title1.QXD_title1.QXD 20.05.18 11:11 Page 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ

2018, том 27, номер 3. Издается 4 раза в год с 1992 г. Индекс 71305

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

С.В. МОИСЕЕВ *профессор*

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*

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*

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

4 **Железодефицитная анемия у доноров крови**

О.В. Рогачевский, Е.Б. Жибурт, И.Г. Чемоданов, С.В. Моисеев

НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

10 **Глекапревир/пибрентасвир — последняя деталь мирового пазла противовирусной терапии хронического гепатита С**

Э.З. Бурневич, Е.Н. Никулкина, А.Л. Филатова

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

16 **Перспективы применения биомаркеров для диагностики внебольничной пневмонии на фоне хронической сердечной недостаточности**

А.А. Бобылев, С.А. Рачина, С.Н. Авдеев, В.В. Младов

26 **Сравнительная оценка влияния инфликсимаба и ритуксимаба на доклинические структурно-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы при ревматоидном артрите**

А.Ю. Евенко, О.И. Фролова

30 ***Chlamydophila pneumoniae* у больных коронарным атеросклерозом. Контаминация клеток или заражение организма?**

В.Н. Хирманов, А.В. Тарасов, Л.Б. Куляшова, А.Л. Позняк, В.Ю. Кравцов

35 **Варианты течения и исходы микроскопического полиангиита**

Е.М. Щеголева, Н.М. Буланов, Е.С. Виноградова, А.С. Зыкова, П.И. Новиков, С.В. Моисеев

ЛЕКЦИЯ

41 **Мукополисахаридозы — путь к диагнозу**

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

title1.QXD_title1.QXD 20.05.18 11:11 Page 2

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

48 **Изолированный предсердный амилоидоз — состояние проблемы**

И.В. Жиров, А.А. Сафиуллина, А.В. Неволина, В.Б. Сергиенко, С.Н. Терещенко

53 **Краткосрочная и долгосрочная безопасность терапии как главный фактор выбора нестероидного противовоспалительного препарата**

Д.С. Касаткин

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

58 **Современные представления о болезни Бехчета**

С.В. Моисеев, Н.М. Буланов, Е.А. Каровайкина, Н.Р. Носова, Е.А. Макаров, А.С. Зыкова, Е.И. Кузнецова, О.О. Бородин, Н.В. Никифорова, П.И. Новиков

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

67 **Поражение сердца при болезни Фабри**

О.Ю. Кореннова, Н.А. Пасечная, С.Н.Старинская, П.В. Науменко, В.С. Булахова

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

72 **Илья Ильич Мечников: история жизни и научные свершения**

Я.С. Циммерман

e-mail: clinpharm@mtu-net.ru
clinpharm-journal.ru

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ

2018, 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 непосред ственно 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 сооб щить 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.

actual3_Layout 1 20.05.18 11:14 Page 4

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

Железодефицитная анемия у доноров крови

О.В. Рогачевский[1], Е.Б. Жибурт[2], И.Г. Чемоданов[3], С.В. Моисеев[4]

[1]НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им академика В.И. Кулакова Минздрава России,
[2]Институт усовершенствования врачей ФГБУ "Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова" Минздрава России,
[3]Центр крови Республики Крым, Симферополь, [4]Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва

Во время кроводачи (450 мл) из организма удаляется 200-250 мг железа, поэтому у кадровых доноров, т.е. регулярно сдающих кровь в одном учреждении, нередко развивается железодефицит (чаще у женщин репродуктивного возраста). Железодефицитная анемия служит одной из главных причин временного отвода доноров. Для восполнения запасов железа обычно требуется заместительная терапия препаратами железа, которая позволяет не только восстановить уровень гемоглобина, но и уменьшить возможные проявления латентного железодефицита, в том числе утомляемость, синдром беспокойных ног, извращение вкуса и обоняния. Высокомолекулярные внутривенные препараты железа, такие как карбоксимальтозат железа, дают возможность восстановить недостаток железа за одну короткую инфузию и могут иметь преимущества перед пероральными препаратами у доноров.

Ключевые слова. *Кадровые доноры, железодефицит, анемия, препараты железа, карбоксимальтозат железа.*

Клин. фармакол. тер., 2018, 27 (3), 4-9.

В 1667 году французский врач Жан-Батист Дени, бывший личным врачом короля Людовика XIV, впервые произвел документированное переливание 300 мл овечьей крови 15-летнему мальчику, который выжил. Позже ученый совершил еще одно успешное переливание крови, однако два других его пациента умерли, а врача обвинили в убийстве. В последующем опыты по трансфузии крови продолжались, однако эта процедура стала относительно безопасной только в XX веке, когда были открыты группы крови в 1901 году и резус-фактор в 1940 году.

В настоящее время трансфузии цельной крови и ее компонентов остаются основным методом лечения тяжелой анемии, связанной с острой кровопотерей или обусловленной другими причинами. Источником крови, использующейся для трансфузии, является донорство. По официальным данным, в 2014 году общее число доноров крови (в подавляющем большинстве случаев – безвозмездных) в Российской Федерации равнялось около 1,6 млн человек, или 11,1 на 1000 населения [1]. Только около трети из них составляли первичные доноры.

Одной из задач службы крови является увеличение числа т.н. "кадровых" доноров, которые сдают кровь или ее компоненты более трех раз в год постоянно в одном учреждении и два раза в год проходят медицинское обследование. Сотрудники лечебного учреждения, к которому прикреплен кадровый донор, могут в любое время пригласить его на кроводачу, если им понадобятся компоненты крови (максимальное допустимое число кроводач в году у мужчин составляет 5 раз, у женщин – 4). Преимущества кадрового донорства определяются тем, что такие доноры являются надежными и ответственными людьми, которые следят за своим здоровьем.

Регулярное донорство крови, с одной стороны, нередко приводит к развитию железодефицитной анемии, а, с другой стороны, снижение содержания гемо -

Адрес: Москва, 119435, Россолимо, 11/5

actual3_Layout 1 20.05.18 11:14 Page 5

глобина <130 г/л у мужчин и <120 г/л у женщин является основанием для временного отвода донора. Эти данные определяют важность изучения эпидемиологии железодефицита у доноров крови и разработку методов эффективной его коррекции, которая необходима для сохранения здоровья доноров, а также обеспечения лечебных учреждений требуемым объемом донорской крови.

Эпидемиология железодефицита у доноров крови

Стандартная доза при донации – 450 мл крови (это примерно 10% от общего объема крови). Каждая кроводача сопровождается потерей 200-250 мг железа, в то время как при обычном питании в желудочно-кишечном тракте всасывается около 1 мг железа. После сдачи крови повторно ее можно сдавать не ранее, чем через 60 дней, однако для восполнения возникающего дефицита железа может потребоваться несколько месяцев. Таким образом, повторные кроводачи при отсутствии заместительной терапии могут привести к нарастающему дефициту железа и развитию анемии.

R. Cable и соавт. в крупном американском исследовании RISE, организованном Национальным институтом сердца, легких и крови, оценивали распространенность и факторы риска дефицита железа у 2425 доноров крови (около 2/3 среди них составляли мужчины) [2]. В исследование включали первичных доноров, никогда ранее не сдававших кровь или не сдававших ее в течение последних 2 лет, и кадровых доноров, регулярно сдававших кровь ≥3 раз в год у мужчин и ≥2 раз в год у женщин. Критерием абсолютного дефицита железа считали снижение уровня ферритина в плазме <12 мг/л, которое указывает на отсутствие запасов железа в тканях и костного мозге. Для оценки дефицита железа использовали также логарифм отношения растворимого рецептора трансферрина и ферритина (≥2,07). У мужчин, ранее не сдававших кровь, случаев абсолютного дефицита железа не было, а частота железодефицитного эритропоэза оказалась низкой (2,5%). Как и следовало ожидать, у женщин, впервые сдававших кровь или сдававших ее после достаточно большого перерыва, частота дефицита железа была выше, чем у мужчин. Среди кадровых доноров частота дефицита железа, который оценивали на основании двух показателей, достигла, соответственно, 16,4% и 48,7% у мужчин и 27,1% и 66,1% у женщин. Основными факторами риска наличия железодефицита были частота кроводач за предыдущий год и женский пол, а также более молодой возраст, пониженная масса тела и наличие менструаций у женщин. Прием препаратов железа несколько снижал риск развития абсолютного дефицита железа. Таким образом, результаты исследования показали, что, несмотря на отсутствие анемии, регулярные кроводачи приводят к развитию дефицита железа примерно у половины мужчин и двух третей женщин. При повторном обследовании первичных доноров через 1,5-2 года авторы выявили увеличение частоты дефицита железа, который оценивали на основании двух показателей, соответственно, до 20% и 51% у женщин и до 8% и 20% у мужчин [3].

В австралийском исследовании частоту железодефицита определяли на основании снижения уровня ферритина <15 мг/л у 3094 доноров крови. У женщин, сдававших кровь по крайней мере однократно в течение предыдущих 2 лет, частота железодефицита составила 26,4% и достоверно превышала таковую у первичных доноров (12,0%) [4]. Увеличение частоты кроводач ассоциировалось с повышением частоты железодефицита и снижением среднего сывороточного уровня ферритина, но не гемоглобина. Частота железодефицита была самой высокой у женщин пременопаузального возраста, особенно в возрасте от 16 до 25 лет. У мужчин частота дефицита железа была ниже, чем у женщин, однако частота кроводач в течение предыдущих 24 мес также ассоциировалась со снижением среднего уровня ферритина и гемоглобина.

В датском исследовании частоту железодефицита изучали у 5280 доноров крови на основании сывороточных уровней цинк протопорфирина, ферритина, растворимого рецептора трансферрина и гепцидина [5]. Результаты анализа варьировались в зависимости от выбранного показателя запасов железа. Тем не менее, частота железодефицита оказалась высокой и составляла от 4,8% (на основании степени насыщения трансферрина) до 27,4% (на основании концентрации гепцидина) у мужчин и от 5,6% (на основании концентрации растворимого рецептора трансферрина) до 24,7% (на основании концентрации гепцидина) у женщин.

В крупном датском исследовании при обследовании более 15000 доноров было показано, что низкий уровень ферритина был самым сильным предиктором сниженного уровня гемоглобина и его снижения более чем на 8 г/л в интервале между кроводачами [6]. Результаты этого исследования обосновывают регулярное измерение сывороточного уровня ферритина для оценки риска развития анемии у кадровых доноров.

В канадском исследовании сывороточный уровень ферритина измеряли у 12595 доноров [7]. В целом запасы железа отсутствовали (сывороточный ферритин <12 мг/л) у 23% женщин и 12% мужчин и были снижены (сывороточный ферритин 12-24 мг/л) у 30% женщин и 21% мужчин. Как и в предыдущих исследованиях, частота железодефицита значительно увеличивалась у кадровых доноров. Так, среди мужчин, впервые сдавших кровь или не сдававших ее в течение предыдущих 12 мес, сывороточный уровень ферритина был ниже 12 мг/л только в 0,5% случаев, в то время как среди мужчин, сдававших кровь 1-3, 4-5 и ≥6 раз в течение предыдущего года, запасы железа отсутствовали в 6,8%, 26,6% и 34,0% случаев, соответственно. Сходное увеличение частоты железодефицита на фоне регулярной сдачи крови было выявлено и у женщин. Например, у женщин, сдавших кровь 3 раза за предыдущий год, снижение сывороточного уровня ферритина до <12 мг/л и 12-24 мг/л было выявлено в 44,6% и 34,8% случаев, соответственно.

actual3_Layout 1 20.05.18 11:14 Page 6

В целом результаты исследований свидетельствуют о высокой частоте дефицита железа у кадровых доноров, особенно у женщин более молодого возраста. Вариабельность приведенных данных отражает различие критериев дефицита железа, которые использовались в разных исследованиях.

Последствия железодефицита у доноров

Нарастающий железодефицит рано или поздно приводит к развитию анемии, которая является одной из основных причин временного отвода донора. Например, в Австралии ежегодно из-за анемии не сдают кровь примерно 5% доноров [8]. В Дубае за 3-летний период кровь не была взята по разным причинам у 19,4% из более чем 140 000 доноров [9]. Примерно в половине случае причиной отвода был низкий уровень гемоглобина (в несколько раз чаще, чем повышение АД, инфекции или другие состояния). Сходные данные приводят и японские авторы [10]. Американские исследователи в 2007 году проанализировали более 1 260 000 попыток сдачи крови в 6 центрах [11]. Доля доноров, которые не смогли сдать цельную кровь из-за низкого уровня гемоглобина, составила в среднем 9,9%. У женщин вероятность отвода из-за анемии была в 11 раз выше, чем у мужчин (17,7% и 1,6%, соответственно). У мужчин частота анемии зависела от возраста. В возрасте ≤50 лет доля безуспешних попыток кроводачи, не выполненной из-за низкой концентрации гемоглобина, равнялась 0,8%, а возрасте ≥51 года – 3,0%. В то же время у женщин возраст оказывал меньшее влияние на частоту отводов доноров из-за анемии. Следует отметить, что у женщин постменопаузального возраста частота отвода от кроводачи также была примерно в 5 раз выше, чем у мужчин того же возраста.

G. Smith и соавт. провели мета-анализ 55 исследований, в которых изучались факторы, ассоциировавшиеся с временным отводом доноров из-за низкого уровня гемоглобина. Вероятность отвода по этой причине у женщин была в несколько раз выше, чем у мужчин: относительный риск составил 14,91 (95% доверительный интервал 12,82-17,34) при использовании одинаковых пороговых уровней гемоглобина и 8,19 (95% доверительный интервал 4,88-13,74) при выборе порогового значения в зависимости от пола [12]. Другими факторами риска были возраст, низкая масса тела, более короткий интервал между кроводачами.

Клиническое значение анемии определяется не только тем, что она сопровождается различными клиническими симптомами и служит причиной временного отвода доноров. Результаты некоторых исследований свидетельствуют о том, что развитие анемии может оказать влияние на дальнейшее поведение доноров. T. Hillgrove и соавт. в ретроспективном когортном исследовании изучали последствия отвода из-за низкого уровня гемоглобина на 6 мес более чем у 1000 доноров. Группу сравнения составили 68675 доноров [13]. В указанных группах в течение 3 лет повторно сдавали кровь 20,9% и 69,9% первичных доноров и 64,0% и 91,0% кадровых доноров, соответственно. Кроме того, временный отвод из-за низкого уровня гемоглобина ассоциировался с увеличением срока до очередной кроводачи ($p<0,001$) и снижением частоты донаций крови (с 2,4 до 1,1 в течение первого года наблюдения).

