myocardium. Adv Healthc Mater 2016;5(9):1071–9.
115.Gaetani R, Doevendans PA, Metz CH, et al. Cardiac tissue engineering using tissue printing technology and human cardiac progenitor cells. Biomaterials 2012;33:1782–90.
116.Engler AJ, Sen S, Sweeney HL, Discher DE. Matrix elasticity directs stemcell lineage specification. Cell 2006;126:677–89.
117.Gershlak JR, Resnikoff JI, Sullivan KE, et al. Mesenchymal stemcells ability to generate traction stress in response to substrate stiffness is modulated by the changing extracellular matrix composition of the heart during development. Biochem Biophys Res Commun 2013;439:161–6.
118.Qiu Y, Bayomy AF, Gomez MV, et al. A role for matrix stiffness in the regulation of cardiac side population cell function. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2015;308:H990–7.
119.Feyen DA, Gaetani R, Doevendans PA, Sluijter JP. Stem cell-based therapy: Improving myocardial cell delivery. Adv Drug Deliv Rev 2016;106(Pt A):104-15.
120.Leistner DM, Fischer-Rasokat U, Honold J, et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI): final 5-year results suggest long-term safety and efficacy. Clin Res Cardiol 2011;100(10):925-34.
121.Meyer GP, Wollert KC, Lotz J, et al. Intracoronary bone marrow cell transfer after myocardial infarction: 5-year follow-up from the randomized-controlled BOOST trial. Eur Heart J 2009;30(24):2978-84.
122.Schachinger V, Assmus B, Erbs S, et al; REPAIR-AMI investigators. Intracoronary infusion of bone marrow-derived mononuclear cells abrogates adverse left ventricular remodelling post-acute myocardial infarction: insights from the reinfusion of enriched progenitor cells and infarct remodelling in acute myocardial infarction (REPAIR-AMI) trial. Eur J Heart Fail 2009t;11(10):973-9.
123.Tendera M, Wojakowski W, Ruzyłło W, et al; REGENT Investigators. Intracoronary infusion of bone marrow-derived selected CD34+CXCR4+ cells and non-selected mononuclear cells in patients with acute STEMI and reduced left ventricular ejection fraction: results of randomized, multicentre Myocardial Regeneration by Intracoronary Infusion of Selected Population of Stem Cells in Acute Myocardial Infarction (REGENT) Trial. Eur Heart J 2009;30 (11):1313-21.
124.Gyongyosi M, Lang I, Dettke M, et al. Combined delivery approach of bone marrow mononuclear stem cells early and late after myocardial infarction: the MYSTAR prospective, randomized study. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2009;6(1):70-81.
125.Sürder D, Manka R, Lo Cicero V, et al. Intracoronary injection of bone marrow-derived mononuclear cells early or late after acute myocardial infarction: effects on global left ventricular function. Circulation 2013;127(19):1968–79.
126.Janssens S, Dubois C, Bogaert J, et al. Autologous bone marrow-derived stem-cell transfer in patients with ST-segment elevation myo¬cardial infarction: double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2006;367(9505):113–21.
127.Beitnes JO, Gjesdal O, Lunde K, et al. Left ventricular systolic and diastolic function improve after acute myocardial infarction treated with acute percutaneous coronary intervention, but are not influenced by intracoronary injection of autologous mononuclear bone marrow cells: a 3 year serial echocardiographic substudy of the randomized-controlled ASTAMI study. Eur J Echocardiogr 2011;12(2):98-106.
128.Huikuri HV, Kervinen K, Niemelä M, et al; FINCELL Investigators. Effects of intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells on left ventricular function, arrhythmia risk profile, and restenosis after thrombolytic therapy of acute myocardial infarction. Eur Heart J 2008;29(22):2723–32.
129.Hirsch A, Nijveldt R, van der Vleuten PA, et al; HEBE Investigators. Intracoronary infusion of mononuclear cells from bone marrow or peripheral blood compared with standard therapy in patients after acute myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention: results of the randomized controlled HEBE trial. Eur Heart J 2011;32(14):1736–47.
130.Traverse JH, Henry TD, Pepine CJ, et al. Effect of the use and timing of bone marrow mononuclear cell delivery on left ventricular function after acute myocardial infarction: the TIME randomized trial. JAMA 2012;308(22):2380–9.
131.Traverse JH, Henry TD, Vaughan DE, et al. LateTIME: a phase-II, randomized, double-blinded, placebo-controlled, pilot trial evaluating the safety and effect of administration of bone marrow mononuclear cells 2 to 3 weeks after acute myocardial infarction. Tex Heart Inst J 2010;37(4):412–20.
132.Цыб А.Ф., Конопляннников А.Г., Каплан М.А. и др. Использование системной трансплантации кардиомиобластов, полученных из мезенхимальных стволовых клеток аутологичного костного мозга, при комплексной терапии больных с хронической сердечной недостаточностью. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия 2009;4(1):78-84.
133.Акчурин Р.С., Белявская Т.М., Скридлевская Е.А. и др. Трансплантация аутологичных стволовых клеток во время операции коронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца с постинфарктным кардиосклерозом и хронической сердечной недостаточностью. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия 2009;51(4):23-28.
134.Pokushalov E, Romanov A, Chernyavsky A, et al. Efficiency of intramyocardial injections of autologous bone marrow mononuclear cells in patients with ischemic heart failure: a randomized study. J Cardiovasc Transl Res 2010;3(2):160-8.
135.Houtgraaf J, den Dekker W, van Dalen B, et al. First experience in humans using adipose tissue-derived regenerative cells in the treatment of patients with ST-segment elevation myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2012;59(5):539–40.
136.Perin EC, Sanz-Ruiz R, Sanchez PL, et al. Adipose-derived regenerative cells in patients with ischemic cardiomyopathy: The PRECISE Trial. Am Heart J 2014;168(1):88-95.
137.Assmus B, Fischer-Rasokat U, Honold J, et al. Transcoronary transplantation of functionally competent BMCs is associated with a decrease in natriuretic peptide serum levels and improved survival of patients with chronic postinfarction heart failure: results of the TOPCARE-CHD Registry. Circ Res 2007;100(8):1234–41.
138.Perin EC, Willerson JT, Pepine CJ, et al. Effect of transendocardial delivery of autologous bone marrow mononuclear cells on functional capacity, left ventricular function, and perfusion in chronic heart failure: the FOCUS-CCTRN trial. JAMA 2012;307(16):1717–26.
139.Strauer BE, Yousef M, Schannwell CM. The acute and long-term effects of intracoronary Stem cell Transplantation in 191 patients with chronic heARt failure: the STAR-heart study. Eur J Heart Fail 2010;12(7):721–9.
140.Fischer-Rasokat U, Assmus B, Seeger FH, et al. A pilot trial to assess potential effects of selective intracoronary bone marrow-derived progenitor cell infusion in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy: final 1-year results of the transplantation of progenitor cells and functional regeneration enhancement pilot trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. Circ Heart Fail 2009;2(5):417–23.
141.Hare JM, Fishman JE, Gerstenblith G, et al. Comparison of allogeneic vs autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells delivered by transendocardial injection in patients with ischemic cardiomyopathy: the POSEIDON randomized trial. JAMA 2012;308(22):2369–79.
142.Timmers L, Lim S, Arslan F, et al. Reduction of myocardial infarct size by human mesenchymal stem cell conditioned medium. Stem Cell Res 2008;1:129–37.
143.Chugh AR, Beache GM, Loughran JH, et al. Administration of cardiac stem cells in patients with ischemic cardiomyopathy: the SCIPIO trial surgical aspects and interim analysis of myocardial function and viability by magnetic resonance. Circulation 2012;126:S54–64.
144.Makkar RR, Smith RR, Cheng K, et al. Intracoronary cardiosphere-derived cells for heart regeneration after myocardial infarction (CADUCEUS): a prospective, randomised phase 1 trial. Lancet 2012; 379(9819):895–904.
145.Shivalkar B, Maes A, et al. Only hibernating myocardium invariably shows early recovery after coronary revascularization. Circulation 1996;94: 308–15.
146.Torella D, Ellison GM, Nadal-Ginard B, Indolfi C. Cardiac stem and progenitor cell biology for regenerative medicine. Trends Cardiovasc Med 2005;15:229–36.
147.Gyongyosi M, Wojakowski W, Lemarchand P, et al. Meta-Analysis of Cell-based CaRdiac stUdiEs (ACCRUE) in patients with acute myocardial infarction based on individual patient data. Circ Res 2015;116(8): 1346-60.

Problems and advances in the mesenchymal stem cell therapy for ischemic heart disease

M.A. Konoplyannikov, A.V. Averyanov, V.A. Kalsin

An article reviews the mesenchymal stem cell (MSCs) therapy for ischemic heart disease (IHD). The authors discuss the advantages of MSC therapy, strategies of its modification for improvement of the MSCs regenerative properties, the use of biomaterials as MSCs carriers. The results of the experimental and clinical studies of MSCs in IHD are presented.

Keywords. *Ischemic heart disease, mesenchymal stem cells, cell therapy, regenerative medicine, clinical trials.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (4), 61-72.

Клиническое значение определения серологических сурфактантных протеинов A и D и других биологических маркеров в диагностике саркоидоза и идиопатического легочного фиброза

В.Д. Бекетов[1], Н.А. Мухин[1,2]

[1]Кафедра внутренних болезней факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова,
[2]Кафедра внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)

Представлен обзор исследований современных биологических маркеров для диагностики самых распространенных форм интерстициальных болезней легких – саркоидоза и идиопатического легочного фиброза.

Ключевые слова. *Интерстициальные болезни легких, идиопатический легочный фиброз, саркоидоз, сурфактантные протеины A и D.*

Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (4), 73-78.

Интерстициальные болезни легких (ИБЛ) – это неоднородная группа заболеваний, включающих в себя идиопатический легочный фиброз, экзогенный фиброзирующий альвеолит, саркоидоз, гистиоцитоз X, альвеолярный протеиноз, некротизирующий легочный васкулит в рамках системных заболеваний и др. [1]. ИБЛ характеризуются прогрессирующим течением и достаточно быстрым формированием дыхательной недостаточности. Морфологическим субстратом прогрессирования является хроническое воспаление, которое начинается с альвеолита, а затем охватывает различные структурные элементы всего респираторного тракта, легочного интерстиция и трансформируется в легочный фиброз [2-4]. Среди ИБЛ чаще всего встречаются идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) и саркоидоз [1,4].

ИБЛ нередко диагностируют поздно на стадиях активного распространенного воспаления и часто необратимого фиброзирующего легочного процесса, который быстро приводит к развитию терминального пневмосклероза со вторичной легочной гипертензией и дыхательной недостаточностью [5-8]. Трудности диагностики ИБЛ связаны со скудностью начальных клинических проявлений, сложностью дифференциальной диагностики на развернутой стадии и отсутствием соответствующих диагностических маркеров, в том числе лабораторных. Диагностика ИБЛ предполагает учет совокупности результатов рентгенологических, морфологических и лабораторных методов исследования [6,8]. В настоящее время внимание исследователей привлекает к себе изучение лабораторных маркеров, которые предположительно позволят оценивать наличие легочного воспаления, его трансформацию в пневмофиброз и прогрессирование последнего и могут найти применение как для диагностики, так и мониторирования результатов лечения [9-12].

Адрес: Москва, 119435, ул. Россолимо, 11/5

Сурфактантные пептиды

Сурфактант – это важный компонент легочного ацинуса. Он представляет собой смесь поверхностно-активных белковых веществ, выстилающих легочные альвеолы изнутри (т.е. на границе аэрогематического барьера), и предотвращающих спадение (слипание) стенок альвеол при дыхании за счет снижения поверхностного натяжения пленки тканевой жидкости, покрывающей альвеолярный эпителий, а также участвующих в иммунной защите легких. Сурфактантные белки секретируются альвеолоцитами II типа из компонентов плазмы крови. Особо выделяют гидрофильные сурфактантные протеины A (SP-A) и D (SP-D), функции которых связаны с иммунной защитой в легких [13,12].

С начала 90-х годов прошлого века начались исследования сурфактантных белков у больных ИБЛ, результатом которых стало признание важной роли SP-A и SP-D в диагностике заболеваний этой группы [14]. В дальнейшем было показано, что сурфактантные белки являются перспективными маркерами активности ИБЛ. В условиях повышенной проницаемости аэрогематического барьера при активном альвеолите в сыворотке значительно повышается концентрация SP-A и SP-D, которая отражает активность воспалительного процесса в легких [15-17].

H. Nishikiori и соавт. показали преимущество определения этих маркеров в сыворотке крови по сравнению с бронхо-альвеолярной лаважной жидкостью у 36 пациентов с ИЛФ и 18 пациентов с саркоидозом [18]. К аналогичному выводу пришли H. Ishii и соавт., которые обследовали больных с ИЛФ [19]. В 2002 году были опубликованы первые результаты масштабного исследования SP-A и SP-D у больных с разными формами легочного фиброза. Сывороточные уровни SP-A и SP-D у пациентов с ИЛФ и системной склеродермией

были значительно выше, чем у больных саркоидозом и бериллиозом и здоровых людей. Содержание SP-D в сыворотке у пациентов с ИЛФ коррелировало с рентгенологическими изменениями. Кроме того, результаты многофакторного анализа показали, что концентрации SP-A и SP-D имеют прогностическое значение [20]. В другом исследовании у 25 больных ИЛФ более высокие сывороточные концентрации SP-A и SP-D также ассоциировались со снижением выживаемости [21]. Наиболее показательные результаты были получены B.W. Kinder и соавт., которые в течение года наблюдали 82 больных с морфологически подтвержденным диагнозом ИБЛ. После учета известных клинических предикторов смертности они обнаружили, что каждое увеличение сывороточного уровня SP-A на 49 нг/мл от базового было связано с 3,3-кратным повышением риска смерти в первый год наблюдения. Сходная корреляция была выявлена при анализе концентрации SP-D в сыворотке, хотя она не достигла статистической значимости. Вместе с тем, результаты ROC анализа (площадь под кривой, равная 0,89) позволили включить оба биомаркера в список предикторов неблагоприятных исходов [22].

Важное значение с точки зрения дифференциальной диагностики имеет недавнее исследование, проведенное совместно немецкими и греческими учеными. Авторы показали, что наличие эмфиземы легких, затрудняющее диагностику на ранних стадиях интерстициального фиброза, не влияет на повышение концентраций сурфактантных белков [23]. Роль сурфактантных белков в ранней диагностике ИБЛ изучалась в единичных исследования. R. Zhai и соавт. доказали, что воздействие кремния приводят к изменению содержания всех классов сурфактантных белков как в бронхоальвеолярной лаважной жидкости, так и в сыворотке [24].

Интересные результаты были получены K. Hamai и соавт., которые показали, что уровни SP-D и высокомолекулярного гликопротеина Krebs von den Lunden-6 (KL-6) у больных с ИЛФ были достоверно выше, чем у пациентов с бактериальной пневмонией. Сывороточный уровень SP-A у больных ИЛФ и бактериальной пневмонией повышался примерно в одинаковой степени [17]. Многие исследователи указывают на корреляцию содержания SP-A и SP-D с пройденной за 6 минут дистанцией, диффузионной способностью легких, результатами мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки [25,26].

Возможность применения сурфактантных белков в дифференциальной диагностике саркоидоза практически не изучалась. Повышение сурфактантных протеинов, ассоциированное с альвеолитом, могло бы иметь диагностическое значение на ранней стадии ИБЛ, в том числе саркоидоза. T. Ishikawa и соавт. показали, что с этой целью может быть использован SP-D. Последний имел преимущество перед KL-6, сывороточный уровень которого повышался вслед за появлением рентгенологических изменений на компьютерных томограммах органов грудной клетки под действием пегилированного интерферона, применявшегося для лечения больных гепатитом С [27]. Аналогичные результаты получены Y. Aono и соавт., которые показали увеличение сывороточного уровня SP-D у больных, получавших блеомицин [28].