Снижение доли доноров, повторно сдававших кровь в течение 5 лет после временного отвода по разным причинам, включая низкий уровень гемоглобина, выявили также B. Custer и соавт., хотя в этом исследовании она снижалась в основном среди первичных доноров (с 47% до 25%) и в меньшей степени среди кадровых доноров (с 86% до 81%) [14]. Тем не менее, разница была высоко статистически значимой в обоих случаях ($p<0,0001$). Таким образом, по крайней мере часть доноров, как первичных, так и кадровых, отказываются от последующих кроводач после временного отвода.

Даже при отсутствии анемии железодефицит может сопровождаться различными симптомами, в том числе извращением вкуса (пика хлоротика), характеризующимся пристрастием к необычным продуктам, таким как земля, глина (геофагия), лед (пагофагия), извращением обоняния (пристрастие к запаху бензина, ацетона, типографской краски), синдромом беспокойных ног, слабостью, быстрой утомляемостью. Эти симптомы могут наблюдаться при железодефиците любого происхождения, в том числе у доноров.

B. Bryant и соавт. оценивали наличие извращения вкуса и синдрома беспокойных ног путем опроса более чем у 1600 доноров (у 1236 из них уровень гемоглобина был ниже 125 г/л) [15]. Извращение вкуса было выявлено у 11% доноров с железодефицитом и 4% доноров с нормальными запасами железа ($p<0,0001$). Чаще всего встречалась пагофагия, которая иногда была резко выраженной. Факторами, ассоциировавшимися с пикой хлоротика, были женский пол, более молодой возраст и низкая степень насыщения трансферрина. Частота синдрома беспокойных ног в двух группах сравнения составила 16% и 11%, соответственно ($p=0,012$). Лечение препаратами железа сопровождалось быстрым исчезновением извращения вкуса (обычно в течение 10-14 дней) и более медленным уменьшением синдрома беспокойных ног (4-6 недель).

В другом исследовании вероятный или вероятный/возможный синдром беспокойных ног был диагностирован, соответственно, у 9% и 20% из 2325 доноров, а извращение вкуса – у 6% [16]. Однако дефицит железа или частота кроводач не позволяли предсказать наличие синдрома беспокойных ног. В то же время частота извращения вкуса у женщин с уровнем ферритина <12 мг/л была значительно выше, чем у женщин с нормальными запасами железа (13% и 2%, соответственно).

Связь синдрома хронической усталости с железодефицитом подтверждают результаты клинических исследований, в которых изучались внутривенные препараты железа. В рандомизированном, двойном слепом исследовании 90 женщин с сывороточным уровнем ферритина ≤50 мг/л и гемоглобина ≥120 г/л, жаловавшихся на

actual3_Layout 1 20.05.18 11:14 Page 7

утомляемость, получали внутривенно 800 мг сахарата железа или плацебо [17]. Медиана индекса утомляемости по шкале от 0 до 10 исходно составляла 4,5. У пациенток с сывороточным уровнем ферритина ≤15 мг/л этот индекс снизился на 1,8 в основной группе и на 0,4 в группе плацебо (p=0,005). Улучшение утомляемости отметили 82% и 47% женщин в двух группах, соответственно (p=0,03).

В двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании PREFER 290 женщин с дефицитом железа и нормальным или пограничным уровнем гемоглобина, жаловавшихся на утомляемость (индекс по шкале Piper Fatigue Scale ≥5), получали одну инфузию карбоксимальтозата железа (1000 мг железа) или физиологический раствор [18]. Первичной конечной точкой была доля женщин, у которых индекс утомляемости снизился по крайней мере на 1 балл через 56 дней. Эта конечная точка была достигнута у 65,3% и 52,7% женщин в основной и контрольной группе, соответственно (p=0,03). Уменьшение индекса утомляемости по крайней мере в 2 раза было отмечено у 33,3% и 16,4% пациенток, соответственно. Кроме того, после внутривенного введения плацебо было выявлено более значительное улучшение психического компонента индекса качества жизни (SF-12) и индексов когнитивной функции. Таким образом, несмотря на высокую частоту плацебо эффекта, зарегистрированную в этом исследовании, внутривенное введение карбоксимальтозата железа вызывало уменьшение утомляемости у женщин с латентным дефицитом железа.

Профилактика и лечение железодефицита у кадровых доноров

Важное значение для профилактики анемии у кадровых доноров имеет своевременное выявление железодефицита, частота которого по крайней мере в несколько раз превышает частоту снижения концентрации гемоглобина. Чувствительным и специфичным показателем истощения запасов железа в организма считают сывороточный уровень ферритина [19]. A. O'Meara и соавт. изучали результаты внедрения скрининга на сывороточный ферритин в Центре трансфузии крови в Базеле (Швейцария) [20]. В случае снижения уровня гемоглобина и/или ферритина (<10 мг/л) доноров осматривал врач центра, который оценивал наличие других возможных причин анемии помимо кроводачи и при их отсутствии рекомендовал увеличение срока между кроводачами, прием препарата железа или коррекцию диеты. Метод коррекции железодефицита предлагалось выбрать самому донору. После внедрения скрининга частота анемии у всех доноров независимо от пола снизилась с 1,6% до 1,1%, а у женщин репродуктивного возраста – с 4,9% до 3,1%. Кроме того, было выявлено снижение частоты отвода доноров из-за низкого уровня гемоглобина с 2,8% до 1,9%, а среди женщин – с 7,6% до 4,8%.

Увеличение интервала между кроводачами позволяет предупредить развитие железодефицитной анемии, однако, как указано выше, для восполнения дефицита железа может потребоваться до 6 месяцев. Соответственно, такой подход приведет к двукратному снижению числа возможных кроводач в год. Для профилактики анемии всем донорам следует рекомендовать увеличение потребления продуктов, содержащих железо, хотя диету не считают эффективным методом коррекции железо дефицита и лечения железодефицитной анемии, учи ты вая ограниченное всасывание железа в желудочно-кишечном тракте даже при повышенном потреблении его с пищей (предельное всасывание железа составляет всего 2,5-3 мг/сут).

В связи с этим для восполнения запасов железа обычно приходится назначать заместительную терапию пероральными или внутривенными препаратами железа. J. Kiss и соавт. в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у 215 доноров оценивали эффективность глюконата железа (1 таблетка, содержащая 37,5 мг железа) в течение 24 недель после сдачи 500 мл цельной крови [21]. Участников исследования стратифицировали с учетом сывороточного уровня ферритина (≤26 нг/мл или >26 нг/мл), пола и возраста. Прием препарата железа достоверно сокращал срок до восстановления уровня гемоглобина у доноров как с низким (32 против 158 дней), так и с более высоким (31 против 78 дней) уровнем ферритина.

Эксперты из Cochrane Collaboration провели систематизированный обзор контролируемых исследований, в которых изучались различные схемы заместительной терапии препаратами железа в целом у 4704 доноров [22]. В большинстве исследований сравнивали препараты железа с плацебо или контролем. Реже целью исследования было изучение эффективности различных доз препаратов железа или сравнение разных препаратов железа друг с другом. Заместительная терапия препаратами железа привела к значительному снижению частоты отводов доноров из-за низкого содержания гемоглобина (относительный риск 0,25, 95% доверительный интервал 0,15-0,41, p<0,00001), повышению уровней гемоглобина (p=0,04), сывороточного уровня ферритина (p<0,00001) и степени насыщения трансферина (p<0,0001) перед очередной кроводачей. Недостатком заместительной терапии была более высокая частота нежелательных эффектов (относительный риск 1,60; 95% доверительный интервал 1,23-2,07, p=0,0005), в том числе запоров, диареи, тошноты, рвоты и нарушений вкуса. По мнению авторов, частые нежелательные эффекты пероральных препаратов железа могут отразиться на приверженности к лечению и, соответственно, снизить его эффективность.

Дополнительные проблемы создает необходимость в регулярном и достаточно длительном приеме таблеток. Например, в одном исследовании только 58% доноров, которым были назначены пероральные препараты железа, регулярно принимали таблетки [23]. Основной причиной низкой приверженности была "забывчивость" участников данного исследования.

Альтернативой длительному приему пероральных

actual3_Layout 1 20.05.18 11:14 Page 8

препаратов может быть внутривенное введение препаратов железа, которые имеют углеводную оболочку, стабилизирующую и замедляющую высвобождение железа. Комплексы с низкой молекулярной массой, такие как глюконат железа, менее стабильны и быстрее высвобождают в плазму железо, которое в свободном виде может катализировать образование реактивных форм кислорода, вызывающих перекисное окисление липидов и повреждение тканей. Значительная часть дозы подобных препаратов достаточно быстро выводится почками и не используется для эритропоэза. Медленное и физиологичное высвобождение железа из стабильного высокомолекулярного комплекса, такого как карбоксимальтозат железа (Феринжект), позволяет избежать токсических эффектов высоких его концентраций и развития оксидативного стресса [24]. Основное преимущество железа карбоксимальтозата перед другими препаратами железа заключается в том, что высокую дозу железа (максимальная рекомендуемая однократная доза составляет 1000 мг в Российской Федерации) можно ввести за короткий промежуток времени (15 мин), что делает терапию более удобной для пациента и медицинского персонала. Максимальные рекомендуемые однократные дозы большинства других препаратов железа для внутривенного введения ниже таковой железа карбоксимальтозата, поэтому для восполнения запасов железа необходимо многократное их введение. Следует отметить, что удобство выбранного метода коррекции железодефицита может иметь ключевое значение для доноров. Эффективность и безопасность карбоксимальтозата железа у доноров специально не изучались, однако они убедительно доказаны у пациентов с железодефицитной анемией другого происхождения, в частности у женщин, у которых концентрация гемоглобина снижалась после маточного кровотечения или в послеродовом периоде.

По данным мета-анализа 14 рандомизированных клинических исследований примерно у 4300 больных железодефицитной анемией, внутривенное введение карбоксимальтозата железа привело к более значительному увеличению среднего содержания гемоглобина, ферритина и степени насыщения трансферрина по сравнению с пероральными препаратами железа и позволяло чаще достичь предусмотренного протоколом увеличения концентрации гемоглобина и целевого содержания гемоглобина. Более того, внутривенное введение препарата железа сопровождалось достоверным снижением частоты желудочно-кишечных расстройств, в том числе запора, тошноты, рвоты и диареи [25].

В рандомизированном контролируемом исследовании эффективность внутривенного введения карбоксимальтозата железа и перорального приема сульфата железа сравнивали у 454 женщин с железодефицитной анемией, развившейся после маточного кровотечения [26]. Большинству пациенток для введения необходимой дозы железа потребовалось всего 2 инфузии карбоксимальтозата железа, в то время как лечение пероральным препаратом продолжали в течение 6 недель. Частота увеличения концентрации гемоглобина по крайней мере на 20 и 30 г/л в основной группе была достоверно выше, чем в контрольной (на 20 г/л у 82% и 62%, соответственно; $p<0,001$; на 30 г/л у 53% и 36%; $p<0,001$). Норма лизации концентрации гемоглобина (>120 г/л) также чаще достигали при внутривенном введении препарата железа (73% и 50%; соответственно; $p<0,001$). Таким образом, в этом исследовании карбоксимальтозат железа по эффективности превосходил пероральный сульфат железа, лечение которым продолжали в течение 1,5 мес.

В три исследования включали женщин с послеродовой железодефицитной анемией (концентрация гемоглобина <100 г/л в течение 10 дней после родов) [27-29]. При внутривенном введении железа карбоксимальтозата частота ответа на лечение (увеличение концентрации гемоглобина >120 г/л или более чем на 20 г/л) превышала 85%. В двух исследованиях она была выше, чем при пероральном применении препарата железа. Во всех трех исследованиях внутривенное введение препарата железа привело к быстрому и стойкому увеличению содержания ферритина в сыворотке, в то время как при пероральном применении сульфата железа этот показатель изменялся незначительно.

Заключение

Регулярные кроводачи у кадровых доноров, особенно женщин, часто приводят к развитию железодефицита, а анемия примерно в 10% случаев служит причиной отвода доноров от сдачи крови. Для оценки запасов железа у доноров целесообразно определение сывороточного содержания ферритина. С целью восполнения запасов железа показана заместительная терапия препаратами железа, хотя медленное действие, необходимость в регулярном приеме таблеток и частые желудочно-кишечные нарушения, которые встречаются у 10-40% пациентов, могут неблагоприятно отразиться на приверженности к лечению. Альтернативой длительному приему пероральных препаратов может быть внутривенное введение карбоксимальтозата железа, которое позволяет восстановить запасы железа за одну инфузию и хорошо переносится.

1. Чечеткин А.В., Данильченко В.В., Григорьян М.Ш. и др. Служба крови Российской Федерации в 2014 году: итоги деятельности. Трансфузиология 2015;3:4-13.
2. Cable RG, Glynn SA, Kiss JE, et al. Iron deficiency in blood donors: analysis of enrollment data from the REDS-II Donor Iron Status Evaluation (RISE) study. Transfusion 2011;51(3):511-22.
3. Cable RG, Glynn SA, Kiss JE, et al. Iron deficiency in blood donors: the REDS-II Donor Iron Status Evaluation (RISE) study. Transfusion 2012;52:702-11.
4. Salvin HE, PS, Marks D, Speedy J. Iron deficiency in blood donors: a national cross-sectional study. Transfusion 2014;54(10):2434-44.
5. Baart AM, van Noord PA, Vergouwe Y, et al. High prevalence of subclinical iron deficiency in whole blood donors not deferred for low hemoglobin. Transfusion 2013;53(8):1670-7.
6. Kotzé SR, Pedersen OB, Petersen MS, et al. Predictors of hemoglobin in Danish blood donors: results from the Danish Blood Donor Study. Transfusion 2015 Jun;55(6):1303-11.
7. Goldman M, Uzicanin S, Osmond L, et al. A large national study of ferritin testing in Canadian blood donors. Transfusion 2017;57(3):564-570.
8. Love R. 2007. ARCBS internal donation and deferral report.
9. Al Shaer L, Sharma R, AbdulRahman M. Analysis of blood donor pre-donation deferral in Dubai: characteristics and reasons. J Blood Med 2017;8:55-60.

actual3_Layout 1 20.05.18 11:14 Page 9

10. Ngoma AM, Goto A, Nollet KE, et al. Blood donor deferral among students in Northern Japan: challenges ahead. Transfus Med Hemother 2014;41(4):251-6.
11. Mast AE, Schlumpf KS, Wright DJ, et al. Demographic correlates of low hemoglobin deferral among prospective whole blood donors. Transfusion 2010; 50(8):1794–802.
12. Smith GA, Fisher SA, Dorée C, Roberts DJ. A systematic review of factors associated with the deferral of donors failing to meet low haemoglobin thresholds. Transfus Med 2013;23(5):309-20.
13. Hillgrove T, Moore V, Doherty K, Ryan P. The impact of temporary deferral due to low hemoglobin: future return, time to return, and frequency of subsequent donation. Transfusion 2011;51(3):539-47.
14. Custer B, Chinn A, Hirschler NV, et al. The consequences of temporary deferral on future whole blood donation. Transfusion 2007;47(8):1514-23.
15. Bryant BJ, Yau YY, Arceo SM, et al. Ascertainment of iron deficiency and depletion in blood donors through screening questions for pica and restless legs syndrome. Transfusion 2013;53:1637–44.
16. Spencer BR, Kleinman S, Wright DJ, et al. Restless legs syndrome, pica, and iron status in blood donors. Transfusion 2013;53:1645–52.
17. Krayenbuehl PA, Battegay E, Breymann C, et al. Intravenous iron for the treatment of fatigue in nonanemic, premenopausal women with low serum ferritin concentration. Blood 2011;118(12):3222-7.
18. Favrat B, Balck K, Breymann C, et al. Evaluation of a single dose of ferric carboxymaltose in fatigued, iron-deficient women - PREFER a randomized, placebo-controlled study. PLoS One 2014;9(4):e94217.
19. Mast AE. Low hemoglobin deferral in blood donors. Transfus Med Rev 2014; 28(1):18–22.
20. O'Meara A, Infanti L, Stebler C, et al. The value of routine ferritin measurement in blood donors. Transfusion 2011;51:2183–8.
21. Kiss J, Brambilla D, Glynn SA, et a. Oral iron supplementation after blood donation: a randomized clinical trial. JAMA 2015;313(6):575-83.
22. Smith GA, Fisher SA, Doree C, et al. Oral or parenteral iron supplementation to reduce deferral, iron deficiency and/or anaemia in blood donors. Cochrane Database Syst Rev 2014;(7):CD009532.
23. Cable RG, Birch RJ, Spencer BR, et al. The operational implications of donor behaviors following enrollment in STRIDE (Strategies to Reduce Iron Deficiency in blood donors). Transfusion 2017;57(10):2440-8.
24. Моисеев С.В. Железа карбоксимальтозат (Феринжект) – новый внутривенный препарат для лечения железодефицитной анемии. Клин фармакол тер 2012;21(2):48-53.
25. Moore R, Gaskell H, Rose P, Allan J. Meta-analysis of efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose (Ferinject) from clinical trial reports and published trial data. BMC Blood Disord 2011;1:4.
26. Van Wyck D, Mangione A, Morrison J, et al. Large-dose intravenous ferric carboxymaltose injection for iron deficiency anemia in heavy uterine bleeding: A randomized, controlled trial. Transfusion 2009;49(12):2719–28.
27. Breymann C, et al. Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in the treatment of postpartum iron deficiency anemia. Int J Gynaecol Obstet 2008;101(1):67–73.
28. Seid M, et al. Ferric carboxymaltose injection in the treatment of postpartum iron deficiency anemia: a randomized controlled clinical trial. Am J Obstet Gynecol 2008;199(4):431–7.
29. Van Wyck D, et al. Intravenous ferric carboxymaltose compared with oral iron in the treatment of postpartum anemia: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2007;110(2 Pt. 1):267–78.

Iron-deficiency anemia in blood donors

O.V. Rogachevsky, E.B. Zhiburt, I.G. Chemodanov, S.V. Moiseev

Each blood donation (450 ml) removes between 200 and 250 mg of iron. Therefore, regular donors (particularly females of reproductive age), who donate whole blood at least three times per year, frequently develop iron deficiency. Iron-deficiency anemia is the main cause of the temporary donor deferral (up to 10% of blood donations). Iron supplementation is usually necessary to replenish iron stores, to restore hemoglobin level and to mitigate latent iron deficiency that may be associated with fatigue, restless legs syndrome, pica, etc. Ferric carboxymaltose is a macromolecular complex that consists of a ferric hydroxide core stabilized by a carbohydrate shell. It rapidly improves haemoglobin levels and replenishes depleted iron stores after one infusion and may have advantages over oral iron preparations in donors.

Key words. *Regular donors, iron deficiency, anemia, iron preparations, ferric carboxymaltose.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2018, 27 (3), 4-9.

drugs3_Layout 1 20.05.18 11:16 Page 10

НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Глекапревир/пибрентасвир – последняя деталь мирового пазла противовирусной терапии хронического гепатита С

Э.З. Бурневич[1,2], Е.Н. Никулкина[1], А.Л. Филатова[1]

[1]Кафедра внутренних, профессиональных заболеваний и ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), [2]ГКБ №24 ДЗ г. Москвы

Глекапревир – ингибитор NS3-протеазы, фермента, необходимого для протеолиза HCV-полипротеина, который играет ключевую роль в репликации вируса гепатита С (HCV). Пибрентасвир – ингибитор NS5A-репликативного комплекса, участвующего как в репликации, так и сборке вирионов. Оба препарата обладают активностью в отношении всех генотипов HCV. В статье приводятся результаты основных клинических исследований, в которых глекапревир/пибрентасвир изучался в различных группах больных ХГС, инфицированных HCV-1, 2 и 3, наиболее часто встречающимися в Российской Федерации, хотя эффективность препарата установлена также при инфицировании HCV-4, 5 и 6. Обсуждаются результаты клинических исследований в "сложных" группах пациентов, в том числе инфицированных вирусом иммунодефицита человека, с хронической болезнью почек, после трансплантации печени или почки.

Ключевые слова. *Хронический гепатит С, глекапревир, пибрентасвир, лечение.*

Клин. фармакол. тер., 2018, 27 (3), 10-15.

Глекапревир – ингибитор NS3-протеазы, фермента, необходимого для протеолиза HCV-полипротеина, играющего ключевую роль в репликации вируса гепатита С (HCV). Глекапревир обладает активностью в отношении всех генотипов HCV, в том числе 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 4d, 5a и 6a (EC_{50} от 0,08 до 4,6 нмоль/л). Пибрентасвир – ингибитор NS5A-репликативного комплекса, участвующего как в репликации, так и сборке вирионов. Пибрентасвир также является пангенотипным препаратом: EC_{50} для различных генотипов вируса (1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 4b, 4d, 5a, 6a, 6e и 6p) составляет от 0,5 до 4,3 пмоль/л.

Глекапревир/пибрентасвир представляет собой фиксированную комбинацию; в одной таблетке содержится 100 мг глекапревира и 40 мг пибрентасвира. Суточная доза – 3 таблетки во время еды.

Глекапревир/пибрентасвир применяют для лечения хронического гепатита С (ХГС), вызванного любыми генотипами вируса, у взрослых пациентов, в том числе инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), с хронической болезнью почек (ХБП) всех стадий, включая больных, находящихся на лечении гемодиализом, а также после трансплантации печени и почки. Глекапревир/пибрентасвир одобрен к применению при компенсированном циррозе печени (ЦП) (Child-Pugh A), однако препарат не рекомендуется назначать больным с ЦП Child-Pugh B и нельзя применять у пациентов с ЦП Child-Pugh C. При лечении глекапревиром/пибрентасвиром необходимо учитывать возможность взаимодействия с другими лекарственными средствами, а также наличие инфекции, вызванной вирусом гепатита В (HBV), в том числе латентной.

Больные без цирроза печени, в том числе первичные и не ответившие на терапию Пег-ИФН-α ± рибавирином или софосбувиром + рибавирином ± Пег-ИФН-α

Генотип 1. ENDURANCE-1 – рандомизированное, открытое исследование III фазы по изучению эффектив-

Адрес: Москва, 119435, Россолимо, 11/5

drugs3_Layout 1 20.05.18 11:16 Page 11

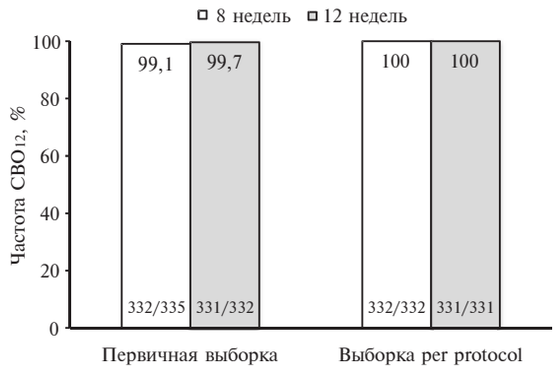


Рис. 1. Общие результаты исследованиz ENDURANCE-1. Первичная выборка: исключены больные с ВИЧ-коинфекцией и опытом лечения софосбувиром; выборка per protocol: из первичной выборки исключены больные с преждевременным прекращением лечения или вирусологической неэффективностью до недели 8 или больные без вирусологический неэффективности, но с отсутствующими данными для оценки $СВО_{12}$

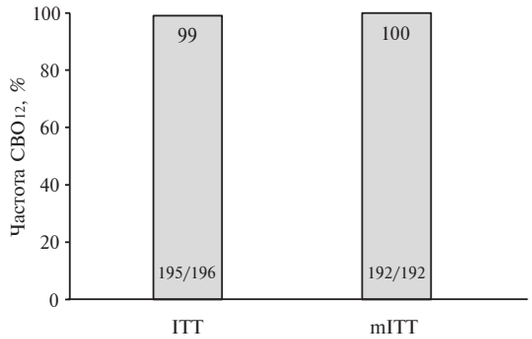


Рис. 2. Результаты исследования ENDURANCE-2. ITT (intent-to-treat): исключены 6 больных с опытом лечения софосбувиром, которые, впрочем, достигли $СВО_{12}$; mITT (modified intent-to-treat): исключены больные с невирусологической неэффективностью и с неидентифицируемым генотипом

ности 8-недельного (n=351) и 12-недельного (n=352) курса лечения глекапревиром/пибрентасвиром у больных с HCV-1 без ЦП, в том числе первичных или не ответивших на терапию пегилированным интерфероном-α (Пег-ИФН-α) ± рибавирином или Пег-ИФН- α + рибавирином ± софосбувиром [1]. Данное исследование продемонстрировало одинаково высокую эффективность как 12-недельного, так и 8-недельного курсов лечения глекапревиром/пибрентасвиром (рис. 1).

Генотип 2. ENDURANCE-2 – рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование III фазы по изучению эффективности 12-недельного курса лечения глекапревиром/пибрентасвиром у 202 больных с HCV-2 без ЦП, в том числе первичных или не ответивших на терапию ИФН- α/Пег-ИФН- α + рибавирином или софосбувиром + рибавирином ± Пег-ИФН-α [2]. Эффективность противовирусной терапии была очень высокой (рис. 2). Необходимо обратить внимание, что в исследовании ENDURANCE-2 изучали эффективность только 12-недельной противовирусной терапии. Исследование III фазы для оценки эффективности 8-недельного курса лечения глекапревиром/пибрентасвиром у больных с HCV-2 без ЦП было решено не проводить, так как ранее она была установлена у большого числа пациентов, принимавших участие в двух исследованиях II фазы – SURVEYOR-2 (часть 2) и SURVEYOR-2 (часть 4). При объединении результатов этих исследований частота стойкого вирусологического ответа через 12 недель после завершения терапии ($СВО_{12}$) составила 98%.

Генотип 3. ENDURANCE-3 – частично рандомизированное, частично двойное слепое исследование III фазы по изучению эффективности 12- и 8-недельного курсов лечения глекапревиром/пибрентасвиром у первичных больных с HCV-3 без ЦП (METAVIR ≤3). Контрольную группу составили пациенты, которые получали софосбувир + даклатасвир в течение 12 не - дель [1]. Результаты данного исследования показали сопоставимую эффективность 12-недельных курсов лечения препаратами сравнения, а также одинаковую эффективность 8- и 12-недельных курсов лечения глекапревиром/пибрентасвиром (рис. 3). Следует отметить, что в выборке пациентов, выполнивших протокол, частота $СВО_{12}$ приближалась к 100% во всех группах.

Таким образом, у больных ХГС без ЦП, в том числе первичных и не ответивших на предыдущую терапию ИФН-α/Пег-ИФН-α ± рибавирином или софосбувиром + рибавирином ± Пег-ИФН-α, продемонстрирована высокая эффективность 8-недельного курса лечения глекапревиром/пибрентасвиром при инфицировании HCV-1, 2 и 3.