Японские ученые изучали уровни KL-6 и SP-D в 5-летнем исследовании у 36 больных раком легких и лекарственным интерстициальным поражением легких, развившимся вследствие лечения ингибиторами рецепторов к эпидермальному фактору роста. У 14 умерших больных уровень SP-D значительно превышал таковой у выживших пациентов, в то время как концентрация KL-6 не отличалась у пациентов этих двух групп. Значительное снижение выживаемости наблюдалось у пациентов с уровнем SP-D более 398 нг/мл. Полученные результаты позволили исследователям предложить применение сурфактантного протеина D в качестве показателя повреждения легочного интерстиция и прогностического серологического маркера у онкологических больных, получающих химиотерапию [29]. Аналогичные данные были получены у пациентов с ИБЛ в рамках системной склеродермии и других диффузных заболеваний соединительной ткани. Повышение концентрации KL-6 и SP-D в крови коррелировало со снижением диффузионной способности легких и форсированной жизненной емкости легких [30]. К таким же выводам пришла группа исследователей при изучении поражения легких у больных полимиозитом/дерматомиозитом [31].

Сегодня именно сурфактантные белки (альвеоломуцины) вызывают особый интерес исследователей, однако их клиническое значение не установлено, в частности не проводилась оценка динамики уровней сурфактантных белков на разных этапах прогрессирования ИБЛ.

Фактор некроза опухоли альфа

Фактор некроза опухоли (ФНО-α) – полипептидный медиатор и провоспалительный цитокин, играющий определенную роль в патогенезе ИБЛ [2,12]. Отечественные авторы изучали спонтанную и индуцированную антигеном *Mycobacterium bovis* (БЦЖ) и неспецифическим митогеном конканавалином А продукцию ФНО-α периферическими мононуклеарными клетками крови у 22 больных активным саркоидозом внутригрудных лимфатических узлов и легких. У больных с острыми проявлениями саркоидоза выявлено достоверное усиление спонтанной и индуцированной БЦЖ продукции ФНО-α по сравнению с таковой у пациентов с бессимптомным течением заболевания и здоровых людей. У больных саркоидозом по сравнению со здоровыми людьми определялась гиперпродукция ФНО-α, индуцированная конкавалином А, независимо от клинических признаков активности процесса. Это позволило авторам предположить, что указанный маркер может отражать повышение функциональной активности иммунокомпетентных клеток у больных

саркоидозом и их склонность к гиперреактивности при контакте с антигеном [32]. Однако концентрация ФНО-α не отражает активность саркоидоза и не может быть использована в качестве маркера воспаления или прогрессирования заболевания. Тем не менее, по-прежнему считается актуальным исследование ФНО-α у больных с гранулематозными воспалительными заболеваниями, в том числе саркоидозом, в сопоставлении с более специфичными биологическими молекулами [2,4,7,8]. L. Armstrong выявили повышение уровней ФНО-α и растворимых рецепторов к этому цитокину в крови и менее значимое – в бронхоальвеолярной лаважной жидкости у больных активным саркоидозом [33].

Активность указанного биомаркера может повышаться при других воспалительных заболеваниях, в том числе острых респираторных вирусных инфекциях, а также на всех стадиях альвеолита и фиброза. Концентрация ФНО-α в сыворотке вариабельная и может спонтанно повышаться и снижаться в течение короткого периода времени. В связи с этим ФНО-α не имеет практического значения в виду низкой специфичности в отношении стадий легочных процессов и невозможности использования его в прогностических целях.

Ангиотензинпревращающий фермент

Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) – циркулирующая во внеклеточном пространстве экзопептидаза, катализирующая расщепление декапептида ангиотензина I до октапептида ангиотензина II. В норме АПФ вырабатывается в эпителиальных клетках легких и определяется в небольших количествах в сосудах и почках [7,8]. При саркоидозе уровень АПФ в крови значительно повышается и коррелирует с активностью воспалительного процесса. Считается, что АПФ вырабатывается в увеличенном количестве эпителиоидными клетками гранулем. В небольших количествах АПФ содержится в щеточной каемке эпителия проксимальных канальцев почек, эндотелии кровеносных сосудов и плазме крови [8,12]. Поскольку АПФ выделяется эпителиоидными клетками гранулемы, сывороточная активность этого фермента отражает выраженность гранулематозного воспаления в организме больного [4,7,8,11]. Тем не менее, диагностическое и прогностическое значение активности АПФ в сыворотке вызывает сомнения. P. Studdy и соавт. провели масштабное исследование активности этого фермента у 1941 пациента с саркоидозом, 1575 здоровых людей и 1355 пациентов с другими заболеваниями. Чувствительность повышенной активности АПФ в сыворотке в диагностике саркоидоза составила 57%, специфичность – 90%, положительное предсказательное значение – 90%, но отрицательное предсказательное значение – только 60% [34]. Таким образом, этот показатель не обладает достаточной чувствительностью в диагностике саркоидоза. Кроме того, активность АПФ повышается при других заболеваниях, в том числе диссеминированном туберкулезе, грибковых инфекциях, гипертиреозе, болезни Гоше, пневмокониозах, ревматоидном артрите [12]. Снижение активности этого фермента может быть выявлено при хронических обструктивных заболеваниях легких и поздних стадиях рака легких. Таким образом, АПФ не является специфическим маркером саркоидоза, а его повышение может рассматриваться как проявление активности саркоидоза только в сочетании с другими критериями. С другой стороны, нормальный уровень АПФ при наличии гранулем в тканях не позволяет исключить диагноз саркоидоза [7,8,12].

Многими исследователя подтверждена возможность применения АПФ крови как маркера динамики гранулематозного воспаления у больных саркоидозом, не страдающих артериальной гипертонией и не принимающих антигипертензивных препаратов, у которых исключены заболевания щитовидной железы и грибковые инфекции. Активность АПФ обычно повышается на фоне выраженного воспалительного процесса и снижается при формировании фиброза, хотя целесообразность определения активности АПФ для оценки перехода воспаления в стадию фиброза нуждается в дополнительном изучении.

Интерлейкины

Интерлейкины (ИЛ) – это неоднородная группа белков-цитокинов, передающих сигналы между иммунными клетками (лимфоцитами). ИЛ стимулируют деление или дифференцировку определенных клеток, экспрессирующих специфичные для данного ИЛ рецепторы. Следует отметить, что ФНО-α также относится к провоспалительным цитокинам [35]. Определение концентраций ИЛ в сыворотке крови позволяет оценить функциональную активность различных типов иммунокомпетентных клеток и получить представление о тяжести воспалительного процесса [12,35]. Провоспалительный ИЛ-8 определяли в крови у 16 больных хроническим саркоидозом. У 13 из них отмечалось достоверное повышение его концентрации по сравнению с контролем. При этом активность АПФ была повышена только у 4 больных, а ФНО-α – у 2 [36]. Y. Fujimori и соавт. также констатировали повышение уровня ИЛ-8 в сыворотке и бронхоальвеолярной жидкости у больных с ИЛФ, саркоидозом, гиперсенситивным пневмонитом [37]. В других исследованиях отмечено повышение уровней ИЛ-33 и ИЛ-18 в бронхоальвеолярной лаважной жидкости у больных саркоидозом II рентгенологической стадии и корреляция каждого из них с диффузионной способностью легких. Это позволило авторам сделать вывод, что ИЛ-33 можно применять как маркер активности поражения легких при саркоидозе, хотя остается неясным, какую фазу воспаления отражают изученные маркеры [38-40].

Наиболее интересным, несмотря на малую выборку пациентов, является отечественное исследование С.А. Терпигорева и соавт., которые изучали уровни ИЛ-4 и ИЛ-2 в периферической крови больных разными стадиями саркоидоза. Соотношение изученных ИЛ

повышалось у больных с фиброзом легких и могло рассматриваться как прогностически неблагоприятный признак [40]. Вместе с тем, исследователи не уточняли степень распространения легочного фиброза, не предоставили морфологического описания поражения легочной ткани, в том числе не указали выраженность пневмофиброза. Отсутствие специфичных для легочной ткани ИЛ позволяет рассматривать эти цитокины как вспомогательные маркеры для оценки воспаления при ИБЛ.

Растворимые цитокиновые рецепторы

Интерес к растворимым цитокиновым рецепторам существует около 20 лет. Так, в частности, выделены два типа растворимых рецепторов ФНО-α. Их содержание было значительно повышено в сыворотке пациентов с активным саркоидозом и прямо коррелировало с активностью АПФ. Высказано предположение, что измерение уровней рецепторов обоих типов может быть полезным для оценки активности саркоидоза [41]. В некоторых исследованиях выявлена ассоциация активности саркоидного воспаления с содержанием некоторых растворимых рецепторов, например, ИЛ-2 [42,35]. Однако содержание растворимых рецепторов может повышаться у пациентов со злокачественными опухолями и любыми внелегочными очагами воспаления, как острыми, так и хроническими, что ограничивает применение этого достаточно дорогостоящего параметра в клинической практике.

Фактор роста сосудистого эндотелия

Среди биомаркеров, имеющих прогностическое значение при саркоидозе, рассматривался фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF), который является основным фактором ангиогенеза, регулирует несколько клеточных функций через свои рецепторы и, кроме того, выделяется в зонах формирования гранулемы [3,4]. W. Piotrowski и соавт. выявили увеличение экспрессии VEGF в сыворотке, но не в бронхоальвеолярной жидкости у пациентов с саркоидозом независимо от клинической и рентгенологической стадий. Какая-либо корреляция повышенной экспрессии VEGF в сыворотке крови с поражением паренхимы и нарушением функции легких отсутствовала [43]. Аналогичные результаты были получены у пациентов ИЛФ, у которых прогностическое значение сывороточной активности VEGF окончательно не установлено [3,44]. Для оценки наличия и выраженности ангиогенеза необходимо трудоемкое морфологическое исследование с применением иммуногистохимических методов, что не всегда возможно в клинической практике. Роль ангиогенеза в развитии фиброза, механизмы образования кровеносных сосудов, методы оценки локального легочного ангиогенеза, а также особенности применения иммуногистохимических маркеров эндотелия сосудов для выявления формирующихся сосудов с целью оценки агрессивности прогноза фиброза остаются до конца неизученными [3,4]. Кроме того, не определена роль легочных маркеров эндотелиального повреждения в развитии легочной гипертензии при первичном легочном фиброзе [3,4,43,44].

Трансформирующий фактор роста-β_1

Трансформирующий фактор роста-β_1 (TGF-β_1) – это белок, контролирующий пролиферацию и дифференцировку большинства клеток. Он способен блокировать активацию лимфоцитов и макрофагов [3,4]. Высказано предположение, что TGF-β_1 выступает как антагонист VEGF, что объясняет их сочетанное повышение в ряде исследований у больных саркоидозом [43,44]. H. Ahmadzai и соавт. выявили повышенные концентрации TGF-β_1, АПФ и неоптерина в выдыхаемом воздухе у больных саркоидозом, однако авторы не оценивали их в динамике, что не позволяет судить о прогностическом значении результатов исследования [45]. Другие авторы изучали полиморфизм гена, кодирующего TGF-β_1, у пациентов с саркоидозом и туберкулезом. Результаты позволили предположить, что полиморфизм гена TGF-β_1 не оказывает влияния на течение саркоидоза и туберкулеза, хотя может ассоциироваться с изменениями иммунного ответа у больных туберкулезом [46,47]. Следует подчеркнуть, что повышение уровней VEGF и TGF-β_1 у пациентов с саркоидозом по сравнению с таковыми у здоровых людей было выявлено в нескольких исследованиях [3,4,43-47] и указывает на роль этих маркеров в развитии фиброза при этом заболевании. Тем не менее, их практическое значение до конца не установлено. Известно, что VEGF и TGF-β_1 – это универсальные активаторы неоангиогенеза в тканях. Однако диагностически и прогностически значимым считают их одновременное определение как в сыворотке, так и в легочной ткани, что трудно выполнимо в рутинной практике, особенно в динамике.

Гликопротеин муцинового типа CA 15-3

CA 15-3 относится к высокомолекулярным гликопротеинам муцинового типа и содержится на поверхности эпителиальных клеток, особенно в органах дыхания, молочной железе и матке. Экспрессируется активированными и неактивированными Т-лимфоцитами. В больших количествах выделяется клетками эпителиальных и неэпителиальных опухолей молочных желез и яичников. В частности, изоформа 7 CA 15-3 экспрессируется только опухолевыми клетками, поэтому применяется как опухолевый маркер, а также для мониторинга течения и оценки эффективности лечения рака молочной железы [12,13,35]. Уровень CA 15-3 прямо коррелировал с концентраций KL-6 и, по-видимому, может рассматриваться как альтернативный показатель активности альвеолита, ассоциированного с ИБЛ [48]. Недавно было высказано предположение, что CA 15-3 может быть и маркером прогрессирования легочного фиброза [26]. Вместе с тем, концентрация CA 15-3 у женщин может повыситься под влиянием различных факторов, например, гормонов или инсоляции, что ограничивает применение указанного лабораторно-

го параметра [12, 26]. Некоторые исследователи наблюдали корреляцию концентрации CA 15-3 с уровнями SP-A и SP-D, реже – KL-6 [48]. Однако эти единичные исследования проводились в небольших выборках, поэтому диагностическое и прогностическое значение CA 15-3 остается неизвестным.

Высокомолекулярный гликопротеин KL-6 (Krebs von den Lunden-6)

Высокомолекулярный гликопротеин KL-6 является человеческим муцином, который продуцируется регенерирующими альвеолоцитами II типа. Уже более двух десятилетий этот маркер изучается у пациентов с легочным фиброзом [26]. Японские ученые исследовали ряд биомаркеров у 43 больных с морфологически неподтвержденным саркоидозом и предположили, что сывороточная активность SIL-2R, лизоцима и высокомолекулярного гликопротеина KL-6 может отражать наличие лимфоцитарного альвеолита при легочном саркоидозе. Кроме того, повышение содержания KL-6 ассоциировалось с наличием паренхиматозных инфильтратов в легких [49]. Концентрация KL-6 в сыворотке крови повышается у больных ИЛФ и коррелирует с увеличением риска смерти [1,12,17]. Маркером, сходным с KL-6, является альвеоломуцин (3EG5) [50]. К сожалению, в настоящее время применение обоих маркеров в отечественной лабораторной практике ограничено несмотря на их несомненную перспективность.

Заключение

Согласно совместной декларации американского и европейского респираторных обществ об обновлении международной классификации идиопатических интерстициальных пневмоний саркоидоз и ИЛФ относятся к одной группе заболеваний неизвестной этиологии и являются самыми часто встречающимися ИБЛ [5]. В настоящее время продолжается активный поиск серологических биомаркеров, которые позволили бы существенно улучшить диагностику ИБЛ и обострений хронических форм этих заболеваний. ИБЛ в целом характеризуются прогрессирующим течением и часто неблагоприятным прогнозом. В последнее десятилетие благодаря разработке рентгенологических и морфологических критериев диагностика ИБЛ значительно улучшилась. Тем не менее, клинические данные не позволяют точно прогнозировать прогрессирование заболеваний. В связи с этим существует необходимость выявления и валидации диагностических биомаркеров, специфичных для альвеолита и начальных проявлений пневмофиброза как общих стадий ИЛФ и саркоидоза. Наиболее перспективными в настоящее время представляются муцины, в частности SP-A и SP-D, которые отражают активность воспаления в легочном интерстиции, а также выраженность процесса фиброза.