Больные с компенсированным циррозом печени, в том числе первичные и не ответившие на терапию ИФН-α/Пег-ИФН-α ± рибавирином или софосбувиром + рибавирином ± Пег-ИФНα

Генотипы 1 и 2. EXPEDITION-1 – открытое исследование III фазы по изучению эффективности и безопасности 12-недельного курса лечения глекапревиром/пибрентасвиром у 146 больных с компенсированным ЦП (Child-Pugh A), инфицированных HCV-1, 2, 4, 5 и 6, в том числе первичных или не ответивших на преды-

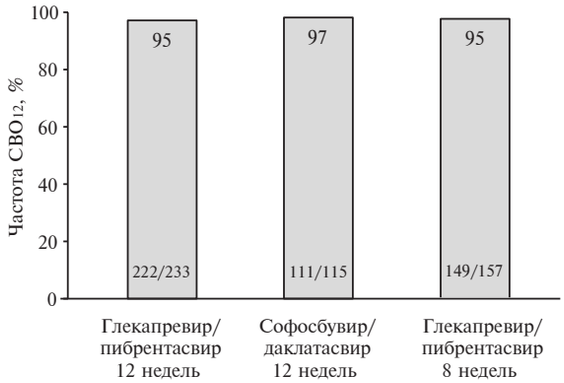


Рис. 3. Результаты исследования ENDURANCE-3

drugs3_Layout 1 20.05.18 11:16 Page 12

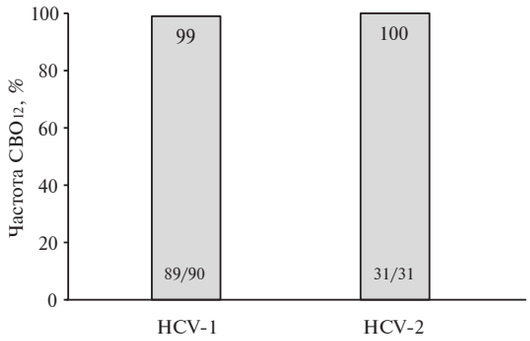


Рис. 4. Результаты исследования EXPEDITION-1

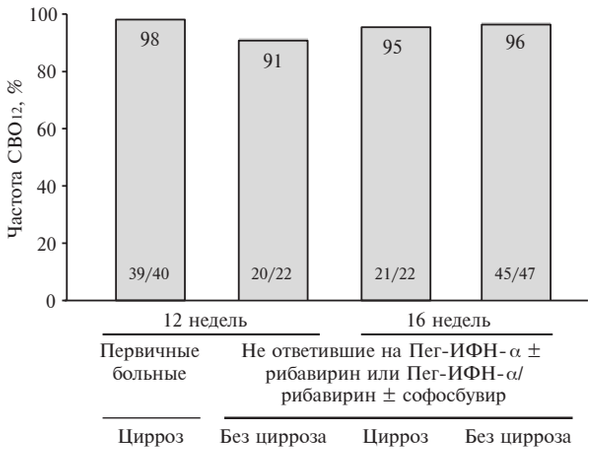


Рис. 5. Результаты исследования SURVEYOR-II (часть 3)

дущую терапию Пег-ИФН-α ± рибавирином или Пег-ИФН-α + рибавирином ± софосбувиром [3]. Критериями компенсированного ЦП были результаты биопсии печени (METAVIR 4 или Ishak ≥4 баллов), FibroTest® ≤0,75 + APRI ≥2 или FibroScan® ≥14,6 кПа, Child-Turcotte-Pugh ≤6 баллов. Эффективность лечения у больных, инфицированных HCV-1 и HCV-2, составила 99-100% (рис. 4).

Генотип 3. SURVEYOR-II (часть 3) – частично рандомизированное иследование III фазы по изучению эффективности 12- и 16-недельной терапии глекапревиром/пибрентасвиром у пациентов, инфицированных HCV-3, в том числе первичных или не ответивших на терапию ИФН-α/Пег-ИФН-α ± рибавирином или софосбувиром + рибавирином ± Пег-ИФН-α. В исследование включали больных без ЦП и с компенсированным ЦП (Child-Pugh A) [4]. Первичным больным с ЦП было достаточно 12-недельного курса лечения, в то время как у пациентов, не ответивших на предыдущую терапию ИФН-α/Пег-ИФН-α ± рибавирином или софосбувиром + рибавирином ± Пег-ИФН-α, оказалась выше эффективность 16-недельного курса (рис. 5).

Таким образом, у первичных больных с ЦП при инфицировании HCV-1, 2 и 3 высокую эффективность обеспечивает 12-недельный курс лечения глекапревиром/пибрентасвиром. У больных с ЦП, не ответивших на терапию ИФН-α/Пег-ИФН-α ± рибавирином или софосбувиром + рибавирином ± Пег-ИФН-α, при инфицировании HCV-1 и 2 также следует продолжать лечение в течение 12 недель, в то время как при инфицировании HCV-3 лечение глекапревиром/пибрентасвиром назначают на 16 недель.

Глекапревир/пибрентасвир в особых группах больных

EXPEDITION-2 – открытое исследование III фазы по изучению эффективности и безопасности терапии глекапревиром/пибрентасвиром в течение 8 недель у больных ХГС без ЦП и в течение 12 недель у пациентов с компенсированным ЦП (Child-Pugh A), инфицированных HCV-1, 2, 3, 4, 5 и 6. В исследование включали ВИЧ-инфицированных пациентов (стабильная антиретровирусная терапия [АРТ], не определяется РНК ВИЧ и число CD4 клеток ≥200 в мм^3), в том числе первичных или не ответивших на терапию Пег-ИФН-α ± рибавирином или Пег-ИФН-α/рибавирином ± софосбувиром [5]. СВО$_{12}$ был достигнут у 136 (99,3%) из 137 больных без ЦП, получавших 8-недельную терапию (один больной выбыл из-под наблюдения), и у 14 (87,5%) из 16 больных, получавших 12-недельную терапию (один больной прекратил лечение досрочно из-за нежелательных явлений, а у одного больного развился вирусологический прорыв) (рис. 6). Таким образом, в выборке ВИЧ-инфицированных больных ХГС, получающих АРТ, была подтверждена высокая эффективность глекапревира/пибрентасвира в течение 8 недель у больных без ЦП и в течение 12 недель у больных с компенсированным ЦП (Child-Pugh A). Учитывая сопоставимую эффективность глекапревира/пибрентасвира у пациентов с HCV-моноинфекцией и ВИЧ-инфицированных больных с ХГС, режим применения препарата в этих двух группах одинаковый.

EXPEDITION-4 – открытое исследование III фазы по изучению эффективности и безопасности 12-недельного применения глекапревира/пибрентасвира у 104 больных ХГС, инфицированных HCV-1, 2, 3, 4, 5 и 6, в том числе первичных или не ответивших на противовирусную терапию Пег-ИФН-α ± рибавирином или Пег-ИФН-α + рибавирином ± софосбувиром. В иссле -

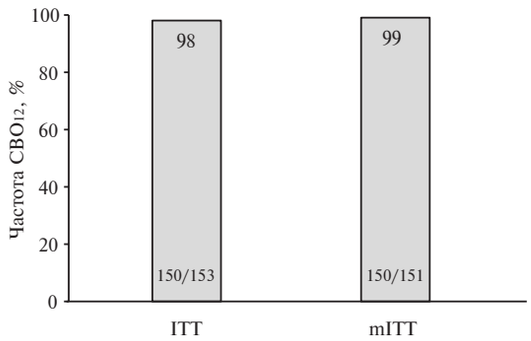
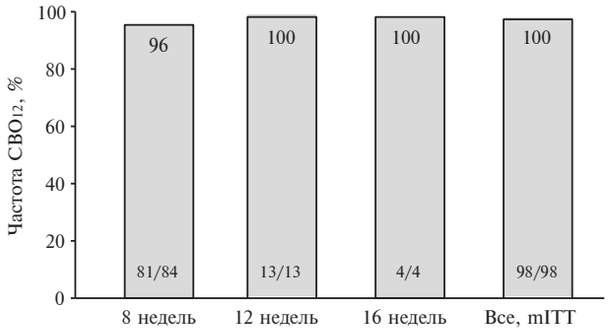


Рис. 6. Общие результаты исследования EXPEDITION-2

drugs3_Layout 1 20.05.18 11:16 Page 13



Варианты неэффективности:				
Вирусологический прорыв	0	0	0	0
Рецидив	0	0	0	0
Прерывание терапии	2 (2%)	0	0	нп
Потеря из-под наблюдения	1 (1%)	0	0	нп

Рис. 7. Предварительные результаты исследования EXPEDITION-5

дование включали больных с ХБП 4 стадии (13%) или 5 стадии (87%); у 82% из них проводилась терапия гемодиализом. У 81% пациентов отсутствовали признаки ЦП, а у 19% – имелся компенсированный ЦП (Child-Pugh A) (19%) [6]. Частота $СВО_{12}$ составила 98% (102 из 104 больных); один пациент умер от геморрагического инсульта, не связанного с терапией, через 2 недели после начала лечения, а один больной прекратил противовирусную терапию через 4 недели не из-за нежелательного явления. Таким образом, в выборке больных с ХБП, страдавших и не страдавших компенсированным ЦП (Child-Pugh A), подтверждена возможность высокоэффективного и безопасного применения глекапревира/пибрентасвира в течение 12 недель.

EXPEDITION-5 – клиническое исследование III фазы по оценке эффективности и безопасности 8-, 12- и 16-недельной противовирусной терапии глекапревиром/пибрентасвиром у пациентов с ХБП 3b стадии (расчетная скорость клубочковой фильтрации [СКФ] 30-<45 мл/мин/1,73 м^2), 4 стадии (СКФ 15-<30 мл/мин/1,73 м^2) и 5 стадии (СКФ<15 мл/мин/1,73 м^2) [7]. В исследование включали первичных пациентов и больных, не ответивших на предыдущую терапию ИФН-α/Пег-ИФН-α ± рибавирином или софосбувиром + рибавирином ± Пег-ИФН-α. Продолжительность лечения глекапревиром/пибрентасвиром выбирали в зависимости от генотипа HCV и наличия компенсированного ЦП. При отсутствии ЦП она составила 8 недель у первичных больных, инфицированных любым генотипом HCV, в том числе HCV-3, и больных, не ответивших на предыдущую противовирусную терапию и инфицированных HCV-1, 2, 4, 5 и 6. При наличии ЦП лечение продолжали в течение 12 недель у всех пациентов, инфицированных HCV-1, 2, 4, 5 и 6, и первичных пациентов, инфицированных HCV-3. У пациентов, инфицированных HCV-3 и не ответивших на предыдущую противовирусную терапию, длительность лечения составляла 16 недель. Час тота $СВО_{12}$ оказалась очень высокой во всех группах пациентов, особенно при исключении из анализа случаев невирусологической неэффективности (рис. 7). Таким образом, глекапревир/пибрентасвир, который назначают на 8, 12 или 16 недель в зависимости от особенностей пациентов и стадии фиброза печени, обладает высокой эффективностью и хорошим профилем безопасности у больных ХГС и ХБП 3b-5 стадии.

MAGELLAN-2 – открытое исследование III фазы по изучению эффективности глекапревира/пибрентасвира в течение 12 недель у 100 больных без ЦП, перенесших трансплантацию печени (80%) или почки (20%) более чем за 3 мес до начала противовирусной терапии. В исследование включали пациентов, инфицированных любым генотипом HCV, в том числе первичных и не ответивших на предыдущую терапию ИФН-α/Пег-ИФН-α ± рибавирином или софосбувиром + рибавирином ± Пег-ИФН-α. Все они получали стабильную иммуносупрессивную терапию такролимусом (68%), микофеноловой кислотой (30%), циклоспорином (13%), глюкокортикостероидами (24%), эверолимусом (8%), азатиоприном (6%) и/или сиролимусом (7%) [8]. Результаты лечения оказались превосходными (рис. 8). Всего в исследовании наблюдали 2 случая неэффективности: у одного пациента развился рецидив инфекции, вызванной HCV-3, а один – выбыл из-под наблюдения.

Таким образом, глекапревир/пибрентасвир характеризуется высокой эффективностью в лечении ХГС у ВИЧ-инфицированных больных, пациентов с ХБП 3-5 стадии, в том числе получающих терапию гемодиализом, а также после трансплантации печени и почки.

Профиль безопасности глекапревира/пибрентасвира

Профиль безопасности глекапревира/пибрентасвира изучали в 9 исследованиях II фазы и 3 исследованиях III фазы в целом у 2300 больных ХГС без ЦП и с компенсированным ЦП (Child-Pugh A). Общая частота преждевременного прекращения лечения из-за нежелательных явлений составила 0,1%. Самыми частоты

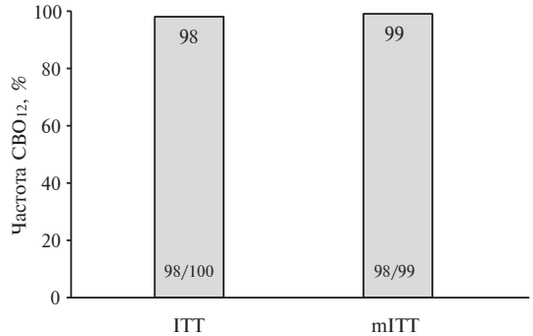


Рис. 8. Результаты исследования MAGELLAN-2. ITT (intent-to-treat): анализ всей выборки; mITT (modified intent-to-treat): исключен один больной с невирусологической неэффективностью (потерян для наблюдения)

drugs3_Layout 1 20.05.18 11:16 Page 14

нежелательными явления, встречавшимися по крайней мере у 5% пациентов, были головная боль (13%), слабость (11%), тошнота (8%). Нежелательные явления были легкими в 80% случаев, средне-тяжелыми – в 19% и тяжелыми – только в 1%. У больных без ЦП и с компенсированным ЦП профиль, частота и выраженность нежелательных явлений не отличались. Увеличение уровня билирубина по крайней мере в два раза по сравнению с верхней границей нормы зарегистрировано у 3,5% больных, получавших глекапревир/пибрентасвир, однако содержание билирубина никогда не достигало степени клинически регистрируемой желтухи и во всех случаях нормализовалось после завершения лечения. Гипербилирубинемия объясняется умеренным ингибированием OATP1B1/3 и слабым ингибированием UGT1A1 и, соответственно, влиянием препарата на метаболизм и транспорт как прямого, так и непрямого билирубина.

Опыт реальной клинической практики

German Hepatitis C-Registry (DHC-R) – продолжающееся неинтервенционное многоцентровое проспективное исследование по оценке эффективности и безопасности глекапревира/пибрентасвира в обычной клинической практике [9]. В июле 2017 – феврале 2018 гг. в 104 немецких клинических центрах в исследование были включены 866 больных, а в анализируемую выборку – 638 пациентов, 317 из которых продолжают лечение. Безопасность терапии оценивали у 321 больного, завершившего лечение, а эффективность (частоту $СВО_{12}$) – у 96. $СВО_{12}$ был достигнут у 93 (97%) из 96 пациентов. Один пациент с воспалительным заболеванием кишечника, сердечной недостаточностью и дисфункцией щитовидной железы прекратил лечение через 4 недели из-за диареи, один пациент с психиатрическим заболеванием, наркотической зависимостью, с ВИЧ-коинфекцией и заболеванием органов дыхания – через 1 неделю из-за тошноты и один пациент выбыл из-под наблюдения. Таким образом, все три случая неэффективности были обусловлены невирусологической неэффективностью, поэтому частота $СВО_{12}$ в выборке больных, выполнивших протокол, достигла 100%. У 91 из 93 пациентов не было ЦП, а длительность лечения глекапревиром/пибрентасвиром составила 8 недель (80 из них были первичными, а 11 – ранее получали неэффективную терапию Пег-ИФН- α ± рибавирином ± софосбувиром). У 2 пациентов с ЦП лечение продолжали в течение 12 недель.

Среди 321 больного, завершившего терапию, общая частота нежелательных явлений составила 26% (n=87). По крайней мере у 5% пациентов встречались слабость (9%) и головная боль (8%). Из-за нежелательных явлений лечение было прекращено только у 1% пациентов (n=2, см. выше), а серьезные нежелательные явления были отмечены у 2% (n=6): трепетание предсердий на 26-й день лечения, коллапс на 30-й день, колит на 21-й день, перелом плечевой кости на 31-й день, постинъекционный абсцесс на 6-й день, болезнь Меньера на 21-й

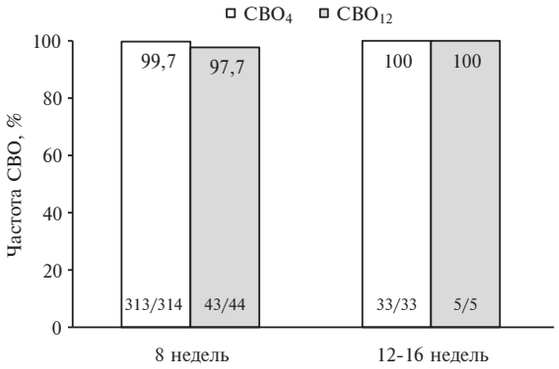


Рис. 9. Промежуточные результаты исследования NAVIGATOR-2

день. По мнению исследователей, только болезнь Меньера была вероятно связана с проводимым лечением. Повышение активности АСТ и уровня билирубина более чем в 5 и 3 раза по сравнению с верхней границей нормы было зарегистрировано у <1% (n=1) и 1% (n=2) больных, соответственно.

Таким образом, в обычной клинической практике частота $СВО_{12}$ была очень высокой (у всех больных – 97%, а у пациентов, завершивших лечение, – 100%), профиль безопасности оказался хорошим (частота преждевременного прекращения лечения – 1%).

NAVIGATOR-2 – ретроспективное, многоцентровое исследование, в котором эффективность и безопасность глекапревира/пибрентасвира изучали в обычной клинической практике в 30 центрах Италии с октября 2017 г. по январь 2018 г. (n=723) [10]. Восьминедельное лечение получили 639 пациентов, 12- или 16-недельное – 84. Промежуточные результаты оценки эффективности представлены на рис. 9. Был зарегистрирован только один рецидив у первичного больного с HCV-3. Переносимость лечения была хорошей: частота нежелательных явлений у пациентов, получавших 8-, 12- или 16-недельный курсы лечения, составила 6%, 13% и 0%, соответственно, а общая частота – 7%. Восьминедельная терапия была прекращена досрочно у 1 (<0,5%) пациента (из-за тошноты), а 12-16-недельная – у 3 (3,5%; из-за тошноты, кожного зуда или желтухи). В целом частота преждевременного прекращения лечения из-за нежелательных явлений равнялась 0,5%. Отмечено 3 летальных исхода (синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, инсульт, септический шок), не связанных с противовирусной терапией.

Во французском исследовании, проводившемся в обычной клинической практике, 60 больных получали глекапревир/пибрентасвир + софосбувир (n = 26) или глекапревир/пибрентасвир (n = 34) в течение 12 или 16 недель, соответственно (HCV-1 у 26, HCV-2 у 9, HCV-3 у 15, HCV-4 у 9). У 39 пациентов имелся продвинутый фиброз/компенсированный ЦП (FibroScan >9,5 кПа), 5 – перенесли трансплантацию печени, 13 – страдали ХБП 5 стадии, 43 – ранее уже получали препараты пря-

drugs3_Layout 1 20.05.18 11:16 Page 15

ТАБЛИЦА 1. Показания к назначению глекапревира/пибрентасвира на основании российской инструкции по применению препарата Мавирет®

Опыт предыдущий терапии/генотип HCV	Без цирроза печени	Компенсированный ЦП (Child-Pugh A)
Больные, ранее не получавшие лечения		
Генотипы 1-6	8 недель	12 недель
Больные, не ответившие на лечение пегилированным интерфероном-α + рибавирином (± софосбувиром) или софосбувиром + рибавирином		
Генотипы 1,2,4-6	8 недель	12 недель
Генотип 3	16 недель	16 недель

Примечание: Применение препарата не рекомендуется для повторного лечения пациентов, ранее получавших NS3-ингибиторы и/или NS5A-ингибиторы

мого противовирусного действия, в том числе софосбувир/делипасвир (17), софосбувир + даклатасвир (16), 3D-терапию (4), гразопревир/элбасвир (2), софосбувир/велпатасвир (2), софосбувир + даклатасвир + симепревир (2) [11]. Мутации, ассоциирующиеся с резистентностью, исследованы у 56 больных: полиморфизмы в регионах NS5A, NS3 и NS5B выявлены у 35, 5 и 3 из них, соответственно. Частота СВО $_4$ была известной у 21 больного и составила 90,5% (19/21). Оба случая вирусологической неэффективности были зарегистрированы у пациентов с ЦП, ранее получавших терапию препаратами прямого противовирусного действия, которым глекапревир/пибрентасвир назначали без софосбувира. Случаев преждевременного прекращения лечения из-за серьезных нежелательных явлений не было.

Таким образом, опыт применения в обычной клинической практике подтверждает высокую эффективность и хорошую безопасность глекапревира/пибрентасвира.

Заключение

Глекапревир/пибрентасвир как NS3- и NS5A-ингибиторы второго поколения в настоящее время представляют собой наиболее совершенную противовирусную терапию ХГС, в том числе у ВИЧ-инфицированных пациентов [12,13], и позволяют проводить удобное, высокоэффективное и безопасное лечение у больных без ЦП и с компенсированным ЦП, инфицированных любыми генотипами HCV (табл. 1). Глекапревир/пибрентасвир можно применять с высокой эффективностью у больных ХБП 4 и 5 стадии (в том числе на гемодиализе), а также после трансплантации печени и почки [14].

1. Zeuzem S, Foster G.R, Wang S, et al. Glecaprevir-pibrentasvir for 8 or 12 weeks in HCV genotype 1 or 3 Infection. N Engl J Med 2018;378(4):354-69.
2. Asselah T, Kowdley KV, Zadeikis N, et al. Efficacy of glecaprevir/pibrentasvir for 8 or 12 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2, 4, 5, or 6 infection without cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2018;16(3):417-26.
3. Forns X, Lee SS, Valdes J, et al. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. Lancet Infect Dis 2017;17(10):1062-8.
4. Wyles D, Poordad F, Wang S, et al. Glecaprevir/pibrentasvir for hepatitis C virus genotype 3 patients with cirrhosis and/or prior treatment experience: A partially randomized phase 3 clinical trial. Hepatology 2017, doi:10.1002/hep.29541.
5. Rockstroh J, Lacombe K, Viani RM, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in patients co-infected with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus-1: the EXPEDITION-2 Study. J Hepatol 2017;66 (Suppl.):S102-3.
6. Gane E, Lawitz E, Pugatch D, Papatheodoridis G, et al. Glecaprevir and pibrentasvir in patients with HCV and severe renal impairment. N Engl J Med 2017; 377(15):1448-55.
7. Persico M, Flisiak R, Abunimeh M, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in renally-impaired patients with chronic hepatitis C virus genotype 1–6 infection. J Hepatol 2018;68(Suppl.):S292.
8. Reau N, Kwo PY, Rhee S, et al. MAGELLAN-2: Safety and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir in liver or renal transplant adults with chronic hepatitis c genotype 1-6 infection. J Hepatol 2017;60(Suppl):A.LBO-03.
9. Berg T, Naumann U, Stoehr A, et al. First real-world data on safety and effectiveness of glecaprevir/pibrentasvir for the treatment of patients with chronic hepatitis C virus infection: Data from the German Hepatitis C-Registry. J Hepatol 2018;68 (Suppl):S37.
10. D'Ambrosio R, Pasulo L, Puoti M, et al. Real-life effectiveness and safety of glecaprevir/pibrentasvir among 723 patients with chronic hepatitis C: the NAVIGATOR-II study – interim analysis. J Hepatol 2018;68(Suppl):S65.
11. Ledinghen VD, Anne V, Jose U-B, et al. Sofosbuvir + glecaprevir/pibrentasvir in patients with difficult to treat HCV infection. Final results of the French compassionate use. J Hepatol 2018;68(Suppl):S259.
12. Aghemo A, Colombo M. Glecaprevir/pibrentasvir: the final piece in the hepatitis C virus treatment puzzle? Gastroenterology 2018, doi: 10.1053/j.gastro.2018.01.035. [Epub ahead of print].
13. Carrion AF, Martin P. Glecaprevir + pibrentasvir for treatment of hepatitis C. Expert Opin Pharmacother 2018, doi: 10.1080/14656566.2018.1444030. [Epub ahead of print].
14. Lamb YN. Glecaprevir/pibrentasvir: first global approval. Drugs 2017;77(16): 1797-804.

Glecaprevir/pibrentasvir: the final piece in the hepatitis C virus treatment puzzle

E.Z. Burnevich, E.N. Nikulkina, A.L. Filatova

Glecaprevir is an NS3 protease inhibitor that prevents the cleavage of the HCV polyprotein and inhibits viral replication. Pibrentasvir is a next-generation NS5A inhibitor that inhibits both viral replication and assembly of virions. Both drugs have pangenotypic activity against all genotypes of HCV. The article reviews the results of the clinical trials that studied the efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in patients with HCV genotypes 1, 2 and 3 infection (the most common genotypes of HCV in Russia). However, the efficacy of fixed combination was also established in patients with HCV genotype 4, 5 and 6 infection. Glecaprevir/pibrentasvir was effective in difficult to treat patients, i.e. with HIV-conifection, chronic kidney disease and after liver or kidney transplantation.

Key words. *Chronic hepatitis C, glecaprevir, pibrentasvir, treatment.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2018, 27 (3), 10-15.

papers3_Layout 1 20.05.18 11:19 Page 16

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Перспективы применения биомаркеров для диагностики внебольничной пневмонии на фоне хронической сердечной недостаточности

А.А. Бобылев[1], С.А. Рачина[2], С.Н. Авдеев[3,4], В.В. Младов[5]

[1]Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии
[2]2ФГАОУ ВО "Российский университет дружбы народов", [3]НИИ пульмонологии ФМБА России,
[4]ФГАОУ ВО "Первый МГМУ им. И.М. Сеченова" (Сеченовский университет) Минздрава России,[5]ООО "Дата МАТРИКС", Россия

Цель. Оценить значение определения сывороточных биомаркеров воспаления [С-реактивного белка (С-РБ), прокальцитонина (ПКТ), интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухолей α (ФНОα)] и кардиальной дисфункции (мозгового натрийуретического пептида (МНУП)) в алгоритме диагностики внебольничной пневмонии (ВП) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материал и методы. В проспективное наблюдательное исследование включали госпитализированных взрослых пациентов с доказанной ХСН и предварительным клиническим диагнозом ВП. Окончательная верификация ВП проводилась с помощью мультиспиральной компьютерной томографии легких, на основании результатов которой больных распределяли на две группы: 1-я — с доказанной ВП, 2 — с неподтвержденной ВП, включая пациентов с другими инфекциями дыхательных путей. У всех пациентов при поступлении определяли сывороточные концентрации биомаркеров.

Результаты. В исследование было включено 70 пациентов (по 35 в каждой группе). По большинству демографических и клинических показателей две группы не отличались. Уровни С-РБ, ПКТ и ИЛ-6 в 1-й группе были достоверно выше, чем во 2-й. По данным анализа ROC-кривых С-РБ, характеризовался отличной классифицирующей способностью как предиктор ВП у пациентов с ХСН (AUC=0,91, 95% доверительный интервал [ДИ] 0,83-0,98), а ПКТ и ИЛ-6 — очень хорошей (AUC=0,81, 95% ДИ 0,72-0,90, и AUC=0,81, 95% ДИ 0,71-0,91, соответственно). Однако низкая чувствительность определения ПКТ и ИЛ-6 при приемлемой специфичности нивелировала их диагностическую ценность. Уровень С-РБ >28,5 мг/л был признан оптимальным для диагностики ВП у пациентов с ХСН (чувствительность метода — 85,7%, специфичность — 91,4%, положительная прогностическая значимость — 90,9%, отрицательная прогностическая значимость — 86,4%).

Заключение. Определение С-РБ (с пороговым значением >28,5 мг/л) может использоваться дополнительно к рутинному алгоритму с целью оптимизации дифференциальной диагностики ВП и других инфекций дыхательных путей в сочетании с ХСН. Приемлемая эффективность других биомаркеров (ПКТ, ИЛ-6, ФНО α, МНУП) не подтвердилась.

Ключевые слова. *Сывороточные биомаркеры, воспаление, внебольничная пневмония, хроническая сердечная недостаточность, диагностика.*

Клин. фармакол. тер., 2018, 27 (3), 16-25.

Адрес: 117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61

Диагностика внебольничной пневмонии (ВП) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) сопряжена с объективными трудностями, которые связаны как с возрастными особенностями больных пожилого и старческого возраста, так и с влиянием механизмов развития недостаточности кровообращения на течение пневмонии. При этом сопутствующая ХСН зачастую маскирует клинические проявления ВП и тем самым затрудняет ее верификацию [1]. При использовании клинического алгоритма наиболее сложной задачей является дифференцирование кардиальных и респираторных причин одышки и кашля, что нередко сопровождается диагностическими ошибками [2,3]. Следует помнить, что типичные проявления недостаточности кровообращения (одышка, утомляемость, тахикардия, тахипноэ, хрипы в легких при аускультации, скопление жидкости

papers3_Layout 1 20.05.18 11:19 Page 17

в плевральной полости) могут быть обусловлены и развитием ВП [4].

Рентгенологическая диагностика пневмонии при ХСН недостаточно эффективна вследствие невысокой специфичности метода у пожилых пациентов, а также ограничений технического и методического характера, влияющих на информативность рентгенографии органов грудной клетки [5-7]. При этом картина кардиогенного застоя крови в малом круге кровообращения может "маскировать" пневмоническую инфильтрацию или способствовать гипердиагностике ВП, особенно при наличии двусторонних изменений в паренхиме легких [8].

Системный воспалительный ответ у пациентов старших возрастных групп с различными сопутствующими заболеваниями также не является надежным диагностическим критерием ВП. В частности, лейкоцитоз и сдвиг лейкоцитарной формулы влево могут быть невыраженными или отсутствовать [9,10]. Кроме того, данные показатели характеризуются значительной межиндивидуальной вариабельностью [11].