1. Идиопатический легочный фиброз. Клинические рекомендации Минздрава РФ 2016; 44С.
2. Мухин Н.А., Серов В.В., Корнев Б.М. и др. Интерстициальные болезни лёгких клинические аспекты проблемы. Тер архив 1995;5:68-71.
3. Попова И.А. Клиническое значение маркеров эндотелиальной дисфункции в прогрессировании интерстициальных болезней легких. Автореферат дисс. канд. мед наук. М.,2010; 25 с.
4. Коган Е.А., Деньгин В.В., Жак Г., Корнев Б.М. Клинико-морфологические и молекулярно-биологические особенности идиопатического фиброзирующего альвеолита и саркоидоза легких. Архив патологии 2000;6:32-7.
5. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med 2013,188(6):733–48.
6. Петров Д.В., Тюрин И.Е., Черняев А.Л., Гаус О.В. Возможности мультидисциплинарной дискуссии в диагностике идиопатического легочного фиброза: альянс клиницист-рентгенолог-патолог. Практическая пульмонология 2016;3:55-60.
7. Визель А.А. Саркоидоз: обзор работ последних лет. Пульмонология 2009; 1:83–9.
8. Baughman RP, Grutters JC. New treatment strategies for pulmonary sarcoidosis: antimetabolites, biological drugs, and other treatment approaches. Lancet Respir Med 2015;3(10):813-22.
9. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., др. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза. Федеральные клинические рекомендации. Пульмонология 2016;4(26):399–419.
10. Чучалин А.Г. Биологические маркеры при респираторных заболеваниях.Тер архив 2014;3:4-13.
11. Шмелев Е.И. Дифференциальная диагностика интерстициальных болезней легких. Consilium Medicum (Прил.) 2003;04:176-81.
12. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мешкова Р.Я. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии. Учебник М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014, 640 с.
13. Анаев Э.Х. Современные представления об идиопатическом легочном фиброзе: в фокусе – биомаркеры. Пульмонология 2017;27(1):56-64.
14. Akino T. Biochemical and clinical aspects of pulmonary surfactant proteins. Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi1992;30(Suppl):5-14.
15. Микеров А.Н. Роль сурфактантного белка А в иммунной защите легких. Фундаментальные исследования 2012;2:204-7.
16. Abe S, Takahashi H. Surfactant proteins A and D as biomarkers of disease activity in diffuse interstitial pneumonia. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi 2000;38(3):157-65.
17. Hamai K, Iwamoto H, Ishikawa N, et al. Comparative study of circulating MMP-7, CCL18, KL-6, SP-A, and SP-D as disease markers of idiopathic pulmonary fibrosis. Dis Markers 2016; 2016: 4759040.
18. Nishikiori H, Chiba H, Ariki S., et al. Distinct compartmentalization of SP-A and SP-D in the vasculature and lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. BMC Pulm Med 2014;14:196.
19. Ishii H, Mukae H, Kadota J. et al. High serum concentrations of surfactant protein A in usual interstitial pneumonia compared with non-specific interstitial pneumonia. Thorax 2003;58(1):52-7.
20. Greene KE, , Kuroki Y, et al. Serum surfactant proteins-A and -D as biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J 2002;19(3):439-46.
21. Takahashi H, Sano H, Chiba H, Kuroki Y. Pulmonary surfactant proteins A and D: innate immune functions and biomarkers for lung diseases. Curr Pharm Des 2006;12(5):589-98.
22. Kinder BW, Brown KK, McCormack FX, et al. Serum surfactant protein-A is a strong predictor of early mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. Chest 2009;135(6):1557-63.
23. Papaioannou AI, Papiris S, Papadaki G, et al. Surfactant proteins in smoking-related lung disease. Curr Top Med Chem 2016;16(14):1574-81.
24. Zhai RX, Yao L, Yao X, et al. The change of pulmonary surfactant protein of rat following silica exposure. Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi 2012;30(9):667-71.
25. Hua-Huy T, Rivière S, Tiev KP, et al. Use of pulmonary function tests and biomarkers studies to diagnose and follow-up interstitial lung disease in systemic sclerosis. Rev Pneumol Clin 2014;70(6):335-42.
26. Huang H, Peng X, Nakajima J. Advances in the study of biomarkers of idiopathic pulmonary fibrosis in Japan. Biosci Trends 2013;7(4):172-7.
27. Ishikawa T, Kubota T, Abe H, et al. Surfactant protein-D is more useful than Krebs von den Lungen 6 as a marker for the early diagnosis of interstitial pneumonitis during pegylated interferon treatment for chronic hepatitis C. Hepatogastroenterology 2012;59(119):2260-3.
28. Aono Y, Ledford JG, Mukherjee S, et al. Surfactant protein-D regulates effector cell function and fibrotic lung remodeling in response to bleomycin injury. Am J Respir Crit Care Med 2012;185(5):525-36.
29. Nakamura K, Kato M, Shukuya T, et al. Surfactant protein-D predicts prognosis of interstitial lung disease induced by anticancer agents in advanced lung cancer: a case control study. BMC Cancer 2017;17(1):302.
30. Сосновская А.В., Фомин В.В., Попова Е.Н. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и взаимосвязь с выраженностью поражения легких при системной склеродермии. Клиническая нефрология 2016;1:24.
31. Sorensen GL, Husby S, Holmskov U. Surfactant protein A and surfactant protein D variation in pulmonary disease. Immunobiology 2007;212(4-5):381-416.
32. Попов Е.В. Клиническое сопоставление проявлений системного воспаления у больных малыми формами туберкулеза легких и саркоидозом органов дыхания. Автореферат дисс. канд. мед наук. М., 2008; 29 с.
33. Armstrong L, Godinho SI, Uppington KM, et al. Tumour necrosis factor-alpha processing in interstitial lung disease: a potential role for exogenous proteinase-3. Clin Exp Immunol 2009;156:336–343.
34. Studdy PR, Bird R, Neville E, James DG. Biochemical findings in sarcoidosis. J Clin Pathol 1980;33:528–33.
35. Кетлинский С. А., Симбирцев А. С. Цитокины. Спб: ООО “Издательство Фолиант”, 2008, 552 с.
36. Yokoyama T, Kanda T, Kobayashi I, et al. Serum levels of interleukin-8 as a marker of disease activity in patients with chronic sarcoidosis. J Med 1995;26(5-6):209-19.

37. Fujimori Y, Kataoka M, Tada S, et al. The role of interleukin-8 in interstitial pneumonia. Respirology 2003;8(1):33-40.
38. Naumnik W, Naumnik B, Niklińska W, et al. Interleukin-33 as a new marker of pulmonary sarcoidosis. Adv Exp Med Biol 2015;866:1-6.
39. Shigehara K, Shijubo N, Ohmichi M, et al. Increased levels of interleukin-18 in patients with pulmonary sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med 2000;162(5): 1979-82.
40. Терпигорев С.А., Новиков А.А., Эль-Зейн Б.А. и др. Изменения спектра цитокинов крови у больных саркоидозом легких. Терапевтический архив 2013;3:23-7.
41. Armstrong L, Foley NM, Millar AB. Inter-relationship between tumour necrosis factor-alpha (TNF-α) and TNF soluble receptors in pulmonary sarcoidosis. Thorax 1999;54(6):524–30.
42. Ziegenhagen MW, Benner UK, Zissel G, et al. Sarcoidosis: TNF-alpha release from alveolar macrophages and serum level of sIL-2R are prognostic markers. Am J Respir Crit Care Med 1997;156(5):1586-92.
43. Piotrowski WJ, Kiszałkiewicz J, Górski P. Immunoexpression of TGF-β/Smad and VEGF-A proteins in serum and BAL fluid of sarcoidosis patients. BMC Immunol 2015;16:58.
44. Meyer KC, Cardoni A, Xiang ZZ. Vascular endothelial growth factor in bronchoalveolar lavage from normal subjects and patients with diffuse parenchymal lung disease. J Lab Clin Med 2000;135:332-8.
45. Ahmadzai H, Cameron B, Chui J, et al. Measurement of neopterin, TGF-β1 and ACE in the exhaled breath condensate of patients with sarcoidosis. J Breath Res 2013;7(4):046003.
46. Niimi T, Sato S, Sugiura Y,et al. Transforming growth factor-beta gene polymorphism in sarcoidosis and tuberculosis patients. Int J Tuberc Lung Dis 2002;6(6):510-5.
47. Salez F, Gosset P, Copin MC, et al. Transforming growth factor-β1 in sarcoidosis. Eur Respir J 1998;12:913–9.
48. Kruit A, Gerritsen WB, Pot N, at al. CA 15-3 as an alternative marker for KL-6 in fibrotic lung diseases. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2010;27(2):138-46.
49. Miyoshi S, Hamada H, Kadowaki T. et al. Comparative evaluation of serum markers in pulmonary sarcoidosis. Chest 2010;137(6):1391-7.
50. Авдеева О.Е., Лебедин Ю.С., Авдеев С.Н., и др. Гликозилированный муцин-антиген 3EG5 – сывороточный маркер активности и тяжести при интерстициальных заболеваниях легких. Пульмонология 1998;2:22-27.

Clinical significance of serum surfactant proteins A and D and other biomarkers in sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis

V.D. Beketov, N.A. Mukhin

The authors review the diagnostic significance of different biomarkers in patients with sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis. Surfactant proteins A and D seems to be the most promising biomarkes in such patients.

Key words. *Interstitial lung diseases, idiopathic pulmonary fibrosis, sarcoidosis, surfactant proteins A and D.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (4), 73-78.

Жесткость артериальной стенки как ранний маркер сердечно-сосудистых осложнений и современные возможности замедления раннего старения сосудов при сахарном диабете 1 типа

Д.А. Медведев, В.П. Ефимова, А.Ф. Сафарова, Ж.Д. Кобалава

РУДН, Москва

В статье рассматриваются патофизиологические механизмы раннего старения сосудов при сахарном диабете (СД) 1 типа. Обсуждаются перспективы воздействия на прогрессирующее увеличение жесткости сосудистой стенки и профилактики осложнений СД.

Ключевые слова. *Жесткость артерий, скорость распространения пульсовой волны, сахарный диабет 1 типа.*

Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (4), 79-81.

Контроль уровня глюкозы в крови имеет ключевое значение для предотвращения развития микро- и макрососудистых осложнений, развивающихся у пациентов с сахарным диабетом (СД) 1 типа. Хотя механизм развития осложнений СД, который представляет собой сложный патофизиологический каскад, до конца не ясен, одним из возможных объяснений может быть токсическое воздействие глюкозы на артерии, приводящее к увеличению жесткости сосудистой стенки и, в конечном итоге, развитию сосудистых осложнений и ранней смерти больных СД 1 типа.

Артериальная жесткость

Изучение механизмов неблагоприятного действия гипергликемии на сосудистую стенку, лежащего в основе развития диабетических осложнений, имеет важное значение для их профилактики. На сегодняшний день установлены только отдельные механизмы, однако представляется вероятным, что все они так или иначе вызывают эндотелиальную дисфункцию и, следовательно, увеличение жесткости артериальной стенки [1]. Артериальная ригидность тесно связана с сердечно-сосудистыми заболеваниями и может считаться промежуточным звеном между гипергликемией и сосудистыми осложнениями.

Центральная пульсовая волна состоит из прямой волны, которая возникает при сокращении левого желудочка (ЛЖ), и более поздней отраженной волны. Форма прямой волны преимущественно обусловлена механическими свойствами крупных артерий эластического типа, однако на нее оказывает влияние и отраженная волна. Напротив, отраженная волна зависит от эластических свойств всего артериального древа (артерий эластического, мышечно-эластического и мышечного типов, резистивных артериол), скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) и расстояния до участков, в которых происходит отражение [2]. По мере увеличения жесткости артериальной стенки отраженная волна раньше возвращается от периферии к сердцу во время систолы. Это приводит к увеличению пульсового давления (ПД) в аорте, посленагрузки и массы ЛЖ, потребления кислорода, уменьшению ударного объема. В результате увеличивается напряжения стенок ЛЖ и ухудшается кровоснабжение наиболее чувствительных к гипоксии субэндокардиальных слоев миокарда [3].

Острая гипергликемия и жесткость артериальной стенки

У здоровых людей острая гипергликемия увеличивала индекс аугментации показателя отражения пульсовой волны [4]. В исследовании Finnish Diabetic Nephropathy Study (FinnDiane) было показано, что у пациентов с СД 1 типа без диабетических осложнений индекс аугментации и СРПВ в плечевой артерии (один из показателей жесткости сосудистой стенки артерий среднего диаметра) увеличиваются в периоды контролируемого повышения уровня глюкозы в плазме крови (рис. 1) [5]. Примечательно, что подобные эффекты отсутствовали при приеме ингибитора переносчика глюкозы SGLT2 эмпаглифлозина у пациентов с СД 1 и 2 типов [6]. У пациентов с СД 1 типа наблюдается воспалительный ответ на острую гипергликемию. Интересно отметить, что недавние исследования показали, что прием аналогов глюкагоноподобного пептида-1 снижает эндотелиальную дисфункцию, хроническое воспаление и оксидативный стресс, вызванные как гипергликемией, так и гипогликемией. [7-10].

Хроническая гипергликемия, артериальная ригидность и осложнения СД

Жесткость артериальной стенки увеличивается не только у взрослых, но и детей и подростков с СД 1 типа по сравнению со здоровыми лицами того же возраста [11-

Адрес: 117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61, ГКБ №64

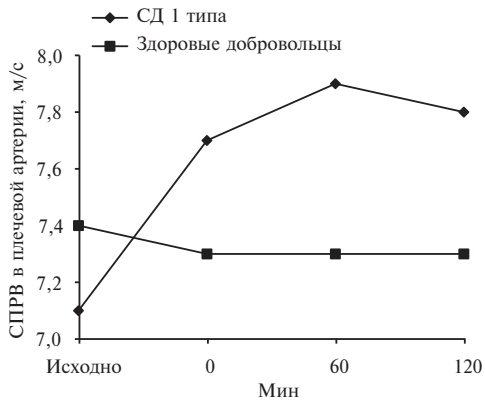


Рис. 1. СРПВ в плечевой артерии во время гипергликемической пробы (исходная гликемия в среднем 7 ммоль/л, во время пробы – 18 ммоль/л) у пациентов с СД 1 типа и здоровых добровольцев [5]

14]. Увеличение жесткости сосудистой стенки, по-видимому, может наблюдаться до появления клинических признаков сосудистых осложнений СД [15]. Данные исследования FinnDiane свидетельствуют о том, что существует связь между увеличением жесткости сосудистой стенки и диабетической нефропатией, ретинопатией (даже при отсутствии признаков нефропатии) и сердечно-сосудистыми заболевания [16]. Пульсовое АД, которое может использоваться для непрямой оценки жесткости сосудистой стенки, у пациентов с СД 1 типа увеличивается на 15 лет раньше, чем у пациентов СД [17]. Результаты другого проспективного исследования показали, что пульсовое АД является независимым предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений [18,19].

Механизмы увеличения жесткости артериальной стенки

Одной из ключевых составляющих так называемых традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний является кальцификация артерий, которая часто встречается у пациентов с хронической болезнью почек. Кальцификация сосудистой стенки ассоциируется с увеличением артериальной ригидности и атеросклерозом. Некоторые медиаторы минерализации костной ткани участвуют также в регуляции остеогенной трансформации гладкомышечных клеток артериальной стенки и кальцификации сосудистой стенки при СД [20]. Одним из биомаркеров, вызывающих особый интерес, является остеопротегерин, который участвует в минерализации костной ткани и способствует повышению жесткости сосудистой стенки и развитию заболеваний коронарных артерий [21]. При анализе содержания остеопротегерина в плазме крови примерно у 2000 пациентов с СД 1 типа была выявлена связь между уровнем этого биомаркера и жесткостью сосудистой стенки, а также частотой сердечно-сосудисты событий [22]. Указанная связь не зависела от экскреции альбумина с мочой и почечной функции. Полученные данные указывают на то, что остеопротегерин может быть непосредственно вовлечен в механизм кальцификации сосудов, которая приводит к увеличению артериальной жесткости и повышает риск развития сосудистых осложнений у пациентов с СД 1 типа.

Остеопонтин – это еще один белок, который принимает участие в пролиферации костной ткани и ее минерализации и ассоциируется с кальцификацией артериальной стенки при СД [23]. D. Gordin и соавт. изучали связь между содержанием остеопонтина в плазме крови и наличием диабетических осложнений и смертностью. Уровень остеопонтина в плазме крови определяли у 2145 больных СД 1 типа, которых наблюдали более 11 лет [24]. Содержание остеопонтина в плазме оказалось предиктором развития диабетической нефропатии и сердечно-сосудистых событий, а также смертности. Дальнейшие исследования помогут определить, является ли остеопонтин только маркером диабетических осложнений или играет роль в их развитии. Таким образом, необходимо понять, может ли снижение уровня остеопонтина в плазме крови замедлить развитие диабетических осложнений и уменьшить смертность у пациентов с СД 1 типа.