Для улучшения диагностики ВП и ХСН во многих субпопуляциях больных предлагают определять различные биомаркеры. В частности, у пациентов с ВП отмечают увеличение содержания биомаркеров воспаления, в том числе С-реактивного белка (С-РБ), прокальцитонина (ПКТ), фактора некроза опухолей α (ФНОα) и интерлейкина-6 (ИЛ-6)) [12-17], в то время как развитие и прогрессирование ХСН связано с биомаркерами кардиальной дисфункции, такими как аргинин-вазопрессин, копептин, проадреномедуллин, тропонины, предсердный и мозговой (МНУП) натрийуретические пептиды [18-23]. Параллельное определение биомаркеров различного профиля может быть полезным для дифференциальной диагностики инфекций дыхательных путей и декомпенсации ХСН [11,24,25].

Целью исследования было изучение значения сывороточных биомаркеров воспаления (С-РБ, ПКТ, ИЛ-6, ФНОα) и кардиальной дисфункции (МНУП) в диагностике ВП у пациентов с ХСН.

Материал и методы

В проспективном наблюдательном исследовании принимали участие взрослые пациенты (18 лет и старше) с ХСН II-IV функционального класса (ФК), госпитализированные в лечебно-профилактические учреждения (ЛПУ) г. Смоленска в 2013-2014 гг. с предварительным клиническим диагнозом ВП. ХСН диагностировали в соответствии с национальными рекомендациями [26]. Диагноз ВП подтверждали с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки, на основании которой пациентов распределяли на две группы: 1-я – с верифицированной ВП, 2-я – без ВП, с симптомами и признаками других инфекций дыхательных путей.

Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом Смоленской областной клинической больницы. Все больные дали письменное информированное согласие на участие в нем.

У всех больных при поступлении определяли сывороточные концентрации С-РБ, ПКТ, ИЛ-6, ФНО α и МНУП. Дальнейшее обследование, а также лечение ХСН и ВП проводились в соответствии со стандартам, принятыми в каждом ЛПУ.

Анализ С-РБ проводился в лаборатории Центра клинических исследований диагностических и лекарственных средств НИИ антимикробной химиотерапии (НИИАХ) методом фотометрической иммунотурбидиметрии на полуавтоматическом анализаторе Humalyzer 2000 (HUMAN, GmbH, Германия) с использованием диагностических наборов HUMAN (Германия). Референсные значения С-РБ составили 0-8 мг/л.

Исследование остальных биомаркеров выполнялось на базе клинико-диагностического центра г. Екатеринбурга. Уровень ПКТ определяли методом хемилюминесценции на автоматическом анализаторе mini-VIDAS (BioMerieux, Франция) с использованием диагностических наборов BioMerieux (VIDAS BRAHMS, Франция). Стандартизация исследований осуществлялась для каждого набора с применением контрольных образцов и калибровочной карты (VIDAS BRAHMS, Франция). Референсные значения биомаркера составили <0,1 нг/мл.

Сывороточные концентрации ИЛ-6 и ФНО α измеряли методом твердофазного "сэндвич" варианта иммуноферментного анализа с использованием наборов Интерлейкин-6-ИФА-Бест и альфа-ФНО-ИФА-Бест ЗАО "Вектор-Бест" (Россия) на ИФА-ридере Multiscan EX ("Thermo Lab systems", Китай). Референсные значения биомаркеров составили для ИЛ-6 – 0-10 пг/мл, для ФНОα – 0-6 пг/мл.

Анализ МНУП выполнялся методом хемилюминесценции на автоматическом анализаторе ADVIA Centaur XP (Siemens, США) с использованием диагностических наборов Siemens (закрытая система) и аттестованных контрольных материалов BIO-RAD (США). Референсные значения биомаркера составили 0-80 пг/мл для лиц в возрасте до 60 лет и 0-100 пг/мл для лиц в возрасте старше 60 лет.

Статистический анализ данных проводился с использованием свободной программной среды для статистических расчетов и графиков R v.3.3.2 (The R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). С учетом размера выборок распределение считали не соответствующим нормальному закону. Сводные статистические данные были представлены количеством единиц наблюдений, медианой и интерквартильным размахом (первым и третьим квартилями). Для сравнительного анализа применяли непараметрические методы. Для межгрупповых сравнений непрерывных переменных использовали критерий Манна-Уитни. Сводные статистические данные по категориальным переменным были представлены абсолютными и относительными частотами. Сравнение частот проводилось с использованием точного критерия Фишера. Для определения статистической значимости биомаркеров в диагностике ВП выполняли анализ на основе логистической регрессии. Оценка эффективности каждого биомаркера проводилась независимо от остальных. Таким образом, было построено пять отдельных моделей с одной переменной-предиктором в каждой. Классифицирующая способность статистически значимых биомаркеров оценивалась методом анализа ROC-кривых (Receiver Operation Characteristic curves). Для количественной интерпретации результата ROC-анализа использовался показатель AUC (area under ROC curve) – площадь под ROC-кривой (с расчетом 95% доверительного интервала (ДИ)). Все статистические исследования проводились для двусторонней гипотезы на уровне значимости 0,05 (различия считали достоверными при $p<0,05$).

Результаты

В исследование были последовательно включены 70

papers3_Layout 1 20.05.18 11:19 Page 18

ТАБЛИЦА 1. Исходная характеристика пациентов, включенных в исследование

	Группа 1 (n=35)	Группа 2 (n=35)	p
Женщины, n (%)	24 (68,6)	22 (62,9)	–
Возраст, годы	73,89±11,36	75,14±8,66	>0,05
Длительность ХСН, мес	91,54±65,97	86,46±58,01	>0,05
Количество эпизодов декомпенсации ХСН в течение последнего года	1,62±1,07	1,58±1,06	>0,05
Функциональный класс ХСН, n (%)			
II	21 (60,0)	17 (48,6)	>0,05
III	12 (34,3)	17 (48,6)	
IV	2 (5,7)	1 (2,8)	
Наличие других эпизодов ВП в течение последнего года, n (%)			
Да	6 (17,1)	9 (25,7)	>0,05
Нет	26 (74,3)	26 (74,3)	
Нет данных	3 (8,6)	0 (0)	
Стаж курения, годы	33,83±9,99	33,00±9,97	>0,05
Индекс курящего человека, пачка-годы	33,00±11,03	29,80±10,03	>0,05
Продолжительность госпитализации, сутки	12,37±4,37	11,49±5,05	>0,05
Кашель, n (%)	33 (94,3)	31 (88,6)	>0,05
Одышка, n (%)	35 (100)	35 (100)	>0,05
Температура тела, °С	37,0±0,6	36,6±0,5	0,0005
Крепитация/влажные хрипы при аускультации, n (%)	33 (94,3)	30 (85,7)	>0,05
Инфильтрация в легких, n (%)	28 (80)	32 (91)	>0,05
Плевральный выпот, n (%)	23 (65,7)	15 (42,9)	>0,05
Лейкоциты периферической крови ($\times 10^9$/л)	10,0±5,6	8,2±1,9	>0,05

пациентов в возрасте от 50 до 90 лет, в том числе 46 (65,6%) женщин, которых распределили на две группы в зависимости от наличия ВП, подтвержденной с помощью МСКТ (табл. 1). За исключением температуры тела, которая была незначительно повышена у больных с доказанной ВП, различия по всем исходным показателям оказались статистически незначимыми. У большей части пациентов 2-й группы, наряду с ИДП, присутствовали симптомы и признаки декомпенсации кровообращения.

У больных ВП отмечалось достоверное повышение уровня большинства биомаркеров воспаления по сравнении с пациентами, у которых данный диагноз не подтвердился (рис. 1). Средние концентрации С-РБ в двух группах составили 74,34±55,93 и 17,57±11,79 мг/л, соответственно (p<0,0001), ПКТ – 2,48±6,97 и 0,05±0,01 нг/мл (p<0,0001), ИЛ-6 – 94,23±97,44 и 19,57±14,83 пг/мл (p<0,0001). Сывороточные концентрации ФНОα у больных с ХСН не выходили за пределы референсного интервала и не зависели от наличия ВП:

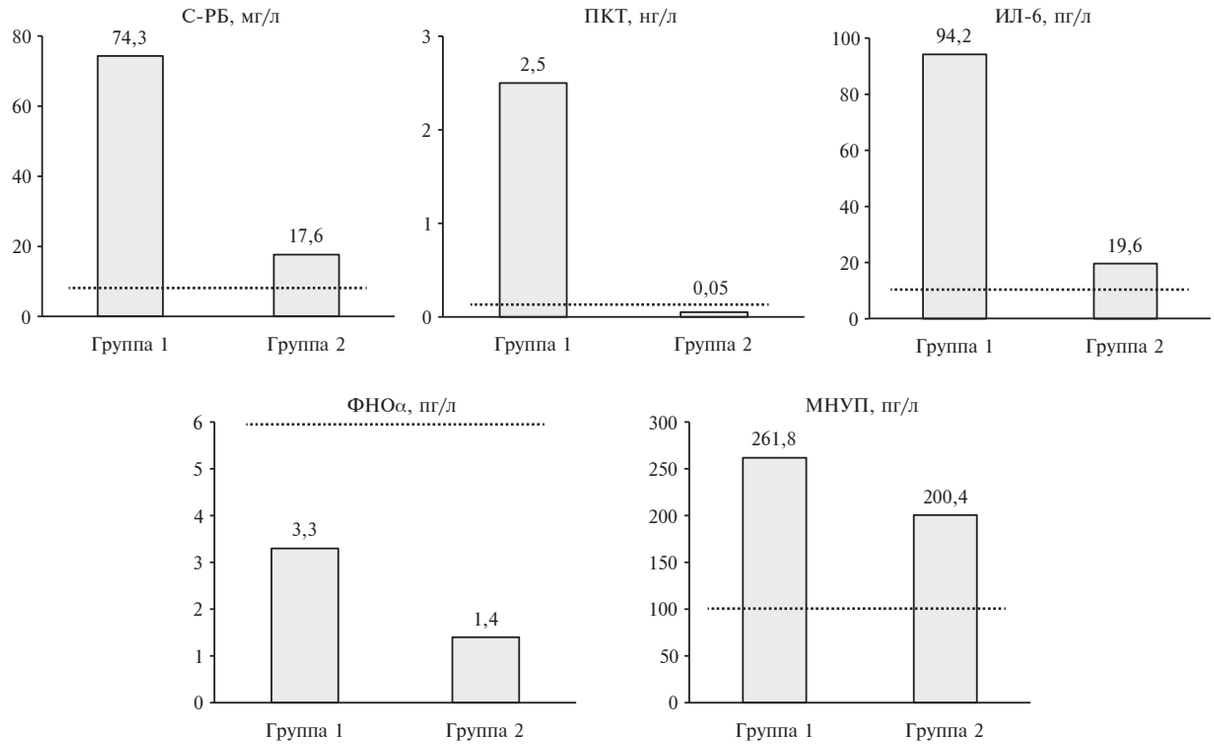


Рис. 1. Сывороточные уровни биомаркеров у пациентов двух групп. Пунктирная линия - референсные значения

papers3_Layout 1 20.05.18 11:19 Page 19

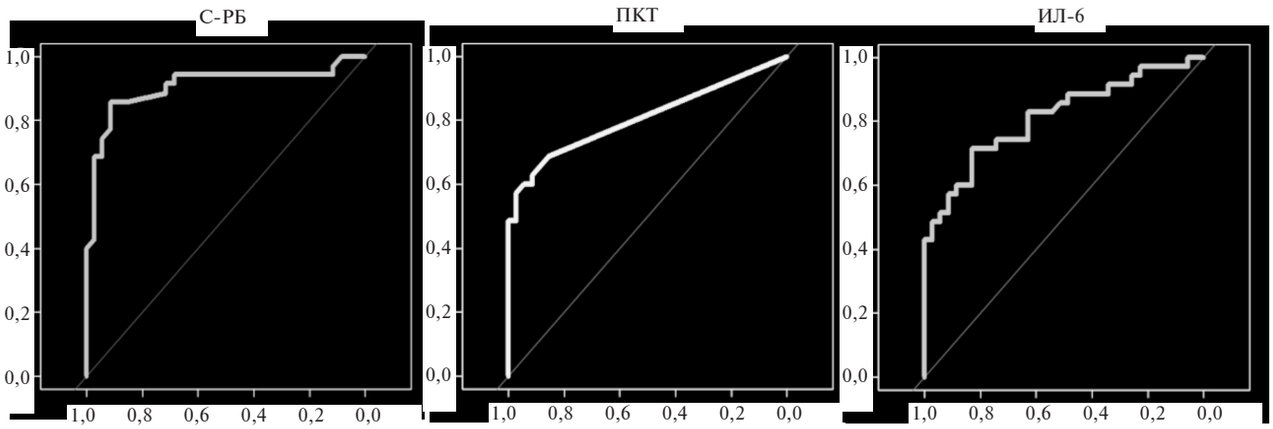


Рис. 2. Рис. 6. ROC-кривая, отражающая классифицирующую способность С-РБ, ПКТ и ИЛ-6 как предикторов ВП на фоне ХСН. По оси ординат - чувствительность, по оси абсцисс - специфичность

3,29±5,89 и 1,42±1,97 пг/мл, соответственно (p=0,122). Содержание МНУП также оказалось сопоставимым в двух группах (261,75±306,84 и 200,42±221,93 пг/мл, соответственно, p=0,593), но превышало референсные значения.

По данным регрессионного анализа с созданием пяти независимых моделей, включавших по одному предиктору, диагностическая значимость каждого биомаркера соответствовала: С-РБ – p=0,0001, ПКТ – p=0,042, ИЛ-6 – p=0,003, ФНОα – p=0,092 и МНУП – p=0,339.

На рис. 2 представлены ROC-кривые, отражающие классифицирующую способность биомаркеров, которые потенциально заслуживают дальнейшего изучения (С-РБ, ПКТ, ИЛ-6). При количественной интерпретации данного показателя по каждому рассматриваемому параметру были получены следующие результаты: для С-РБ – AUC=0,91 (95% ДИ 0,83-0,98), для ПКТ – AUC=0,81 (95% ДИ 0,72-0,90), для ИЛ-6 – AUC=0,81 (95% ДИ 0,71-0,91). Таким образом, классифицирующая способность С-РБ оценивалась как отличная (AUC≥0,90), а ПКТ и ИЛ-6 – как очень хорошая (AUC≥0,80).