Перспективы замедления раннего старения сосудов у пациентов с СД

В нескольких клинических исследованиях изучались медикаментозные и немедикаментозные методы предотвращения или замедления увеличения артериальной жесткости [25,26]. Например, в исследовании Conduit Artery Function Evaluation study (CAFE) было показано, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в сочетании с блокаторами кальциевых каналов замедляют увеличение артериальной жесткости более эффективно, чем комбинация β-адреноблокаторов с диуретиком, независимо от степени снижения АД. Большинство медикаментозных методов направлены на блокаду патофизиологических механизмов увеличения жесткости сосудистой стенки, а не на глюкозотоксичность. Разработаны блокаторы конечных продуктов усиленного гликозилирования (ALT-711, Alagebrium), однако они не нашли применения в клинической практике, главным образом, из-за высокой токсичности, хотя экспериментальные данные были многообещающими [27,28].

На сегодняшний день недостаточно данных о возможности уменьшения жесткости артериальной стенки под влиянием снижения острой или хронической гипергликемии. Пиоглитазон, повышающий чувствительность к инсулину, снижал СРПВ у пациентов с СД 2 типа [29]. В условиях нормогликемической гиперинсулинемии отмечено уменьшение жесткости артериальной стенки, хотя у пациентов с СД 1 типа этот эффект был менее выражен, чем у здоровых добровольцев [30-32]. Кроме того, физиологическая гиперинсулинемия, отмечающаяся после приема пищи, вызывает артериальную релаксацию у пациентов с СД 1 типа, однако этот эффект снижен у пациентов с резистент-

ностью к инсулину [33]. Агонисты рецептора GLP-1 умеренно снижают АД и увеличивают частоту сердечных сокращений по неизвестному механизму [34]. Ингибитор переносчика глюкозы SGLT2 эмпаглифлозин снижал как АД, так и жесткость артериальной стенки у пациентов с СД 2 типа [35,36]. Эти данные могут в какой-то степени объяснить, почему эмпаглифлозин значительно снижал сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у больных СД 2 типа в исследовании EMPA-REG Outcome Study [37].

В целом способность большинства противодиабетических препаратов снижать артериальную жесткость и в конечном итоге предотвращать развитие сосудистых осложнений СД убедительно не доказана. Ингибиторы переносчика глюкозы SGLT2 не только уменьшают уровень глюкозы в крови путем увеличения ее экскреции с мочой, но и оказывают действие на жесткость артериальной стенки, сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у пациентов с СД 2 типа независимо от влияния на уровень глюкозы в крови [37,38]. Однако остается неясным, дают ли они сходные эффекты у пациентов с СД 1 типа.

Заключение

Основой профилактики и лечения осложнений СД остается контроль метаболических нарушений и АД. Существует очевидная потребность в выявлении пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений СД до появления их клинических проявлений. Увеличение жесткости артерий считают связующим звеном между СД и высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. Необходимы дальнейшие более крупные исследования для изучения медикаментозных вмешательств, позволяющих остановить прогрессирующее увеличение жесткости сосудистой стенки и, следовательно, предупредить развитие осложнений СД.

1. Duprez DA. Arterial stiffness and endothelial function: key players in vascular health. Hypertension 2010;55:612-3.
2. Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's Blood Flow in Arteries. Theoretic, Experimental and Clinical Principles. 4th ed. London, UK: Edward Arnold; 1998.
3. Marchais SJ, Guerin AP, Pannier BM, et al. Wave reflections and cardiac hypertrophy in chronic uremia. Influence of body size. Hypertension 1993;22: 876-83.
4. Mullan BA, Ennis CN, Fee H, et al. Protective effects of ascorbic acid on arterial hemodynamics during acute hyperglycemia. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2004;287:1262-8.
5. Gordin D, Rönnback M, Forsblom C, et al. Acute hyperglycaemia rapidly increases arterial stiffness in young patients with T1D. Diabetologia 2007;50: 1808-14.
6. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variabil- ity in subjects with uncomplicated T1D mellitus. Cardiovasc Diabetol 2014;13:28.
7. Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease. N Engl J Med 1999;340: 115-26.
8. Yasmin, McEniery CM, Wallace S, et al. C-reactive protein is associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004;24:969-74.
9. Gordin D, Forsblom C, Rönnback M, et al. Acute hyperglycaemia induces an inflammatory response in young patients with T1D. Ann Med 2008;40:627-33.
10. Ceriello A, Novials A, Ortega E, et al. Glucagon-like peptide 1 reduces endothelial dysfunction, inflammation, and oxidative stress induced by both hyperglycemia and hypoglycemia in T1D. Diabetes Care 2013;36:2346-50.
11. Brooks B, Molyneaux L, Yue DK. Augmentation of central arterial pressure in T1D. Diabetes Care 1999;22:1722-7.
12. Kool MJ, Lambert J, Stehouwer CD, et al. Vessel wall properties of large arteries in uncomplicated IDDM. Diabetes Care 1995;18:618-24.
13. Urbina EM, Wadwa RP, Davis C, et al. Prevalence of increased arterial stiffness in children with T1D mellitus differs by mea- surement site and sex: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. J Pediatr 2010;156:731-7.
14. Heilman K, Zilmer M, Zilmer K, et al. Arterial stiffness, carotid artery intima-media thickness and plasma myeloper- oxidase level in children with T1D. Diabetes Res Clin Pract 2009;84:168-73.
15. Giannattasio C, Failla M, Grappiolo A, et al. Progression of large artery structural and functional alterations in T1D. Diabetologia 2001;44:203-8.
16. Gordin D, Wadén J, Forsblom C, et al. Arterial stiffness and vascular complications in patients with T1D: the Finnish Diabetic Nephropathy (FinnDiane) Study. Ann Med 2012;44:196-204.
17. Rönnback M, Fagerudd J, Forsblom C, et al. Altered age-related blood pressure pattern in T1D. Circulation 2004;110:1076-82.
18. Gordin D, Wadén J, Forsblom C, et al. Pulse pressure predicts incident cardiovascular disease but not diabetic nephropathy in patients with T1D (The FinnDiane Study). Diabetes Care 2011;34:886-91.
19. Groop PH, Thomas MC, Moran JL, et al. The presence and severity of chronic kidney disease predicts all-cause mortality in T1D. Diabetes 2009;58:1651-8.
20. Tyson KL, Reynolds JL, McNair R, et al. Osteochondrocytic transcription factors and their target genes exhibit distinct patterns of expression in human arterial calcification. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003;23:489-94.
21. Tousoulis D, Siasos G, Maniatis K, et al. Serum osteoprotegerin and osteopontin levels are associated with arterial stiff- ness and the presence and severity of coronary artery disease. Int J Cardiol 2013;167:1924-8.
22. Gordin D, Soro-Paavonen A, Thomas MC, et al. Osteoprotegerin is an independent predictor of vascular events in Finnish adults with T1D. Diabetes Care 2013;36:1827-33.
23. Takemoto M, Yokote K, Nishimura M, et al. Enhanced expression of osteopontin in human diabetic artery and analysis of its functional role in accelerated atherogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000;20:624-8.
24. Gordin D, Forsblom C, Panduru NM, et al. Osteopontin is a strong predictor of incipient diabetic nephropathy, cardiovas- cular disease, and all-cause mortality in patients with T1D. Diabetes Care 2014;37:2593-600.
25. Fok H, Cruickshank JK. Future treatment of hypertension: shifting the focus from blood pressure lowering to arterial stiffness modulation? Curr Hypertens Rep 2015;17:67.
26. Laurent S, Kingwell B, Bank A, et al. Clinical applications of arterial stiffness: therapeutics and pharmacology. Am J Hypertens 2002;15:453-8.
27. Kass D, Shapiro E, Kawaguchi M, et al. Improved arterial compliance by a novel advanced glycation end-product crosslink breaker. Circulation 2001;104:1464-70.
28. Fujimoto N, Hastings JL, Carrick-Ranson G, et al. Cardiovascular effects of 1 year of alagebrium and endurance exercise training in healthy older individuals. Circ Heart Fail 2013;6:1155-1164
29. Satoh N, Ogawa Y, Usui T, et al. Antiatherogenic effect of pioglitazone in type 2 diabetic patients irrespective of the responsiveness to its antidiabetic effect. Diabetes Care 2003;26:2493-9.
30. Westerbacka J, Wilkinson I, Cockcroft J, et al. Diminished wave reflection in the aorta: a novel physiological action of insulin on large blood vessels. Hypertension 1999;33:1118-22.
31. Westerbacka J, Uosukainen A, Mäkimattila S, et al. Insulin-induced decrease in large artery stiffness is impaired in uncomplicated T1D mellitus. Hypertension 2000;35:1043-8.
32. Wilhelm B, Weber MM, Kreisselmeier HP, et al. Endothelial function and arterial stiffness in uncomplicated type 1 diabetes and healthy controls and the impact of insulin on these parameters during an euglycaemic clamp. J Diabetes Sci Technol 2007;1:582-9.
33. Greenfield JR, Samaras K, Chisholm DJ, Campbell LV. Effect of postprandial insulinemia and insulin resistance on measurement of arterial stiffness (augmentation index). Int J Cardiol 2007;114:50-6.
34. Sun F, Wu S, Guo S, et al. Impact of GLP-1 receptor agonists on blood pressure, heart rate and hypertension among patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract 2015;110: 26-37.
35. Tikkanen I, Narko K, Zeller C, et al. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. Diabetes Care 2015;38:420-8.
36. Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, et al. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2015;17:1180-93.
37. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28.
38. Gordin D, Groop P. Aspects of hyperglycemia contribution to arterial stiffness and cardiovascular complications in patients with type 1 diabetes. J Diab Sci Technol 2016;1-6.

Arterial stiffness as an early marker of cardiovascular complications and approaches to delay the arterial aging in patients with type 1 diabetes mellitus

D.A. Medvedev, V.P. Efimova, A.F. Safarova, Zh.D. Kobalava

The authors discuss the pathophysiological mechanisms of early arterial aging in patients with type 1 diabetes mellitus and the possible approaches to prevention of the progressive increase in the arterial stiffness and diabetic complications.

Key words. *Arterial stiffness, pulse wave velocity, type 1 diabetes mellitus.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (4), 79-81.

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

Авиценна – Абу-Али Хусейн ибн Абдуллах ибн Сина

Я.С. Циммерман

ГБОУ ВПО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А.Вагнера

Тот в жизни наивысшего достиг,
Кто был душой воистину велик.
Авиценна [1].
Те из людей восславлены в народе,
Что благородны по своей природе.
Авиценна [1].

В 2017 году исполнилось 980 лет со дня смерти великого врача, естествоиспытателя, мыслителя, философа и поэта Абу-Али ибн Сина (980–1037), прожившего удивительную жизнь, полную великих свершений, опасностей и крутых поворотов судьбы. В историю он вошел под именем Авиценны.

Родился Авиценна в поселении Аршан близ Бухары в 980 году, а с 985 года его отец Абдуллах ибн Хасан и мать Ситара переехали со всей семьей в Бухару – столицу богатого Саманидского государства, где отец получил работу сборщика налогов (мытаря). Авиценна при рождении был назван Хусейном. С младенческих лет он проявлял недюжинные способности и тягу к знаниям. Обладая исключительной памятью, он к 10 годам наизусть выучил Коран – священную книгу мусульман. Учась в школе, он превосходил всех детей, даже старшего возраста, в знаниях по математике, естествознанию, законоведению и богословию. Отец всячески поддерживал своего сына в его стремлении к овладению знаниями, пригласив к себе в дом известного ученого того времени Абу Абдуллаха Натали, который преподавал Хусейну и его младшему брату Махмуду светские науки – логику и философию, рассказывая о философских взглядах Птолемея, Аристотеля и Евклида. Уже в 15-летнем возрасте Хусейн (будущий Авиценна) ознакомился со знаменитой книгой Аристотеля "*Метаморфозы*" и комментариями к ней выдающегося средневекового мыслителя Абу Насра Фараби. Изучал он также сочинения Платона, познав систему мироздания (астрономию), а также геометрию и музыкальное искусство.

Вслед за этим он увлекся трудами Гиппократа, Галена и восточных врачей – Ар-Ризи и Ибн-Аббаса, после чего твердо решил стать врачом, овладеть наукой врачевания, поступив на учебу к известному в Бухаре лекарю Камари. Вместе с ним они тайком занимались изучением анатомии человеческих трупов, поскольку Авиценна считал, что невозможно заниматься медициной, не зная строения человеческого тела, несмотря на то, что эти занятия могли повлечь за собой суровое наказание.

Начав практиковать в качестве врача, он лечил бедняков бесплатно и даже делился с ними продуктами питания и деньгами, которые получал за лечение богачей.

В 17-летнем возрасте Авиценна сумел вылечить тяжело больного повелителя государства – эмира Нух ибн Мансура, которому другие врачи помочь не смогли. За эту услугу эмир предложил ему выполнить любое его пожелание, но Авиценна ограничился просьбой разрешить ему пользоваться богатейшей библиотекой эмира, чем немало удивил его. Он был, кроме того, назначен дворцовым лекарем, после чего его стали величать "достопочтенным Ибн Синой". Авиценна стал увлеченно изучать книги по медицине, математике, физике, астрономии, механике. В 17 лет им была написана философская книга "*Исследования о душевных силах*".

Однако спустя несколько лет случилось несчастье – Бухара была захвачена тюрками–кочевниками, которые сожгли библиотеку эмира и разграбили город.

Вскоре после этого скончался отец Авиценны, и в 1002 году его семья была вынуждена покинуть Бухару и перебраться в Гургенж (Ургенч) – столицу Хорезма, где

Адрес: 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

Авиценна (980–1037)

правил Мамун, который слыл покровителем наук и создал при своем дворе собрание ученых мужей – *меджлиси улама*. Здесь 22-летний Авиценна получил возможность продолжить свои научные изыскания в благоприятных условиях и общаться с выдающимся математиком и астрономом Абу Рейхан Беруни. В это время Авиценна приступает к написанию своей философской энциклопедии и завершает работу над медицинским справочником, названным "*Книгой исцеления*". Одновременно он участвует в составлении законодательства Хорезма. Постепенно вокруг Авиценны собирается группа его учеников. В 1001 году он пишет книгу "*Собрание*" (Ал-Мадж-Муль), где излагает свои представления о поэтике и риторике.

В начале XI века на южных границах Хорезма возникает могущественное Газневидское государство во главе с султаном Махмудом Газневи – малообразованным правителем, в прошлом – рядовым воином (гулямом), отличавшимся злобным и безжалостным нравом. Чтобы облагородить свое владычество, он потребовал прислать к нему Авиценну и других ученых Хорезма. В связи с этим, Авиценна был вынужден бежать из города и добираться пешком через пустыню, томимый жаждой и голодом, в далекий Иран. Однако султан Махмуд рассылает повсюду своих воинов, чтобы разыскать Авиценну и доставить его к нему. Авиценна тайно укрывается в Джурджане, где влачит полуголодное существование, но продолжает написание книг и лечение больных. Узнав о пребывании в его владениях Авиценны, правитель Джурджани приглашает его к своему двору. В это же время среди учеников Авиценны появляется Джузджани, ставший его ближайшим другом и биографом. Авиценна приступает к написанию своего главного научного труда – "*Канона медицинской науки*", состоящего из 5 книг. Но и здесь его настигают посланцы султана Махмуда, вынуждая Авиценну снова бежать и скитаться по Ирану, вплоть до его западных границ – Хамадана, где правил эмир Шамс, многие годы страдавший болями в животе. Авиценне удается излечить эмира, который назначает его визирем (министром) при своем дворе. Авиценна устанавливает факт бессовестного казнокрадства со стороны казначея государства Таджа и его клики, но, воспользовавшись тем, что эмир Хамадана Шамс во время похода скончался, им удается организовать беспорядки в войсках и добиться заточения Авиценны в тюрьму, где он провел 1,5 месяца. Вскоре после освобождения Авиценну вновь помещают в крепость, где он проводит 4 месяца. В связи со свои заточением в крепость Авиценна писал:

"*Я в темницу заточен был наветчикам в угоду,*
И в раздумье погружен, как мне выйти на свободу".

Однако Авиценне повезло: Хамадан проиграл войну правителю соседнего государства – Исфахан, и в тюрьме уже оказался Тадж, который вынужден был просить Авиценну ходатайствовать об его освобождении, но получил отказ.

После освобождения из крепости Авиценна продолжает свои научные исследования и написание книг, но вскоре ему приходится покинуть Хамадан и, переодевшись бродягой, перебраться в Исфахан, где он становится ближайшим советником эмира Ала Уд-Давла. Здесь Авиценну встречают с почестями, устлав его дорогу ко дворцу эмира дорогими коврами, и именуют "главой мудрецов" (шейх-ур-раис). Ему создают самые благоприятные условия для научной работы: он пишет книги, читает лекции молодежи, лечит больных, в том числе приезжающих издалека, создает проект больницы и строит ее, а также городские медресе.

Но и здесь его настигла беда: войска Газны разгромили воинов Исфахана и разграбили город. Была уничтожена часть трудов Авиценны, в том числе "*Книга справедливости*".

В 57 лет Авиценна заболевает; он страдает от сильных болей, которые не удается ничем купировать. Чувствуя приближение конца, Авиценна раздает свое имущество беднякам, отпускает рабов и вскоре (24 июня 1037 года) умирает. Окружающие люди не могут поверить в смерть человека, излечивавшего самые тяжкие недуги, не достигнув старческого возраста [1,3,4].

В одном из своих стихотворений Авиценна написал такие строки [3]:

"*Всему живому свой отпущен век, –*
Имеет время жизни человек".

Известно, что Авиценной написано около 400 научных трудов, из которых дошли до наших дней – 300. Все они написаны на языке дари.

Авиценна утверждал: "*Я мыслю, – следовательно существую"* [2]. Он был убежден:

"*И солнце, и бури – все выдержит смело*
Высокое слово и доброе дело".

Он писал [3]:

"*Поэты словом управляют смело,*
Врачи – те правят, исцеляя тело.
Волнует души первых красноречье,
А преданность других – болезни лечит".

Главная книга Авиценны "*Канон врачебной науки*" уже в XII веке была переведена на латинский язык, а после изобретения книгопечатания стала одной из первых опубликованных печатных книг в Европе, будучи изданной в Милане в 1473 году, а затем и в Азии.

Главные научные достижения Авиценны.

1. Вопреки религиозным верованиям, Авиценна указал, что интеллект человека сосредоточен в головном мозге, а не в душе человека. Не случайно мусульманское духовенство обвиняло его в ереси и преследовало за безбожие.

2. Впервые Авиценна высказал предположение, что некоторые болезни могут передаваться людям с водой или по воздуху мельчайшими, невидимыми глазом существами.

3. Впервые им была описана проказа, разграничены чума и холера.

4. Впервые он высказал мысль об индивидуальной восприимчивости людей к лечению.

5. Впервые он указал на значение образа жизни и особенностей питания для здоровья человека, отметив важность здорового сна и бодрствования, движения и покоя; рекомендовал пить пресную речную воду и особенно – дождевую воду, отличающуюся чистотой и не таящую в себе вреда.

6. Впервые им отмечено влияние отрицательных эмоций на здоровье людей и указано, что испуг (страх) и смерть порой ходят рядом.

7. Впервые им было сформулировано понятие об общих и местных симптомах (признаках) и указано, что общие симптомы, как правило, связаны с мозгом, сердцем и печенью, которые он обозначил, как "благородные органы", важнейшие в организме человека [2]:

"*Из благородных органов они –*
Важнейшие – и важность их цени".

8. Впервые им была отмечена возможность некоторых болезней протекать вначале скрытно, проявляясь внезапно грозными симптомами:

"*Есть признаки болезней, что от века*
Здоровье поражают человека,
И признаки, когда сокрыт недуг,
Который может стать опасным вдруг".

И далее:

"*...Не забывай о том,*
Что от болезни лучшая защита –
Лечить болезнь, когда она сокрыта...
И снова повторю: лечи причины –
В том главный принцип нашей медицины".

9. Говоря о задачах медицины, Авиценна утверждал [3]:

"*Здоровье сохранять – задача медицины,*
Болезней суть понять и устранять причины".

10. Авиценна считал, что для занятий медициной человек должен располагать особыми качествами: "*Врач должен обладать глазами сокола, руками девушки, мудростью змеи и сердцем льва*" [2].

11. О здоровье человека:

"*Когда изъянов тело лишено*
И каждый орган полон совершенства,
Для человека жизнь – одно блаженство.
Но если в организме есть разлад,
Несчастный свету божьему не рад".

12. О причинах болезней:

"*В ряду причин – огонь душевных мук,*
Тяжелый труд, усталость ног и рук,
Гнев и обида, нагноенье, голод.
Закупоривший поры кожи холод".

И далее:

"*Иссохнет тело, если голод лют,*
Иссушит тело непосильный труд".

13. О клинических симптомах:

"*Кто мудрость врачевания постиг,*
Симптомов может понимать язык".
"*В определенный час осмотром тела*
Симптомы устанавливают смело".
"*Врач смотрит, слушает и обоняет,*
Наощупь познает недугов ряд,
Как, например, при ране инфильтрат".
"*Познай, что есть, и предскажи, что будет, –*
Врач по симптомам о болезни судит,
Затем из них выводит он причины,
И в том – основа нашей медицины".
"*Нормальны чувства и подвижно тело,*
И мозг владеет разумом умело.
Расстройство данных функций подтверждает,
Что болен мозг и ткань его страдает".
"*Пульс равномерный, четкий – вот основа*
Того, что сердце молодо, здорово...
По нарушению сердцебиенья
Недуг распознается без сомненья".
"*Щади премного печень. От нее*
Всех органов зависит бытие.
Запомни: в ней основа всех основ –
Здоров дух печени – и организм здоров" [3].
"*Когда больной лицом от крови пылок,*
Пиявки след поставить на затылок.
Он мало пищи должен есть мясной,
Не пить вина ни капельки одной.
А перед сном тепло не укрываться,
И соком розы утром умываться.
Все исключить от гнева до испуга,
И ворот не застегивать свой туго".

14. О лечении:

"*Искореняются симптомы те и эти*
Благодаря лекарствам и диете".
"*Питанье – непременное условье*
Того, чтоб было в целости здоровье".
"*Ты пьешь вино, – в нем не ищи забвенья,*
Не доводи себя до опьяненья.
Коль своему здоровью ты не враг, –
Нельзя пить каждый день и натощак, –
Довольствуйся лишь малым..."
"*Спишь очень мало – духу повредишь:*
Иссякнут силы, если мало спишь".

15. О выздоравливающих:
"*Заботой щедрой окружи его,*
Не говори плохого ничего;
Входи с улыбкой доброю к нему
С тем, что приятно сердцу и уму.
Его веселой шуткой рассмеши;
Знай: музыка – отрада для души".

16. О режиме для пожилых больных:
"*Умеренность во всем, душе – покой, –*
Полезен старикам режим такой".

17. О медикаментозной терапии:
"*Пить назначает врач обыкновенно*
Отвар дымянки, повилики, сенны,
Мироболана черного корой
Целебный насыщает он настой.
Характер всех отваров одинаков –
Очистить желчь они должны от шлаков".
"*Простым лекарством пользуют больного,*
Пока оно свое не скажет слово.
А к сложным обращаться не спеши, –
Они тогда лишь только хороши,
Когда болезнь сложна: пои с оглядкой,
Улучь лекарство, пищу сделай сладкой".
"*Когда лекарство пользы не дает –*
Усиль его, чтоб был ему проход
К больному органу...Создай удобство,
Чтоб проглотить лекарство было просто."

18. О побочном действии лекарств:
"*Бывают у лекарств такие свойства,*
Которые приносят беспокойство".
"*Будь осторожен: берегись угрозы,*
Которую лекарство принесет,
Коль у врача неправильный расчет".

19. О способах употребления лекарств:
"*Одни принять вовнутрь лекарства нужно,*
Другие применяются наружно.
Того, что исцеляет, в мире есть
Немало – снадобий не счесть;
Средь них пилюли, порошки, облатки,
Припарки, травы против лихорадки,
Сиропы, мази, зубочистки, пудры,
И палочка мисвака зубы чистить утром,
Татуировки, крашенья, бандаж,
А также обмыванья и массаж".

20. О кровопускании:
"*Кровопусканья назначал Гален,*
Когда чрезмерно наполненье вен".

21. О хирургии:
"*Таков леченья общего порядок, –*
Скажу о хирургии, – буду краток.
Средь операций, – первыми назвал их, –
Есть на сосудах и больших и малых.
Второе – что мы делаем на тканях,
А третье – на костях, при их страданьях.
Приемы операции на тканях, –
То – вскрытье, отсеченье, прижиганья".

Авиценна, помимо медицинских книг, оставил крупный след в литературе, написав многочисленные стихи и 9 поэм (*урджузы*), из которых 8 посвящены медицине (*ал-урджуза фи-т-тибб*), в том числе самую крупную из них (2052 строки) – "*Поэму о медицине*", которая по значению в его научном наследстве стоит на втором месте после "*Канона врачебной науки*". Она была переведена на латинский язык еще в XII веке Герардом Кремонским (1114–1187), а затем – на многие европейские языки. Авиценна представил описание 2600 лечебных препаратов [4].

Врач и философ, естествоиспытатель и математик, поэт и литературовед – Авиценна был подлинным энциклопедистом своего времени, оставив человечеству огромное наследие, сохраняющее значение по сей день.

1. Авиценна, или Абу-Али Хусейн Ибн Абдаллах Ибн Сина. В кн.: Сухомлинов К. Медики, изменившие мир. М., Эксмо, 2014: 48–55.
2. Авиценна. Канон врачебной науки, кн. 1-2. Ташкент, 1954–1956.
3. Авиценна. Избранное. Поэма о медицине (урджуза). Ташкент, 1981: 39–107.
4. Борисов А.Я. Авиценна, как врач и философ. Известия АН СССР, 1938; 1.

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Фармакоэкономическая оценка применения порактанта альфа (Куросурф) для лечения респираторного дистресс-синдрома новорожденных

В.Г. Серпик, М.В. Проценко

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва.

Цель. Фармакоэкономическая оценка применения порактанта альфа по сравнению с берактантом для лечения респираторного дистресс-синдром новорожденных (РДСН) в условиях стационара.

Материал и методы. Ретроспективное фармакоэкономическое исследование проводилось с позиции лечебного учреждения, поэтому учитывали только прямые затраты на сурфактанты и на законченный случай лечения пациента с РДСН. Использовали методы анализа "затраты-эффективность" и "влияния на бюджет" на основе разработанной фармакоэкономической модели. Временной горизонт исследования не превышал одного года, поэтому результаты моделирования не дисконтировали. В модель были заложены данные об эффективности, полученные в результате информационного поиска.

Результаты. Средние затраты на лечение одного пациента, рассчитанные на основе курсовой стоимости или законченного случая, при применении порактанта альфа были ниже, чем при введении берактанта. Порактант альфа характеризовался меньшими значениями коэффициента "затраты-эффективность", т.е. меньшей стоимостью сохраненной жизни, и был доминантным препаратом. Замена берактанта на порактант альфа в лечении пациентов с РДСН обеспечивает экономию средств бюджета лечебного учреждения (до 4,06 млн руб. на 200 детей за счет меньшей частоты развития тяжелых осложнений). Полученные результаты чувствительны к изменению стоимости порактанта альфа.

Заключение. Порактант альфа в стартовой дозе 200 мг/кг является строго предпочтительным лекарственным препаратом с точки зрения анализа "затраты-эффективность", а также обеспечивает экономию денежных средств с позиции анализа "влияния на бюджет" при заданных вводных исследования.

Ключевые слова. *Фармакоэкономика, респираторный дистресс-синдром новорожденных, анализ "затраты-эффективность", анализ "влияние на бюджет", берактант, порактант альфа.*

Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (4), 86-91.

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Респираторный дистресс-синдром новорожденных (РДСН) – это расстройство дыхания у детей в первые дни жизни, обусловленное нарушением синтеза и экскреции сурфактанта альвеолоцитами 2-го типа и функциональной и структурнои незрелостью легких [1]. РДСН является наиболее частой причиной дыхательной недостаточности в раннем неонатальном периоде у недоношенных новорожденных. Частота РДСН зависит от гестационного возраста и массы тела ребенка при рождении [1]. РДСН не только служит непосредственной причиной неонатальной смертности, но и ассоциируется с развитием ряда тяжелых состояний у новорожденных, таких как септицемия, бронхолегочная дисплазия (БЛД), открытый артериальный проток (ОАП), легочное кровотечение, апноэ, брадикардия, некротизирующий энтероколит, ретинопатия новорожденных и др. [2]. В результате создания системы неонатальных центров в Российской Федерации в

последние годы отмечается снижение младенческой смертности [3,4], которая к 2020 году не должна превышать 64 на 10000 новорожденных [5]. Однако расширение возможности выхаживания новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела сопровождается ростом числа случаев РДСН [6,7].

Для профилактики РДСН беременным женщинам на сроке гестации 23-34 недели при угрозе преждевременных родов назначают глюкокортикостероиды. Лечение РДСН предполагает искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) или неинвазивную респираторную терапию путем создания постоянного положительного давления в дыхательных путях новорожденного (CPAP) [1], а также заместительную терапию свиным или бычьим сурфактантами, которые вводят через интубационную трубку (традиционный метод) или тонкий катетер (малоинвазивный метод). Сурфактантная терапия стала активно внедряться в практику в 90-х гг. прошлого столетия и внесла значительный вклад в снижение неонатальной смертности. Например, в США смертность от РДСН снизилась с 2,6 на 1000 живых новорожденных в 70-х гг. до 0,4 на 1000 живых новорожденных в 1995 г. [8]. По данным других исследований, внедрение сурфактантной терапии привело к снижению неонатальной смертности на 13% с 1985 по 1988 г. и на 28% с 1988 по 1991 г. [9,10].

С 2014 г. регуляторные органы Российской Федерации требуют обоснования не только клинических преимуществ медицинских технологий, но и их фармакоэкономической целесообразности с целью оптимального использования ограниченных ресурсов системы здравоохранения [11-13]. На российском фармацевтическом рынке зарегистрированы несколько препаратов сурфактанта, среди которых чаще всего используется порактант альфа (Куросурф). Целью исследования была фармакоэкономическая оценка применения порактанта альфа для лечения РДСН в условиях стационара. В качестве препарата сравнения был выбран берактант.

Материал и методы

Фармакоэкономическое исследование базировалось на данных об эффективности оцениваемых лекарственных средств (ЛС), полученных в результате информационного поиска [14], и проводилось с позиции лечебного учреждения, поэтому учитывали только прямые затраты [15]. Последние включали в себя затраты на сурфактанты и затраты на законченный случай лечения пациента с РДСН. Для расчета затрат использовали данные Quintiles IMS [16], данные о распределении пациентов по массе тела [17], а также нормативно-правовые акты, регламентирующих расчет тарифов КСГ на один законченный случай заболевания. Информационный поиск проводился в базах данных Cochrane и PUBMED по ключевым словам "*preterm infants*", "*respiratory distress syndrome*", "*beractant*", "*poractant alpha*", "*surfactant*", "*meta-analysis*".

Ретроспективное фармакоэкономическое исследование было проведено с использованием анализа "затраты-эффективность" [18] и "влияния на бюджет" [19] на основе разработанной фармакоэкономической модели [20]. Так как временной горизонт исследования определялся продолжительностью лечения РДСН и не превышал одного года, то модель была выполнена по типу дерева решений; результаты моделирования не дисконтировали. В модель были заложены данные об эффективности, полученные в результате информационного поиска. Изменяемыми данными в модели были характеристики пациентов и значения стоимости. К характеристикам пациентов относились их количество и масса тела. Массу тела в модели можно было задавать как в узком (±50 г – "индивидуально"), так и в более широком диапазоне (±500 г – "когортно"). Стоимостные данные включали в себя цену за упаковку анализируемых препаратов, а также стоимость законченного случая лечения РДСН, ОАП и БЛД, которую в модели можно было определить тремя способами: тариф КСГ (с вводом значений базовой ставки, коэффициента относительной затратоемкости и коэффициента уровня оказания медицинской помощи) [21,22], тарифы ВМП [22] или локальные (для данного лечебного учреждения) тарифы. Модель представляет результаты анализа затрат, анализа "затраты-эффективность" и анализа "влияния на бюджет" в двух видах: (1) с учетом только расходов на терапию сурфактантами; (2) с учетом стоимости законченного случая.