Финальным этапом нашего исследования было определение оптимальных пороговых значений наиболее перспективных биомаркеров, позволяющих с достаточной степенью чувствительности и специфичности подтвердить/исключить ВП у больных с ХСН. В табл. 2

ТАБЛИЦА 2. Уровни чувствительности и специфичности для пороговых значений эффективных биомаркеров при ВП на фоне ХСН

С-РБ			ПКТ			ИЛ-6		
Ч (%)	С (%)	ПЗ (мг/л)	Ч (%)	С (%)	ПЗ (мг/л)	Ч (%)	С (%)	ПЗ (мг/л)
100	8,6	3,5	68,6	85,7	0,050	88,6	48,6	13,3
97,1	11,4	5,0	62,9	91,4	0,055	85,6	48,6	13,5
94,3	11,4	7,0	60,0	91,4	0,065	85,7	51,4	13,9
94,3	25,7	9,5	60,0	94,3	0,075	82,9	54,3	14,4
94,3	34,3	11,5	57,1	97,1	0,085	82,9	57,1	15,1
94,3	48,6	14,5	54,3	97,1	0,095	82,9	60,0	15,9
94,3	57,1	17,5	48,6	97,1	0,115	80,0	62,9	18,7
94,3	68,6	21,0	48,6	100	0,145	74,3	65,7	20,2
91,4	71,4	23,5	45,7	100	0,185	74,3	68,6	21,5
88,6	71,4	24,5	42,9	100	0,220	74,3	74,3	23,9
85,7	85,7	25,5	40,0	100	0,235	71,4	77,1	26,3
85,7	88,6	26,5	37,1	100	0,265	71,4	82,9	27,6
85,7	91,4	28,5	34,3	100	0,335	65,7	82,9	28,4
80,0	91,4	31,5	31,4	100	0,395	60,0	82,9	31,9
77,1	91,4	33,5	28,6	100	0,460	60,0	85,7	35,7
74,3	94,3	35,5	25,7	100	0,545	57,1	88,6	39,3
71,4	94,3	38,0	22,6	100	0,945	54,3	91,4	42,5
68,6	97,1	40,5	20,0	100	1,355	51,4	91,4	44,3
62,9	97,1	45,0	17,1	100	2,255	48,6	94,3	49,9
60,0	97,1	48,0	14,3	100	3,845	48,6	97,1	58,5
45,7	97,1	54,0	11,4	100	5,855	42,9	97,1	67,7
42,9	97,1	60,0	8,6	100	8,665	42,9	100	78,8
40,0	100	64,0	5,7	100	14,435	40,0	100	87,3
37,1	100	67,0	2,9	100	27,555	37,1	100	88,9

Примечание: Ч – чувствительность, С – специфичность, ПЗ – пороговое значение

papers3_Layout 1 20.05.18 11:19 Page 20

выборочно представлены сывороточные концентрации каждого предиктора с указанием соответствующих показателей эффективности метода.

Обсуждение

ВП у пожилых пациентов часто развивается на фоне ХСН, а сочетание этих заболеваний ассоциировано с более тяжелым течением каждого из них и, как правило, менее благоприятным прогнозом [27-30]. Трудности диагностики ВП у пациентов с ХСН в первую очередь обусловлены неэффективностью интерпретации типичных симптомов, которые с равной степенью вероятности могут указывать на любое из двух состояний [1,2]. Данный факт нашел подтверждение и в нашем исследовании: частота наиболее распространенных жалоб (кашель, одышка) и аускультативных феноменов (влажные хрипы, крепитация) была сопоставима в двух группах пациентов. Из рассматриваемых клинических признаков достоверные различия были получены лишь при анализе температуры тела. Однако ее повышение у пациентов с ВП было незначительным и не имело диагностической ценности.

Несмотря на информативность стандартной рентгенографии органов грудной клетки, вероятность диагностических ошибок при верификации возможной ВП у взрослых пациентов может достигать почти 30% и увеличивается с возрастом [1,5,6]. В проведенном нами исследовании частота пневмонической инфильтрации у пациентов с изолированной ХСН была сопоставимой с таковой при доказанной ВП, что соответствует данным других авторов, и, вероятно, объясняется эффектом наслоения теней при кардиогенном застое крови в малом круге кровообращения [8]. Совпадение диагноза ВП, установленного с помощью рентгенографии и МСКТ органов грудной клетки, было зарегистрировано в 44,3% случаев, расхождение – в 55,7%, причем у большинства пациентов отмечалась гипердиагностика заболевания (45,7% случаев). Представленные данные свидетельствуют о недостаточно высокой специфичности стандартной рентгенографии органов грудной клетки в диагностике ВП на фоне ХСН.

Стандартная лабораторная диагностика пневмонии, ассоциированной с недостаточностью кровообращения, также не всегда эффективна, так как выраженность системного воспалительного ответа у пожилых пациентов вариабельна [8,9,11]. Так, в нашем исследовании у больных с ВП среднее количество лейкоцитов в периферической крови не достигало 12 $\times 10^9$/л, т.е. у большинства из них системный воспалительный ответ не определялся. Аналогичные результаты были получены T. Maruyama и соавт. у пациентов старческого возраста с диагнозом ВП, подтвержденным при МСКТ [10].

В качестве дополнительного метода верификации пневмонии, особенно в случаях сомнительного или неопределенного диагноза, рядом авторов было предложено определение различных сывороточных биомаркеров. Для отдельных субпопуляций пациентов были разработаны и валидированы алгоритмы, основанные на мономерных и многомерных моделях, достоверно повышающие эффективность рутинной диагностики заболевания [2,3,8,11,24,25]. В проведенном нами исследовании в качестве потенциальных предикторов ВП у пациентов с ХСН рассматривались С-РБ, ПКТ, ИЛ-6, ФНОα и МНУП.

С-РБ относится к “эталонным” биомаркерам бактериального воспаления, гиперпродукция которого типична для пневмонии [31]. Однако его секреция может активироваться и при других заболеваниях, не ассоциированных напрямую с инфекционным процессом. В частности, некоторыми авторам было отмечено повышение уровня биомаркера у пациентов с ХСН [32-34]. Возможно, это обусловлено индукцией синтеза данного белка в печени цитокинами, сывороточные концентрации которых нарастают при кардиальной дисфункции [35].

Описанные выше закономерности подтвердились и в нашем исследовании: повышенная секреция С-РБ регистрировалась у больных как с ВП, так и с декомпенсацией ХСН без ВП. Следует, однако, отметить, что значение показателя при изолированной недостаточности кровообращения (17,57±11,79 мг/л) соответствовало диапазону средних концентраций биомаркера, полученных в данной субпопуляции больных другими авторами (1–28,5 мг/л) [34,36]. В то же время уровень С-РБ у пациентов с ВП (74,34±55,93 мг/л) не достигал “классического порога” системной бактериальной инфекции (100 мг/л) [31]. Данный феномен может объясняться дисрегуляцией медиаторов воспаления и, как следствие, нарушением синтеза биомаркера в печени у лиц старших возрастных групп. Хотя содержание С-РБ превышало референсные значения в обеих группах, тем не менее различия между ними оказались статистически достоверными, что указывает на возможные перспективы использования С-РБ для подтверждения диагноза пневмонии при сопутствующей ХСН.

Аналогичные результаты были получены и другими авторами [8,11]. Так, в ретроспективном исследовании Y.J. Lee и соавт. данный биомаркер тестировался в алгоритме дифференциальной диагностики кардиогенных (ассоциированных с декомпенсацией недостаточности кровообращения) и некардиогенных (преимущественно обусловленных ВП) причин двусторонней инфильтрации, выявленной при рентгенографии органов грудной клетки. Исходный уровень С-РБ у больных с кардиогенным застоем крови в легких составил 12 (0,4-247,4) мг/л, а у пациентов с респираторным генезом соответствующих изменений – 103 (0,2-464,9) мг/л (p=0,001) [8].

Проведенный нами регрессионный анализ подтвердил диагностическую ценность уровня С-РБ, который позволял предсказать наличие ВП у пациентов с ХСН (p=0,0001) с отличной классифицирующей способностью признака (AUC=0,91; 95% ДИ 0,83-0,98). Полученные результаты соответствовали данным, полученным другими авторами [8,11,37-41]. В большинстве представленных исследований изучаемый биомаркер

papers3_Layout 1 20.05.18 11:19 Page 21

отличался приемлемой классифицирующей способностью в алгоритме верификации пневмонии и ее дифференциальной диагностики с другими респираторными и нереспираторными заболеваниями, при этом показатель AUC в различных моделях варьировался от 0,76 до 0,97. В частности, при сопоставлении эффективности дополнительного определения С-РБ сыворотки крови и рутинной клинической оценки вероятности ВП значение AUC составляло от 0,76 (95% ДИ 0,69-0,83) до 0,90 (95% ДИ 0,87-0,93) [37,40]. При использовании биомаркера для дифференциальной диагностики пневмонии с туберкулезом легких AUC равнялась 0,86 (95% ДИ 0,78-0,94), неконтролируемым течением бронхиальной астмы – 0,96 (95% ДИ 0,93-1,00), гриппом – 0,97 [39]. Наконец, в двух исследованиях классифицирующая способность уровня С-РБ при верификации ВП и декомпенсации ХСН соответствовала показателю AUC=0,91 и AUC=0,92, что полностью подтверждало результаты нашего исследования [8,11].

ПКТ, в отличие от С-РБ, является более специфичным биомаркером, ассоциированным с развитием острой генерализованной бактериальной инфекции. Гиперпродукция его наблюдается уже через два часа от момента инициации процесса воспаления [42,43]. Однако сывороточные концентрации ПКТ при ВП, по данным разных авторов, находились в диапазоне от 0,2 (0,02-0,78) нг/мл до 4,8±14,54 нг/мл, но, как правило, не достигали 1 нг/мл [39,44-48]. Таким образом, средний уровень ПКТ в нашем исследовании у пациентов с ВП (2,48±6,97 нг/мл) следует рассматривать как существенно повышенный для данного заболевания. В то же время изучаемый показатель характеризовался выраженной межиндивидуальной вариабельностью. Сывороточные концентрации ПКТ достигали порога высокого риска системной инфекции (≥2 нг/мл) менее чем в 20% случаев. Данный факт может быть обусловлен особенностями изучаемой субпопуляции, в основном, включавшей больных с нетяжелым течением ВП (>90%).

Результаты определения уровня ПКТ при ХСН также различались в разных исследованиях. В некоторых из них у пациентов с тяжелой систолической дисфункцией левого желудочка было зафиксировано повышение этого показателя от 0,13 (0,05-0,22) до 1,3 (0,89-1,8) нг/мл, однако в большинстве исследований сывороточные концентрации биомаркера соответствовали референсному диапазону [2,24,49-51]. В нашей работе у 97% (34/35) больных с без ВП данный показатель не выходил за пределы нормальных значений, что, возможно, объясняется преобладанием в изучаемой выборке пациентов с невыраженной систолической дисфункцией левого желудочка, а также пациентов с изолированной диастолической дисфункцией левого желудочка.

Достоверность различий сывороточных концентраций ПКТ у больных с подтвержденной ВП и инфекциями дыхательных путей в нашем исследовании не вызывает сомнений. В то же время, результаты определения биомаркера у пациентов с инфекциями дыхательных путей и недостаточностью кровообращения, представленные другими авторами, не столь однозначны. Так, в исследовании A. Maisel и соавт. уровни ПКТ составили (без указания статистической значимости) 0,18 (0,05-0,2) нг/мл у пациентов с ВП без ХСН, 0,09 (0,06-0,16) нг/мл у пациентов с ХСН без ВП и 0,14 (0,09-0,26) нг/мл у пациентов с сочетанием ВП и ХСН [2]. W. Wang и соавт. были получены несколько иные результаты: сывороточные концентрации биомаркера в аналогичных подгруппах составили (без указания статистической значимости) 0,28 (0,06-0,49) нг/мл у пациентов с бактериальной инфекцией дыхательных путей без ХСН, 0,13 (0,05-0,22) нг/мл у пациентов с изолированной ХСН и 0,45 (0,12-2,59) нг/мл у больных с бактериальной инфекцией дыхательных путей на фоне ХСН [25].

Регрессионный анализ продемонстрировал высокую эффективность содержания ПКТ для диагностики ВП у пациентов с сопутствующей ХСН и очень хорошую классифицирующую способность переменной: AUC= 0,81, 95% ДИ 0,72-0,90, p=0,042. Однако по данным других авторов, ценность ПКТ как предиктора ВП в различных субпопуляциях больных, в целом, оказалось достаточно вариабельной [2,25,38-40,52]. В частности, в одном исследовании дополнительное определение биомаркера по сравнению с клинической моделью существенно повысило ее эффективность (AUC=0,79, 95% ДИ 0,75-0,83 и AUC=0,88, 95% ДИ 0,85-0,91, p<0,001), а в другом – практически не изменило (AUC=0,70, 95% ДИ 0,65-0,75, и AUC=0,71, 95% ДИ 0,67-0,76, p>0,05) [40,52]. При дифференциальной диагностике ВП с другими респираторными заболеваниями (туберкулез легких, неконтролируемая бронхиальная астма) классифицирующая способность ПКТ характеризовалась AUC=0,88 (95% ДИ 0,79-0,95) и AUC=0,93 (95% ДИ 0,88-0,98), соответственно [38,39]. Показатели оценки данного биомаркера в качестве предиктора инфекции дыхательных путей/ВП в субпопуляции пациентов с недостаточностью кровообращения варьировались от AUC=0,72 до AUC>0,8, однако в целом были сопоставимыми с результатами нашего анализа [2,25].

ИЛ-6 считается классическим провоспалительным цитокином, сывороточные концентрации которого увеличиваются при многих инфекционных и неинфекционных заболеваниях [53]. В большинстве исследований было продемонстрировано повышение его уровня при ВП, однако полученные результаты оказались чрезвычайно вариабельными, что вероятно, связано с различиями в дизайне исследований. По данным разных авторов, среднее содержание биомаркера в сыворотке крови составляло от 48 до 3569 пг/мл, но в неоднородных субпопуляциях больных пневмонией, как правило, не превышало 300 пг/мл [24,54]. Таким образом, полученный в нашем исследовании уровень ИЛ-6 (94,23± 97,44 пг/мл) соответствовал представленному в литературе диапазону концентраций. Однако превышающее среднюю величину стандартное отклонение показателя свидетельствует о выраженной его вариабельности, что

papers3_Layout 1 20.05.18 11:19 Page 22

может ограничивать диагностическую ценность данного биомаркера.