В фармакоэкономическом исследовании сравнивали порактант альфа (Куросурф) и берактант (Сюрванта). Куросурф выпускается в виде суспензии для эндотрахеального введения 80 мг/мл 1,5 мл и 3,0 мл, Сюрванта – в виде суспензии для эндотрахеального введения 25 мг/мл 4 мл и 8 мл. Однако фактически в России Куросурф и Сюрванта представлены лишь одной формой выпуска – 80 мг/мл 1,5 мл и 25 мг/мл 4 мл, соответственно. Соответственно, расчеты проводились для этих форм выпуска.

Результаты

Эффективность терапии сурфактантами. В качестве источника данных об эффективности мы использовали мета-анализ Cochrane Collaboration 2015 г. [23]. В мета-анализ были включены 16 исследований, в 9 из которых сравнивали берактант и порактант альфа. Лечение порактантом альфа сопровождалось снижением частоты ОАП и госпитальной летальности (табл. 1), а также тенденцией к снижению частоты БЛД, которая не достигла статистической значимости вследствие ограниченной выборки пациентов. В настоящем фармакоэкономическом исследовании было сделано допущение, согласно которому частоту развития БЛД оценивали на основании комбинированной конечной точки, включавшей в себя смерть или потребность в кислороде на 36-й неделе постменструального возраста. Частота пневмоторакса при применении двух сурфактантов была сходной и в фармакоэкономическом исследовании не учитывалась. В мета-анализе оценивалась также частота назначения дополнительных доз сурфактанта, однако не было указано распределение пациентов по числу дополнительных доз ЛС. В связи с этим источником данных о частоте назначения и числе дополнительных доз сур-

ТАБЛИЦА 1. Результаты анализа эффективности (%)

	ОАП	БЛД	Пневмоторакс	Госпитальная летальность
Берактант	68,40	48,35	11,04	19,19
Порактант альфа	44,08	36,59	9,96	17,82

Рис. 1. Схема анализа эффективности

фактанта послужило исследование E. Dizdar и соавт. (n=126) [24].

Важно отметить, что исследования, включенные в мета-анализ 2015 г., проводились у новорожденных с массой тела до 2000 г, тогда как в разработанную модель включали пациентов с массой тела от 500 до 3000 г. Масса тела новорожденного оказывает значительное влияние на частоту развития ОАП, БЛД и госпитальную смертность, поэтому мы не стали экстраполировать результаты мета-анализа на пациентов с массой тела 2001 г и более, а провели два отдельных анализа для пациентов с массой тела от 500 до 2000 г и от 2001 до 3000 г. Первый основывался на данных мета-анализа Singh и соавт., а второй – на данных исследования E. Dizdar и соавт., в которое включали новорожденных с массой тела до 2700 г. В исследовании E. Dizdar и соавт. частота БЛД при применении берактанта составила 78,7%, а при применении порактанта альфа – 58,5%, в то время как неонатальная смертность достоверно не отличалась между двумя группами. Схема фармакоэкономического исследования изображена на рис. 1.

Анализ затрат. На первом этапе анализа затрат была рассчитана курсовая стоимость терапии сурфактантами. Согласно инструкции по применению берактант и порактант альфа вводят в дозах 100 мг/кг и 100-200 мг/кг, соответственно. Стартовую дозу порактанта альфа считали равной 200 мг/кг. Эта доза является стандартной в российской клинической практике [1]. На момент проведения исследования только порактант альфа (Куросурф) был включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов и, соответственно, имел зарегистрированную предельную цену, тогда как цена на берактант (Сюрванта) не была зарегистрирована [25]. В связи с этим были использованы средние тендерные цены на рассматриваемые ЛС за первое полугодие 2017 года [16]. Они составили для препаратов Куросурф и Сюрванта 21758 руб. и 26596 руб. за упаковку, соответственно. При анализе затрат учитывали частоту назначения дополнительных доз сурфактантов. В исследовании E. Dizdar и соавт. одну дополнительную дозу порактанта альфа (100 мг/кг) пришлось вводить у 12% пациентов. При лечении берактантом введение одной дополнительной дозы оказалось необходимым у 28% пациентов, двух доз – у 3%.

Как видно на рис. 2, курсовая стоимость препарата Куросурф с учетом введения дополнительных доз ниже таковой препарата Сюрванта у детей с массой тела 1000-1500 г и 2000-2500 г, в то время как у детей с другими значениями массы тела наблюдается обратная ситуация.

На следующем этапе анализа рассчитывали среднюю курсовую стоимость терапии двумя сурфактантами с учетом распределения новорожденных с РДСН по массе тела по данным MAR Consult: 500-1000 г – 14,5%, 1001-1500 г – 27,0%, 1501-2000 г – 14,0%, 2001-2500 г – 21,5% и 2501-3000 г – 23,0% [17]. Средние затраты на лечение одного пациента при применении препарата Куросурф были ниже, чем при лечении препаратом Сюрванта (81016,17 и 83038,00 руб., соответственно).

На заключительном этапе анализа затрат определяли стоимость лечения одного законченного случая РДСН, РДСН с ОАП и БЛД. Использовали методические рекомендации по оплате медицинских услуг на основе клинико-статистической группы (КСГ) [21]. Стоимость одного законченного случая представляет собой произведение базовой ставки, коэффициента относительной затратоемкости и коэффициента уровня оказания медицинской помощи. При этом было сделано допущение, в соответствии с которым значение базовой ставки для расчета тарифов КСГ включало в себя только оплату из фонда ОМС. В соответствии с программой государственных гарантий на 2017 год базовая ставка оплаты КСГ из фонда ОМС составляет 24 273,70 руб. [22]. Коэффициент относительной затратоемкости для РДСН считали равным 4,21, что соответствует КСГ “Малая масса тела при рождении, недоношенность”. Для РДСН с ОАП и БЛД значение коэффициента отно-

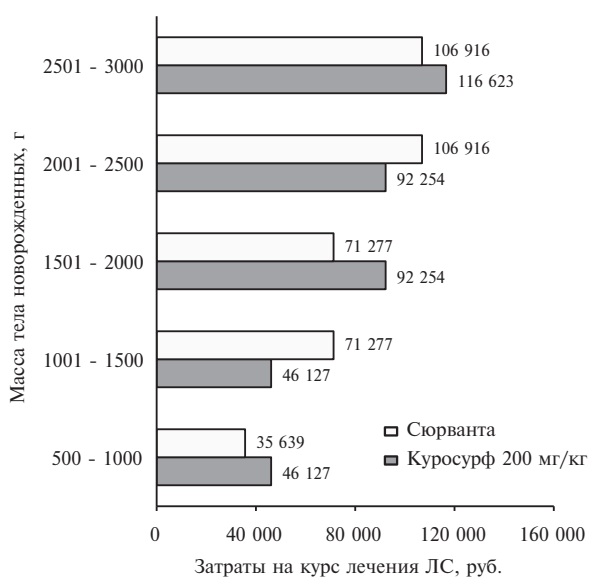


Рис. 2. Затраты на курс лечения сурфактантами в зависимости от массы тела новорожденных

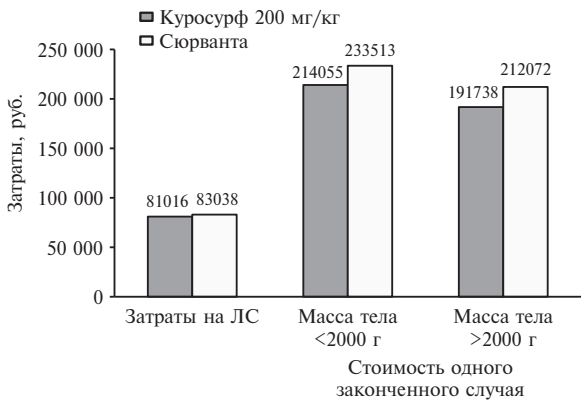


Рис. 3. Результаты анализа затрат (руб.)

сительной затратоемкости считали равным 7,4, что соответствует КСГ "Лечение новорожденных с тяжелой патологией с применением аппаратных методов поддержки или замещения витальных функций". С учетом клинических рекомендаций [1] предполагали, что медицинская помощь оказывается медицинской организацией 3-го уровня, которой соответствует коэффициент уровня оказания медицинской помощи, равный 1,3. Стоимость лечения одного случая РДСН составила 132 849,96 руб. (27273,70 × 4,21 × 1,3), а одного случая РДСН с ОАП и РДСН с БЛД – 233 512, 99 руб. (27273,70 × 7,4 × 1,3).

С учетом данных о частоте развития ОАП и БЛД при лечении двумя сурфактантами (табл. 1) [23], затраты при применении порактанта альфа и берактанта на основе стоимости одного законченного случая составили в расчете на одного пациента с массой тела до 2000 г 214 054,83 руб. (132849,96 × 19,33% + 233512,99 × 80,67%) и 233 512,99 руб. (233512,99 × 100%), соответственно. Стоимость лечения пациента берактантом оказалась равной самому дорогостоящему тарифу КСГ, так как частота развития ОАП и БЛД, проходящих по данной КСГ, превышала единицу. Аналогичный расчет для пациентов с массой тела более 2000 г, который проводился на основе доступных данных о частоте развития БЛД [24], показал, что стоимость законченного случая при лечении порактантом альфа составляет 191737,83 руб. (132849,96 × 41,5% + 233512,99 × 58,5%), а при лечении берактантом – 212 071,77 руб. (132849,96 × 21,3% + 233512,99 × 78,7%).

Таким образом, лечение пациентов с РДСН препаратом Куросурф требует меньших затрат при расчете как на основе только курсовой стоимости сурфактанта, так и на основе законченного случая (рис. 3).

Анализ "затраты-эффективность". Анализ "затраты-эффективность" проводили по традиционной методике [18]. В качестве критерия эффективности использовали значение госпитальной смертности пациентов с РДСН. Результаты анализа представлены для курсовой стоимости каждого сурфактанта и затрат на лечение одного законченного случая. Значения коэффициентов "затраты-эффективность" отражали стоимость одной спасенной жизни пациента с РДСН при применении сурфактанта. Данные о госпитальной смертности при лечении сравниваемыми ЛС были доступны только для детей с массой тела до 2000 г, поэтому анализ "затраты-эффективность" проводили именно для этой подгруппы пациентов. На первом этапе были определены усредненные затраты на терапию одного усредненного пациента с массой тела до 2000 г с учетом распределения детей по массе тела [17]. Для препарата Куросурф они составили 57762,64 руб. (46127 × 74,77% + 92254 × 25,22%), а для препарата Сюрванта – 61966,17 руб. (35639 × 26,12% + 71277 × 73,87%). С учетом курсовой стоимости сурфактантной терапии значение коэффициента "затраты-эффективность" для препарата Куросурф оказалось равным 70287,95 руб. [57762,64/(100% – 17,82%)], а для препарата Сюрванта – 76681,31 руб. [61966,17/(100% – 19,19%)]. Значения коэффициента "затраты-эффективность", рассчитанного на основе стоимости одного законченного случая заболевания, для препарата Куросурф составили 260470,71 руб. [214054,83/(100% – 17,82%)], а для препарата Сюрванта – 288965,46 руб. [233512,99/(100% – 19,19%)].

Результаты анализа "затраты-эффективность" свидетельствуют о фармакоэкономическом преимуществе препарата Куросурф перед препаратом Сюрванта, так как первый характеризуется меньшими значениями коэффициента "затраты-эффективность" (рис. 4), т.е. меньшей стоимостью сохраненной жизни. С позиции анализа "затраты-эффективность" Куросурф является доминантным препаратом.

Анализ "влияния на бюджет". Анализ "влияния на бюджет" проводили с позиции лечебного учреждения в расчете на 200 пациентов, а его результаты позволили определить препарат, применение которого сопровождается экономией средств по сравнению с препаратом сравнения. "Влияние на бюджет" рассчитывали отдельно на основе (1) курсовой стоимости лечения оцениваемыми ЛС усредненного пациента; (2) стоимости законченного случая для пациента с массой тела до 2000 г; (3) стоимости законченного случая для пациента

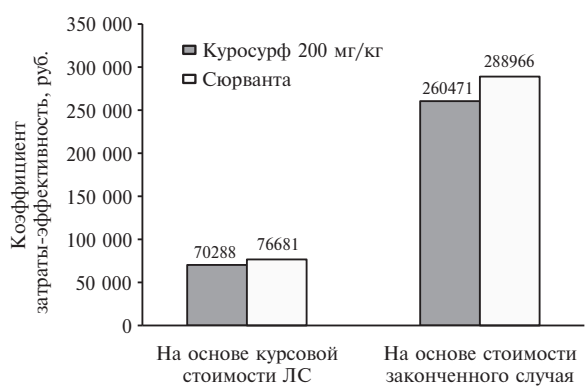


Рис. 4. Результаты анализа "затраты-эффективность"

Рис. 5. Результаты анализа "влияния на бюджет" (в расчете на 200 пациентов). Указана экономия при применении препарата Куросурф в дозе 200 мг/кг по сравнению с препаратом Сюрванта

с массой тела более 2000 г.

При расчете на основе курсовой стоимости лечения бюджет при применении препарата Куросурф составляет 16,20 млн руб. (81016,17 × 200), а при лечении препаратом Сюрванта – 16,60 млн руб. (83038 × 200) (рис. 5). При расчетах, основанных на стоимости законченного случая, для лечения 200 новорожденных с массой тела до 2000 г при применении препарата Куросурф требуется бюджет в размере 42,81 млн руб. (214054,83 × 200), а при использовании препарата Сюрванта – 46,70 млн руб. (233512,99 × 200). Значения бюджета для лечения 200 пациентов с массой тела более 2000 г для препарата Куросурф составили 38,34 млн руб. (191737,83 × 200), а для препарата Сюрванта – 42,41 млн руб. (212071,77 × 200). Полученные данные свидетельствуют о том, что замена препарата Сюрванта на препарат Куросурф в лечении пациентов с РДСН обеспечивает экономию средств бюджета лечебного учреждения. Так, при лечении 200 пациентов только по статье расходов может быть получена экономия средств в размере 404 366 руб. Этих средств достаточно, чтобы дополнительно пролечить препаратом Куросурф 4 пациентов с РДСН. За счет меньшей частоты развития тяжелых осложнений (ОАП, БЛД) при лечении порактантом альфа достигается экономия до 4,06 млн руб. по сравнению с терапией берактантом.

Анализ чувствительности. Проведенный однофакторный односторонний анализ чувствительности продемонстрировал лабильность фармакоэкономических заключений, полученных при расчетах на основе курсовой стоимости сравниваемых ЛС. При увеличении цены порактанта альфа на 15% этот препарат характеризовался как "затратно-эффективное" ЛС.

Заключение

Результаты фармакоэкономической оценки показали, что Куросурф (порактант альфа) в стартовой дозе 200 мг/кг не только позволяет снизить госпитальную смертность новорожденных с РДСН, но и является строго предпочтительным ЛС с точки зрения анализа "затраты-эффективность", а также обеспечивает экономию денежных средств с позиции анализа "влияния на бюджет" при заданных вводных данных исследования. Полученные результаты чувствительны к изменению стоимости доминантного ЛС.

1. Ведение новорожденных с РДС. Клинические рекомендации под ред. академика РАН Н.Н. Володина, 2016.
2. Pramanik AK. Respiratory distress syndrome. Электронный ресурс: http://emedicine.medscape.com/article/976034-overview (Дата обращения: 09.09.2017).
3. Здравоохранение в России. 2015: Стат. сб., Росстат. М., 2015:174 с.
4. Суханова Л.П. Статистика родовспоможения в России: тенденции, проблемы, пути совершенствования. Социальные аспекты здоровья населения 2009;2.
5. Постановление Правительства РФ от 15 апреля 2014 года N 294 "Об утверждении государственной программы Российской Федерации "Развитие здравоохранения".
6. Суханова Л.П. Статистика службы родовспоможения в России http: // www. mednet. ru (Дата обращения: 20.05.2014).
7. Суханова Л.П. Перинатальные проблемы воспроизводства населения России в переходный период. М., Канон+ Реабилитация, 2006;272 с.
8. Lee K, Khoshnood B, Wall SN, et al. Trend in mortality from respiratory distress syndrome in the United States, 1970–1995. J Pediatr 1999;134(4):434–40.
9. Kamath BD, Macguire ER, McClure EM, et al. Neonatal mortality from respiratory distress syndrome: lessons for low-resource countries. Pediatrics 2011; 127(6):1139-46.
10. Malloy M, Freeman D. Respiratory distress syndrome mortality in the United States, 1987–1995. J Perinatol 2000;20(7):414-20.
11. Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 N 871 "Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи".
12. Проценко М.В., Зубарев П.Д., Угрехелидзе Д.Т. и др. Анализ фармакоэкономических и клинико-экономических исследований, представленных в базе научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU (РИНЦ) за период с 2005 по 2015 гг. Фармакоэкономика: теория и практика 2016;4(4):5-59.
13. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Серпик В.Г. Фармакоэкономика: учебное пособие. Ростов на Дону, Феникс, 2017;237 с.
14. Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Бабий В.В., Угрехелидзе Д.Т. Критерии эффективности в фармакоэкономическом анализе. Фармакоэкономика: теория и практика 2017;5(3):5-10.
15. Ягудина Р.И., Серпик В.Г. Методология анализа затрат. Фармакоэкономика: теория и практика 2016;4(2):5-9.
16. Quintiles IMS. База данных "Аудит государственных и муниципальных закупок ЛС в РФ: контракты по сурфактантам", июль 2017.
17. MAR Consult. Синдикативное исследование "Сурфактантная терапия при РДС у новорожденных", 20 июля 2016.
18. Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Сороковиков И.В. Методологические основы анализа "затраты-эффективность". Фармакоэкономика: теория и практика 2014;2(2):23-6.
19. Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Угрехелидзе Д.Т. Методологические основы

анализа “влияния на бюджет”. Фармакоэкономика: теория и практика 2015; 3(4):5-8.
20. Ягудина Р.И., Серпик В.Г. Методологические основы фармакоэкономического моделирования. Фармакоэкономика: теория и практика 2016;4(1): 7-12.
21. Письмо Министерства здравоохранения РФ и Федерального фонда ОМС от 22 декабря 2016 г. NN 11-8/10/2-8266/12578/26/и□"О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования".
22. Постановление Правительства РФ от 19 декабря 2016 г. N 1403 "О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2017 год и на плановый период 2018 и 2019 годов".
23. Singh N, Halliday HL, Stevens TP, et al. Comparison of animal-derived surfactants for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2015;(12):CD010249.
24. Dizdar EA, Sari FN, Aydemir C, et al. A randomized, controlled trial of poractant alfa versus beractant in the treatment of preterm infants with respiratory distress syndrome. Am J Perinatol 2012;29(2):95-100.
25. Распоряжение Правительства РФ от 28.12.2016 N 2885-р “Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2017 год”.

Pharmacoeconomic evaluation of poractant alfa (Curosurf) in the treatment of infants with respiratory distress syndrome

V.G. Serpik, M.V. Protsenko

Aim. Pharmacoeconomic evaluation of poractant alfa compared to beractant in the in-patient treatment of preterm infants with respiratory distress syndrome (RDS).

Material and methods. Retrospective pharmacoeconomic study was conducted from the perspective of a hospital. Therefore, we estimated only direct costs for surfactant administration and for the treatment of one patient with RDS. We used the cost-effectiveness analysis and the budget impact analysis on the basis of the interactive pharmacoeconomic model. The results of modelling were not discounted since a time horizon did not exceed one year. Efficacy data were obtained via a search of clinical studies in the literature.

Results. Average costs for treatment with poractant alfa in preterm infants with RDS were lower compared with those of beractant. Poractant alfa at a starting dose of 200 mg/kg not only reduces hospital mortality in comparison with beractant, but was also a dominant drug in terms of cost-effectiveness and provided cost-savings from the perspective of budget impact analysis (up to 4.06 mln RUR for 200 patients as a result of a lower incidence of severe complications). The results of the study were sensitive to changes in the cost of the dominant drug.

Conclusion. Poractant alfa at a starting dose of 200 mg/kg is a preferred surfactant in infants with RDS and provides cost-savings for a budget compared with beractant.

Key words. *Pharmacoeconomics, respiratory distress syndrome in premature infants, cost-effectiveness analysis, budget impact analysis, beractant, poractant alfa.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (4), 86-91.

Анализ “затраты-эффективность” существующей практики антибактериальной терапии внегоспитальных пневмоний в многопрофильных стационарах

Ю.М. Гомон[1,2], А.С. Колбин[1,3], Ю.Е. Балыкина[3], С.В. Сидоренко[4], И.Г. Иванов[2,3], А.М. Кужель[5], А.В. Репина[5], Ю.В. Лобзин[4]

[1] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова
[2] СПб ГБУЗ “Городская больница Святого Великомученика Георгия”
[3] Санкт-Петербургский государственный университет
[4] Научно-исследовательский институт детских инфекций, Санкт-Петербург
[5] ГУ "Территориальный фонд обязательного медицинского страхования Санкт-Петербурга"

Цель. Фармакоэкономическая оценка существующей практики антибактериальной терапии внегоспитальных пневмоний в многопрофильных стационарах.

Материал и методы. На основании данных эпидемиологической части исследования, а также литературных данных построена модель “дерева решений”. В качестве метода фармакоэкономического анализа выбран метод “затраты-эффективность”. Критерием эффективности считали частоту выздоровления. Анализировали прямые и непрямые затраты.

Результаты. Стоимость лечения одного случая внегоспитальной пневмонии согласно национальным рекомендациям при горизонте исследования 1 год составляет 59876,06 рублей, в реальной практике — 68795,06 рублей. Коэффициент затраты-эффективность при проведении терапии в соответствии с национальными рекомендациями и в реальной практике составил 66781,24 и 81607,72 рубля, соответственно.

Заключение. Проведение антимикробной терапии в соответствии с национальными рекомендациями является абсолютно целесообразным: при меньших затратах данная стратегия обладает большей эффективностью.

Ключевые слова. *Внегоспитальная пневмония, анализ “затраты-эффективность”, антибактериальная терапия.*

Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (4), 92-96.

Пневмония является причиной высокой частоты госпитализаций и потребления антимикробных препаратов (АМП) как на амбулаторном, так и на госпитальном этапе лечения [1,2]. Анализ практики лечения госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией (ВП) в различных регионах РФ в 2005-2006 гг. показал, что наиболее серьезные проблемы с выбором АМП и качеством этиологической диагностики отмечались у пациентов с тяжелым течением заболевания: соответствие стартового режима антимикробной терапии (АМТ) национальным рекомендациям наблюдалось в 15% случаев, только 44% пациентов получали комбинированную АМТ, однако 72% комбинаций были нерациональными [3]. Для разработки эффективных мероприятий, направленных на оптимизацию структуры и снижение общего объема потребления АМП, необходимы реальные исходные данные, характеризующие состояние проблемы как в области развивающейся антибактериальной резистентности, так и в области назначения и использования АМП [4]. С этой целью в 2014 г. в Санкт-Петербурге под эгидой Научно-исследовательского института детских инфекций совместно с кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова было проведено ретроспективное обсервационное исследование “Повышение эффективности расходования средств обязательного медицинского страхования в медицинских организациях Санкт-Петербурга. Оценка обоснованности и адекватности назначения антибактериальных препаратов в стационарах Санкт-Петербурга”, в рамках которого в том числе оценивалась реальная практика антибактериальной терапии ВП у госпитализированных пациентов в четырех многопрофильных стационарах города [5].

В исследовании были проанализированы медицинские документы 1978 пациентов, получавших АМТ в 2014 году. У 151 из них диагностирована ВП. В каждом случае ВП в индивидуальные регистрационные карты вносили сведения о возрасте и поле пациентов, диагнозе, сопутствующей патологии, применяемых АМП, дозах, кратности и пути их введения, длительности терапии и госпитализации, исходах лечения. В случае взятия биоматериала (мокроты, крови) регистрировали данные о возбудителях инфекции и их чувствительно-

Адрес: 194354 Санкт Петербург, Северный проспект, д. 1

сти к АМП. Оценка по шкалам тяжести состояния пациента PORT и SMART-COP не проводилась ввиду отсутствия в историях болезни сведений об анализе газов артериальной крови или пульсоксиметрии. Шкала CURB-65, на основании которой определяется этап оказания медицинской помощи, не могла быть применена, так как все пациенты уже находились в стационаре в терапевтических или пульмонологических отделениях.

Целью настоящего исследования была клинико-экономическая оценка эффективности существующей практики назначения АМП госпитализированным пациентам с ВП.

Материал и методы

При проведении клинико-экономического анализа были использованы отраслевые стандарты "Клинико-экономического исследования", применяемые в Российской Федерации (РФ) [6]. Применяли следующую методологическую схему: обозначение цели исследования; выбор альтернатив; выбор методов анализа; определение затрат (издержек); определение критериев эффективности, выбор исходов; проведение анализа основного и альтернативного сценариев; анализ чувствительности; формирование выводов и рекомендаций [7-10]. Проводили анализ эффективности затрат с расчетом соответствующего коэффициента (cost-effectiveness – CER). Данные о затратах и эффективности были получены с помощью моделирования по Маркову. Если эффективность и стоимость одного из исследуемых режимов превышали таковые другого режима, проводили инкрементальный анализ (incremental cost-effectiveness ratio – ICER). ICER рассчитывали как отношение разницы затрат и эффективности двух методов. Данный анализ проводят для определения дополнительных затрат (стоимости), необходимых для предотвращения одного случая смерти и/или сохранения одного года жизни (или других показателей) [6].

При проведении клинико-экономической оценки терапии АМП у госпитализированных пациентов с ВП использовали "модель анализа решений", которую строили на основании рекомендаций международного общества фармакоэкономических исследований (ISPOR, 2002) [6], а также клинических рекомендаций по лечению ВП [3], данных о реальной клинической практике АМТ при ВП, полученных в рамках исследования "Повышение эффективности расходования средств обязательного медицинского страхования в медицинских организациях Санкт-Петербурга. Оценка обоснованности и адекватности назначения антибактериальных препаратов в стационарах Санкт-Петербурга" [5], и данных из литературных источников. Был проведен анализ литературных данных о применении различных режимов антибактериальной терапии у пациентов с ВП на этапе стационарного лечения.

Стоимость лечения. Был составлен перечень прямых затрат (ПЗ): стоимость различных схем антибактериальной терапии с учетом длительности пребывания пациентов в стационаре и применения ступенчатого режима антибактериальной терапии; стоимость дополнительных койко-дней при увеличении длительности госпитализации; стоимость повторных госпитализаций. К непрямым затратам (НПЗ) относили выплаты по временной утрате трудоспособности; недополученный внутренний валовый продукт (ВВП) вследствие временной нетрудоспособности пациента.

Эффективность лечения. Критерием эффективности считали частоту выздоровления – стойкой положительной клинико-рентгенологической динамики в виде нормализации температуры тела, общего состояния, отсутствия признаков дыхательной недостаточности, нормализации показателей клинического анализа крови.

Ограничения исследования. В виду отсутствия официальных данных о смертности от ВП в России в расчет принимали данные эпидемиологической части настоящего исследования [5]. Кроме того, критерием эффективности считали частоту выздоровления, поэтому при расчете CER учитывали только внутригоспитальную летальность от ВП. Так как 30-дневная летальность обусловлена декомпенсацией сопутствующей патологии, а не собственно ВП, при расчете показателя эффективности терапии ВП ее не учитывали.

Стандартное определение случая ВП. Под ВП понимали острое заболевание, возникшее во внебольничных условиях (т.е. вне стационара или позднее 4 недель после выписки из него, а также диагностированное в первые 48 ч после госпитализации), сопровождающееся симптомами инфекции нижних отделов дыхательных путей (лихорадка, кашель, выделение мокроты, возможно гнойной, боль в грудной клетке, одышка) и рентгенологическими признаками "свежих" очагово-инфильтративных изменений в легких при отсутствии очевидной диагностической альтернативы [3]. Согласно данным официальной статистики РФ (Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Минздрава РФ), в 2012 г. в РФ было зарегистрировано 657643 случая заболевания ВП, что составило 4,59‰. У людей в возрасте ⩾18 лет заболеваемость составила 3,74‰. Однако эти цифры не отражают истинную заболеваемость ВП в РФ, которая согласно расчетам достигает 14-15‰, а общее число больных ежегодно превышает 1,5 млн человек. По приблизительным подсчетам, 20 из каждых 100 пациентов с ВП нуждаются в стационарном лечении, из них 10-36% – в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [3].

Стандарт терапии ВП у госпитализированных пациентов [3]. Стартовая АМТ у госпитализированных пациентов с ВП предполагает внутривенное введение АМП [C]. В дальнейшем по мере клинической стабилизации возможен перевод пациента на пероральный прием АМП в рамках концепции ступенчатой терапии. Выбор режима эмпирической АМТ зависит от наличия факторов риска инфицирования *P. aeruginosa*, предполагаемой/документированной аспирации, клинических и/или эпидемиологических данных, свидетельствующих об инфицировании вирусами гриппа. У пациентов без факторов риска инфицирования *P. aeruginosa* и аспирации препаратами выбора являются цефалоспорины III поколения без антисинегнойной активности, цефепим, ингибиторозащищенные аминопенициллины или эртапенем в комбинации с макролидом для внутривенного введения [B]. Альтернативным режимом является комбинация моксифлоксацина или левофлоксацина с цефалоспорином III поколения без антисинегнойной активности [B]. При наличии факторов риска инфицирования *P. aeruginosa* препаратами выбора являются β-лактамные АМП с антисинегнойной активностью (пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем) в сочетании с ципрофлоксацином или левофлоксацином в высокой дозе [C]; возможно назначение β-лактама с антисинегнойной активностью в комбинации с аминогликозидами II-III поколения и макролидами либо респираторными фторхинолонами [C]. При документированной/предполагаемой аспирации препаратами выбора считают ингибиторозащищенные β-лактамы, карбапенемы либо комбинацию цефалоспорина III поколения без антисинегнойной активности с клиндамицином или метронидазолом [C]. Оценка эффективности стартового режима АМТ должна проводиться

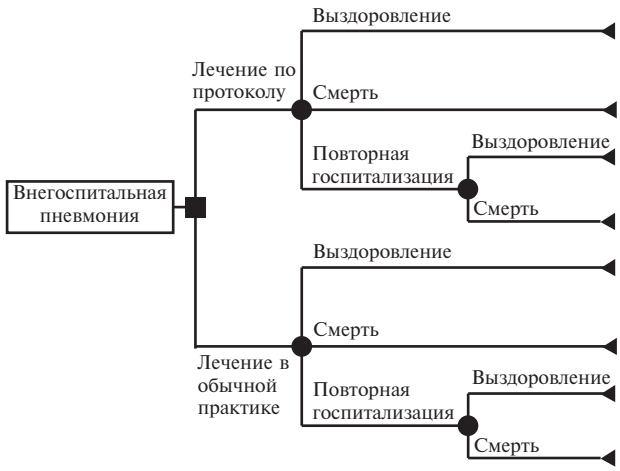


Рис. 1. Модель анализа решений для фармакоэкономической оценки применения двойной антибактериальной терапии в соответствии с клиническими рекомендациями у госпитализированных пациентов с ВП по сравнению с режимами, применяемыми в реальной клинической практике

через 48-72 ч после начала лечения. При неэффективности стартовой АМТ требуется дополнительное обследование пациента для уточнения диагноза, выявления возможных осложнений ВП и коррекции режима АМТ с учетом результатов микробиологических исследований [D]. Приведенные данные приняты во внимание при расчете прямых затрат на лечение госпитализированных пациентов с ВП в соответствии с клиническими рекомендациями (далее "по протоколу") и в реальной клинической практике.

Структура модели. В качестве исходов при построении модели анализа решений выбраны: выздоровление; смерть; повторная госпитализация пациента в течение 30 дней (рис. 1).

В анализ включены данные эпидемиологической части исследования у 151 пациента с ВП, в том числе 51 (33,8%) женщины и 100 (66,2%) мужчин в возрасте в среднем 45,9 лет [5]. 95,4% случаев завершилось выздоровлением, 4,6% – смертью пациентов. Терапия соответствовала национальным рекомендациям лишь в 9,2% случаев. Наиболее часто использовались схемы монотерапии нереспираторным фторхинолоном (25,6%) или β-лактамом (23,7%) или комбинированная терапия β-лактамом и метронидазолом (20,9%). Средняя длительность госпитализации составила 12 дней. При построении модели использовали данные из литературных источников. В многочисленных исследованиях доказано, что строгая приверженность клиническим рекомендациям снижает смертность и уменьшает потребление антибиотиков [11-17]. В мета-анализе W. Nie и соавт. (2014), включавшем 42942 пациентов с ВП, было показано, что двойная терапия (β-лактам в сочетании с макролидом) имеет преимущества перед монотерапией β-лактамами в отношении смертности (отношение шансов [ОШ] 0,66, 95% доверительный интервал [ДИ] 0,61–0,73, P=0,001) [16]. В исследовании F. Arnold и соавт. (2009) установлено, что у пациентов в возрасте 65 лет и старше приверженность клиническим рекомендациям приводит к увеличению доли пациентов, которые достигают клинической стабилизации к седьмым суткам: 71% (95% ДИ 68-74%) против 57% (95% ДИ 53-61%; p<0,01) у пациентов, получающих монотерапию [13]. Приверженность клиническим рекомендациям также влияет на продолжительность госпитализации. Медиана пребывания в стационаре при соблюдении рекомендаций составила 8 дней (интерквартильный размах 5-15 дней). Если же рекомендации не соблюдались, она увеличивалась до 10 дней (интерквартильный размах 6-24 дня; p<0,01) [14]. Частота 30-дневной повторной госпитализации вследствие декомпенсации сопутствующей патологии у пациентов, перенесших ВП и получавших двойную терапию и монотерапию β-лактамом, составила 13,7% и 17,4%, соответственно, а 30-дневная летальность – 7,3% и 11,1% [17]. При расчете стоимости антибактериальной терапии учитывали максимальную зарегистрированную цену лекарственных средств, а также 10% НДС и 10% торговую надбавку. Стоимость случаев повторной госпитализации рассчитывали как среднее арифметическое тарифов ОМС согласно генеральному тарифному соглашению [18]. При проведении анализа влияния на бюджет исходили из того, что в 2015 г. в РФ заболеваемость пневмонией у лиц старше 18 лет составляет 3,74‰ с общим количеством заболевших более 1,5 млн человек. По приблизительным подсчетам, на каждые 100 случаев ВП около 20 больных нуждаются в стационарном лечении [3].

Непрямые затраты в связи с временной нетрудоспособностью. Согласно Федеральному закону от 29.12.2006 N 255-ФЗ (ред. от 03.12.2011) "Об обязательном социальном страховании на случай временной нетрудоспособности и в связи с материнством" пособие по временной нетрудоспособности при утрате трудоспособности вследствие заболевания или травмы выплачивают застрахованному лицу, имеющему страховой стаж 8 и более лет, в размере 100% среднего заработка [19]. Среднемесячная заработная плата работников предприятий, учреждений и организаций всех форм собственности в г. Москве составляет 66 562,30 руб./мес [20].

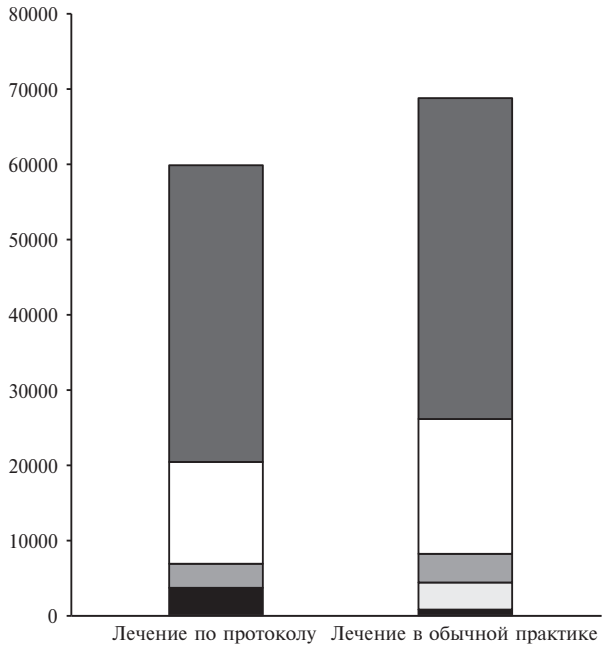
Недополученный ВВП. При оценке недополученного ВВП исходили из того, что в течение периода временной нетрудоспособности все пациенты (28-60 лет) не вносят вклад в ВПП страны. Подушевой ВВП за 2015 г. – 1505,85 руб./день [20].

Результаты

Основной сценарий. В основном сценарии была оценена стоимость каждой стратегии лечения пациента целевой группы. Были рассчитаны суммарные затраты при применении сравниваемых стратегий. Для всех стратегий горизонт моделирования составил 1 год.

Как видно на рис. 2, при горизонте моделирования 1 год затраты на один случай лечения ВП в соответствии с протоколом составили 59876,06 руб. и были на 14,9% ниже таковых для стратегии применения в реальной практике – 68795,31 руб., хотя прямые затраты на АМТ по протоколу превышали затраты на АМТ в реальной клинической практике практически в 4,5 раза. При рассмотрении стратегий в целом разница в затратах на АМП компенсировалась затратами на случаи повторных госпитализаций. Как было указано выше, исследование имеет ограничение: при оценке непрямых затрат не учитывался недополученный ВВП в связи со смертью пациентов, так как по данным эпидемиологической части исследования все умершие пациенты с ВП были людьми нетрудоспособного возраста.

В качестве критерия эффективности рассматривали



	Лечение по протоколу	Лечение в обычной практике
Недополученный ВВП	39424,42	42635,73
Выплаты по временной нетрудоспособности	13527,24	17917,72
Повторные госпитализации	3198,16	3807,43
Дополнительные койко дни	0	3600
Затраты на ЛС	3726,24	834,42

Рис. 2. Суммарные затраты (руб.) на лечение стратегиями сравнения в расчете на один случай ВП в год

частоту выздоровления. По эффективности АМТ, проводившаяся по протоколу, превосходила АМТ в реальной клинической практике (96,96% и 95,40%, соответственно). В случае рассмотрения стратегий применения АМТ ВП по протоколу и в реальной практике, разница в затратах составила 8919,24 руб. в пользу АМТ, проводившейся в соответствии с клиническими рекомендациями, при этом данная стратегия показала и более высокую эффективность (прирост эффективности был равен 5,36%).

Показатель CER, характеризующий эффективность суммарных общих затрат на терапию одного пациента, для стратегии назначения АМТ по протоколу и в реальной клинической практике составил 66781,24 и 81607,72 рублей, соответственно.

Таким образом, АМТ по протоколу является экономически целесообразной с точки зрения соотношения стоимости и эффективности у пациентов с ВП.

Анализ чувствительности. Вероятностный анализ чувствительности выполняли путем многократного одновременного изменения эффективности и стоимости АМП на ±5% и ±25%, соответственно, от исходных показателей. Стратегия АМТ по протоколу оставалась наиболее эффективной и наименее затратной и продолжала доминировать над стратегией АМТ в реальной клинической практике. Результаты анализа чувствительности подтверждают выводы, полученные в основном сценарии.

Обсуждение

Впервые в российских экономических условиях был проведен фармакоэкономический анализ существующей практики АМТ у пациентов с ВП по сравнению со стандартами, описанными в федеральных клинических рекомендациях [3]. В качестве критерия эффективности использовали частоту выздоровления. Учитывали как прямые, так и непрямые затраты. Проведенный анализ “затраты-эффективность” показал, что с учетом всех затрат стоимость одного случая лечения ВП по протоколу меньше стоимости лечения в реальной практике на 8919,24 рубля (59876,06 рубля и 68795,31 рубля, соответственно). При этом стратегия АМТ по протоколу доминировала над стратегией АМТ в реальной практике: при меньших затратах она характеризовалась большей эффективностью.

Проблема несоответствия режимов антибактериальной терапии ВП существующим рекомендациям актуальна во всем мире. Так, в исследовании F. Arnold и соавт. у 1649 госпитализированных пациентов в возрасте старше 65 лет с ВП антибактериальная терапия соответствовала рекомендациям только в 975 (59%) случаев [13]. Возможным путем решения этой проблемы может служить внедрение программ контроля потребления АМП. Под программами контроля понимают мероприятия, направленные на снижение потребления АМП с учетом имеющихся данных клинических исследований с целью улучшения оказываемой медицинской помощи [21]. Программа может включать различные аспекты, но проспективное и ретроспективное наблюдение, а также политика ограничения потребления антибиотиков являются наиболее эффективными для достижения поставленных целей [21,22]. Программы контроля доказали свою эффективность в отношении оптимизации назначения антибактериальных средств и снижения риска развития нозокомиальных инфекций [22]. У пациентов с ВП программы продемонстрировали снижение смертности [12,23]. В исследовании G. Didiodato и соавт. было показано, что при внедрении программы контроля потребления антибиотиков длительность пребывания в стационаре снижалась на 11% (95% ДИ 9-35%), а время до отмены антибиотиков – на 29% (95% ДИ 10-52%). Отношение шансов для повторных госпитализаций и смертности в течение 30 дней составило 0,79 (95% ДИ 0,49-1,29) [24,25].

Выводы

1. Реальная практика АМТ у госпитализированных пациентов с ВП не соответствует описанной в феде-

ральных клинических рекомендациях в 90,6% случаев.

2. Стоимость одного случая лечения ВП с учетом прямых и непрямых затрат меньше таковой в реальной практике (60360,64 и 69720,86 рубля, соответственно).

3. Анализ "затраты-эффективность" показал, что стратегия применения АМТ по протоколу доминировала над стратегией АМТ в клинической реальной практике: при меньших затратах она характеризовалась большей эффективностью.

4. Внедрение в клиническую практику программ контроля потребления АМП является одной из возможностей минимизировать затраты, связанные с оказанием медицинской помощи пациентам с ВП.

Рекомендации

1. Выявленные отклонения от федеральных рекомендаций при проведении АМТ у госпитализированных пациентов с ВП требуют проведения дополнительных образовательных программ для врачей стационаров.

2. Для оценки истинного бремени ВП необходимо сделать доступными данные касательно смертности от ВП в РФ, а также сведения касательно возрастного состава пациентов, в том числе доли пациентов трудоспособного возраста.

3. Для оптимизации потребления АМП у пациентов с ВП в каждом стационаре необходим периодический фармакоэпидемиологический мониторинг существующей практики АМТ.

1. Fridkin S, Baggs J, Fagan R, et al. Vital signs: improving antibiotic use among hospitalized patients. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2014;63(9):194–200.
2. McCaig LF, Hughes JM. Trends in antimicrobial drug prescribing among office-based physicians in the United States. JAMA 1995;273(3):214–9.
3. Чучалин А.Г, Синопальников А.И., Козлов Р.С. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. Российское респираторное общество, МАКМАХ, 2014 год; http://www.pulmonology.ru/ (дата обращения 05.06.2017)
4. Голуб А.В., Козлов Р.С. Рациональная антибиотикотерапия – путь к сохранению активности антибиотиков. Врач (Инфекционные болезни) 2015;1: 3-6.
5. Сидоренко С.В., Колбин А.С., Шляпников С.А. Фармакоэпидемиологическое исследование использования антибактериальных средств в многопрофильных стационарах Санкт-Петербурга. В печати, 2017.
6. Основные понятия в оценке медицинских технологий: метод. пособие. Под. ред. А.С. Колбина, С.К. Зырянова, Д.Ю. Белоусова. Москва: Издательство ОКИ, 2013, 42 с.
7. Авксентьев М.А., Герасимов Б.В., Сура М.В. Клинико-экономический анализ (оценка выбор медицинских технологий и управления качеством медицинской помощи). Под ред. П.А. Воробьева. 2004, М.:Ньюдиамед, 404.
8. Белоусов Ю.Б. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств. 2000, М.: Общество клинических исследователей. 579.
9. Gold MR. Cost-effectiveness in Health and Medicine. 1996 New York: Oxford University Press. 425.
10. Walley T, Haycox A, Boland A. Pharmacoeconomics. 2004: Elsevier Health Sciences. 216.
11. Uematsu H, Hashimoto H, Iwamoto T, et al. Impact of guideline-concordant microbiological testing on outcomes of pneumonia. Int J Qual Health Care 2014;26(1):100–7.
12. Dean NC, Bateman KA, Donnelly SM, et al. Improved clinical outcomes with utilization of a community-acquired pneumonia guideline. Chest 2006;130(3): 794–9.
13. Arnold FW, LaJoie AS, Brock GN, et al. Improving outcomes in elderly patients with community-acquired pneumonia by adhering to national guidelines: community-acquired pneumonia organization international cohort study results. Arch Intern Med 2009;169(16):1515–24.
14. Asadi L, Sligl WI, Eurich DT, et al. Macrolide-based regimens and mortality in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis 2012;55(3):371–80.
15. Ferrer M, Menendez R, Amaro R, et al. The impact of guidelines on the outcomes of community-acquired and ventilator-associated pneumonia. Clin Chest Med 2011;32(3):491–505.
16. Nie W, Li B, Xiu Q. Beta-lactam/macrolide dual therapy versus β-lactam monotherapy for the treatment of community-acquired pneumonia in adults: a systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2014;69(6):1441-6.
17. Lindenauer PK, Normand SL, Drye EE, et al. Development, validation, and results of a measure of 30-day readmission following hospitalization for pneumonia. J Hosp Med 2011;6:142-50.
18. Генеральное тарифное соглашение, СПб, 2017. URL: http://www.spboms.ru/ (дата обращения 05.06.2017)
19. Федеральный закон от 29.12.2006 N 255-ФЗ (ред. от 03.12.2011) "Об обязательном социальном страховании на случай временной нетрудоспособности и в связи с материнством". URL.: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_64871/ (дата обращения 05.06.2017)
20. Федеральная служба государственной статистики. URL: http://www.gsk.ru/ (дата обращения 05.06.2017)
21. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. Clin Infect Dis 2007;44(2):159–77.
22. Davey P, Brown E, Charani E, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. Cochrane Database Syst Rev 2013;(4): CD003543
23. Dean NC, Silver MP, Bateman KA, et al. Decreased mortality after implementation of a treatment guideline for community-acquired pneumonia. Am J Med 2001;110(6):451–7.
24. DiDiodato G, McArthur L, Beyene J, et al. Evaluating the impact of an antimicrobial stewardship program on the length of stay of immune-competent adult patients admitted to a hospital ward with a diagnosis of community-acquired pneumonia: A quasi-experimental study. Am J Infect Control 2016;44(5):e73-9.
25. DiDiodato G, McArthur L, Beyene J, et al. Can an antimicrobial stewardship program reduce length of stay of immune-competent adult patients admitted to hospital with diagnosis of community-acquired pneumonia? Study protocol for pragmatic controlled non-randomized clinical study. Trials 2015;16:355

Cost-effectiveness analysis of community acquired pneumonia treatment in multidisciplinary hospitals

Yu.M. Gomon, A.S. Kolbin, Yu.E. Balykina, S.V. Sidorenko, I.G. Ivanov, A.M. Kuzhel, A.V. Repina, Yu.V. Lobzin

Aim. We conducted a cost-effectiveness analysis of community acquired pneumonia (CAP) treatment in multidisciplinary hospitals using the results of epidemiological study.

Material and methods. Markov model was used to evaluate the costs and effectiveness of treatment for CAP in hospitalized patients in common clinical practice and according to current guidelines. The primary endpoint was a rate of recovery. We measured both direct and indirect costs.

Results. Cost of CAP treatment according to guidelines and in real clinical practice was 59876,06 and 68795,06 Rubles, respectively, while cost-effectiveness ratio was 66781,24 and 81607,72 Rub, respectively.

Conclusion. Treatment of CAP according to the national recommendation is justified due to a lower cost and a higher effectiveness.

Key words. *Community-acquired pneumonia, cost-effectiveness analysis, antibacterial treatment.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (4), 92-96.