Гиперпродукция цитокинов, в том числе ИЛ-6, лежит в основе одной из теорий прогрессирования недостаточности кровообращения [55]. Однако концентрации биомаркера в различных субпопуляциях больных ХСН существенно отличались: от нормальных (2,38±2,38 пг/мл) до многократно повышенных [51 (9-219) пг/мл] [56,57]. Тем не менее, в большинстве исследований данный показатель увеличивался незначительно, достигая лишь 10-15 пг/мл при обычном референсном диапазоне 0-10 пг/мл [58-59]. Уровень ИЛ-6, полученный нами у пациентов без ВП, несколько превышал указанный интервал (19,57±14,83 пг/мл). Учитывая преобладание в изученной выборке больных с невыраженной систолической дисфункцией левого желудочка, степень которой прямо пропорциональна секреции биомаркера, представленные результаты могут быть связаны с влиянием на интерлейкиновый профиль других, не ассоциированных с пневмонией инфекций дыхательных путей [60].

В нашем исследовании уровень ИЛ-6 был достоверно выше у пациентов с ВП, что может указывать на определенные перспективы его использования в алгоритме дифференциальной диагностики. Аналогичная тенденция была выявлена в исследовании T. Mueller и соавт.: сывороточные концентрации биомаркера при ВП без ХСН составили 48 (7-245) пг/мл, при ХСН без ВП – 4,6 (2-15) пг/мл, при сочетании ВП и ХСН – 43 (10-1088) пг/мл [24]. В упомянутой выше работе W. Wang и соавт. были зарегистрированы следующие уровни ИЛ-6: 21,3±15,1 пг/мл при бактериальной инфекции дыхательных путей без ХСН, 7,3±3,5 пг/мл при изолированной ХСН и 19,4±11,9 пг/мл при бактериальной инфекции дыхательных путей на фоне ХСН (статистическая достоверность различий авторами не указана) [25].

Диагностическая эффективность ИЛ-6 в алгоритме верификации ВП у пациентов с сопутствующей ХСН определена методом анализа на основе логистической регрессии (p=0,003). При этом классифицирующая способность биомаркера, рассчитанная по площади под ROC-кривой, оценивалась как очень хорошая (AUC= 0,81, 95% ДИ 0,71-0,91). К сожалению, аналогичных по дизайну исследований, позволяющих охарактеризовать и сравнить прикладное значение ИЛ-6 для диагностики пневмонии (в том числе, дифференциальной) в каких-либо субпопуляциях больных, в доступной литературе нами не найдено.

ФНОα, как и ИЛ-6, относится к многофункциональным цитокинам с провоспалительной активностью. Уровень ФНОα может повышаться при многих патологических состояниях [61]. Анализ исследований, предполагавших определение данного биомаркера в различных группах больных ВП, продемонстрировал его выраженную вариабельность. Сывороточные концентрации ФНОα, по данным отдельных авторов, варьировались от близких к физиологическим [7,6 (5,8-14,4) пг/мл] до существенно повышенных (56,1±80,44 пг/мл) [62,63]. В нашем исследовании уровень биомаркера у пациентов с ВП и сопутствующей ХСН не достигал верхней границы референсного интервала (6 пг/мл) и составил 3,29±5,89 пг/мл, отличаясь значительной вариабельностью. Возможно, столь низкая активность секреции ФНО α обусловлена нетяжелым течением пневмонии у подавляющего большинства больных, о чем уже упоминалось ранее. Подтверждением данной гипотезы может служить положительная корреляционная зависимость между индексом интегральной шкалы тяжести состояния пациента с ВП и сывороточной концентрацией данного цитокина, полученная A.J. Puren и соавт. (r=0,626, p<0,0002) [64].

Результаты оценки ФНО α при ХСН, несмотря на известные доказательства его роли в прогрессировании кардиальной дисфункции, также оказались противоречивыми [65,66]. Так, частота выявления нормального и повышенного уровня биомаркера в представленных исследованиях оказалось сопоставимой, при этом его содержание в сыворотке крови больных с недостаточностью кровообращения, по данным отдельных авторов, составляло от 1,3±0,3 до 29,6±0,6 пг/мл [60,67]. Средняя концентрация ФНОα у пациентов с декомпенсацией ХСН без ВП в нашей работе находилась в пределах указанного интервала и составляла 1,42±1,97 пг/мл. Данный показатель соответствовал референсным значениям биомаркера и, так же как в группе сравнения, характеризовался существенной межиндивидуальной вариабельностью. Низкое содержание ФНОα может объясняться особенностями рассматриваемой выборки, включавшей пациентов с нетяжелой систолической дисфункцией левого желудочка, степень выраженности которой, по данным некоторых авторов, прямо пропорциональна изменению профиля секреции цитокина [68,69].

Содержание ФНОα в сыворотке крови больных с ВП и без нее достоверно не отличалось (p=0,122). Следует отметить, что соответствие обеих величин референсному диапазону *a priori* исключает возможность использования данного биомаркера в диагностике (в том числе, дифференциальной) рассматриваемых заболеваний, так как его секреция может быть сопоставимой с таковой у здоровых людей. Учитывая изложенное выше, закономерными оказались и результаты регрессионного анализа, которые также подтвердили неэффективность ФНОα в алгоритме верификации пневмонии у пациентов с ХСН (p=0,092).

МНУП – биомаркер, гиперсекреция которого в той или иной степени отмечается при развитии и прогрессировании недостаточности кровообращения. Случаи повышения его сывороточных концентраций при других заболеваниях в литературе описаны, однако, как правило, все равно ассоциированы с поражением сердца и сосудов (тромбоэмболия легочной артерии, легочная гипертония, алкогольная кардиомиопатия) [70]. Тем не менее, в различных субпопуляциях больных ВП средние уровни МНУП варьировались от 26±14,57 до

papers3_Layout 1 20.05.18 11:19 Page 23

273±360 пг/мл. В то же время дизайн исследований, в которых была выявлена гиперсекреция биомаркера, не предполагал исключение из выборки пациентов с сопутствующей ХСН, чем, вероятно, и обусловлены полученные данные [24,71-73]. Сывороточная концентрация МНУП у пациентов с пневмонией в нашем исследовании соответствовала диапазону значений, представленных другими авторами, и составила 261,75±306,84 пг/мл. Данный факт следует считать вполне закономерным, учитывая основной критерий включения больных в две группы.

Содержание МНУП при недостаточности кровообращения в других исследованиях находилось в широком диапазоне: от 140,5±125,1 до 1394±934 пг/мл [50,71]. Столь значительная вариабельность связана с неоднородностью популяций пациентов, включая различия тяжести кардиальной дисфункции, доли пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка и изолированной диастолической дисфункцией левого желудочка, степени компенсации заболевания, влиянием на секрецию биомаркера некоторых дополнительных факторов (возраст, пол, скорость клубочковой фильтрации) [58,69,70,74,75]. По данным нашего исследования, средняя концентрация МНУП у пациентов с ХСН без ВП составила 200,42±221,93 пг/мл. Относительно невысокий уровень биомаркера (как и в группе сравнения), скорее всего, был обусловлен неоднородностью выборки пациентов с разными типами кардиальной дисфункции, а также преобладанием случаев нетяжелой систолической дисфункции левого желудочка.

Отсутствие статистически значимых различий исходного содержания МНУП в сыворотке крови в обеих группах пациентов с ХСН (p=0,593) указывало на бесперспективность его дополнительного определения в алгоритме диагностики ВП у этой категории больных. Аналогичные результаты были получены и при анализе диагностической способности биомаркера на основе логистической регрессии (p=0,339). Данный факт является вполне объяснимым, так как в доступной литературе сведения о возможности прямого воздействия механизмов развития пневмонии на секрецию МНУП не представлены. С другой стороны, сопоставимые уровни биомаркера в двух группах больных ХСН могут также свидетельствовать об отсутствии существенного влияния нетяжелой ВП на степень декомпенсации недостаточности кровообращения, что является крайне важным в клиническом и прогностическом аспектах.

На заключительном этапе анализа трех биомаркеров, потенциально перспективных для дополнительного включения в алгоритм верификации ВП на фоне ХСН, диагностическая ценность двух из них (ПКТ и ИЛ-6) была расценена как недостаточная. Оба биомаркера отличались выраженной межиндивидуальной вариабельностью показателей. При повышении специфичности определения ПКТ и ИЛ-6 отмечалось значимое снижение их чувствительности, что недопустимо для данной категории больных. Подобное несоответствие не позволило подобрать приемлемые пороговые значения сывороточных концентраций данных биомаркеров.

Таким образом, наиболее эффективным предиктором ВП при сопутствующей ХСН, можно считать С-РБ, определение которого, по сравнению с другими показателями, является наиболее валидированным и доступным в рутинной клинической практике. Финальный этап исследования предполагал выбор порогового значения биомаркера, позволяющего с оптимальным соотношением чувствительности и специфичности дифференцировать пневмонию и другие инфекции дыхательных путей.

В доступной литературе представлено достаточно данных о результатах изучения С-РБ в данном аспекте. Рядом авторов для диагностики ВП были предложены различные пороговые уровни определения биомаркера в мономерных и многомерных моделях с вариабельными показателями итоговой эффективности [12,38-41,52,76-78]. Минимальная концентрация С-РБ ≥20 мг/л, позволяющая с чувствительностью 73% и специфичностью 65% дифференцировать пневмонию и другие инфекции дыхательных путей, была предложена A. Holm и соавт. [76]. Несколько более высокие пороговые значения биомаркера (>30 мг/л и >33 мг/л; чувствительность метода – 83%, специфичность – 44%) при включении его в клиническую модель диагностики были получены S.F. van Vugt и соавт. и J. Almirall и соавт. [12,52]. Уровень С-РБ 40 мг/л, предложенный для верификации ВП в двух независимых проспективных исследованиях, характеризовался несопоставимыми показателями эффективности (≥40 мг/л с чувствительностью 70% и специфичностью 90% vs >40 мг/л с чувствительностью 89% и специфичностью 52%) [40,41]. Сывороточная концентрация биомаркера >48 мг/л позволяла дифференцировать пневмонию с обострением ХОБЛ и неконтролируемой бронхиальной астмой (чувствительность – 91%, специфичность – 93%) [38]. Пороговое значение 50 мг/л было наиболее распространенным, однако варьировалось по соотношению чувствительности и специфичности в разных исследованиях: 87%/65% (клиническая модель без учета результатов рентгенологической диагностики ВП), 94%/72% (модель, позволяющая снизить частоту необоснованной антибиотикотерапии при инфекциях дыхательных путей), 74%/96% (дифференциальная диагностика ВП и других инфекций дыхательных путей), 50%/89% (дифференциальная диагностика туберкулеза легких и ВП). Данными авторами были предложены также более высокие пороговые значения С-РБ (100-200 мг/л), позволяющие с различной чувствительностью и специфичностью подтвердить или исключить пневмонию [39-41,77,78].

Необходимо подчеркнуть, что, несмотря на различия в дизайне и характеристиках рассматриваемых популяций пациентов, многие из указанных пороговых значений С-РБ не могут считаться достаточно эффективными для верификации ВП как острого инфекционного заболевания с возможным неблагоприятным

papers3_Layout 1 20.05.18 11:19 Page 24

исходом. При проведении анализа диагностической ценности биомаркеров в нашем исследовании, в первую очередь, учитывалось соотношение чувствительности и специфичности, которые должны быть максимально высокими для предложенного уровня переменной-предиктора. С учетом изложенного выше, оптимальным, по нашему мнению, является пороговое значение С-РБ >28,5 мг/л, которое позволяет с чувствительностью 85,7% и специфичностью 91,4% подтвердить ВП у пациентов с сопутствующей ХСН (положительная прогностическая значимость – 90,9%, отрицательная прогностическая значимость – 86,4%). Следует, однако, отметить, что предложенный уровень биомаркера представляется относительно низким по сравнению с полученными другими авторами. Данный факт, вероятно, обусловлен исходно невысокой средней концентрацией белка у больных с пневмонией и не лимитирует его предикторные возможности.

Заключение

Исходные сывороточные концентрации С-РБ, ПКТ, ИЛ-6 у больных ВП и ХСН достоверно выше, чем у пациентов с другими инфекциями дыхательных путей, что свидетельствует об их потенциальной ценности для дифференциальной диагностики данных заболеваний. Определение ФНОα для диагностики ВП у пациентов с ХСН не имеет практического значения. Развитие ВП у пациентов с ХСН существенно не влияет на секрецию МНУП и, вероятно, на степень декомпенсации недостаточности кровообращения. По данным регрессионного анализа наиболее эффективным из изученных биомаркеров может считаться С-РБ, пороговое значение которого >28,5 мг/л позволяет подтвердить ВП у пациентов с сопутствующей ХСН с чувствительностью 85,7% и специфичностью 91,4%. Определение С-РБ может использоваться дополнительно к рутинному алгоритму с целью оптимизации дифференциальной диагностики ВП и других инфекций дыхательных путей в сочетании с ХСН, в том числе при наличии симптомов и признаков декомпенсации кровообращения.

1. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. и др. Внеболь ничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Клин микробиол антимикроб химиотер 2006;8(4):54-86.
2. Maisel A, Neath SX, Landsberg J, et al. Use of procalcitonin for the diagnosis of pneumonia in patients presenting with a chief complaint of dyspnoea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. Eur J Heart Fail 2012; 14(3):278-86.
3. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, et al. Use of B-type natriuretic peptide in evaluation and management of acute dyspnea. N Engl J Med 2004;350:647-54.
4. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. Eur Heart J 2008;29:2388-442.
5. Kanwar M, Brar N, Khatib R, et al. Misdiagnosis of community-acquired pneumonia and inappropriate utilization of antibiotics: side effects of the 4-h antibiotic administration rule. Chest 2007;131(6):1865-9.
6. Basi SK, Marrie TJ, Huang JQ, et al. Patients admitted to hospital with suspected pneumonia and normal chest radiography. epidemiology, microbiology and outcomes. Am J Med 2004;117(5):305-11.
7. Loeb MB, Carusone SB, Marrie TJ, et al. Interobserver reliability of radiologists' interpretations of mobile chest radiographs for nursing home-acquired pneumonia. J Am Med Dir Assoc 2006;7(7):416-9.
8. Lee YJ, Lee J, Park YS, et al. Predictors of cardiogenic and non-cardiogenic causes in cases with bilateral chest infiltrates. Tuberc Respir Dis (Seoul) 2013; 74(1):15-22.
9. Zalacain R, Torres A, Celis R, et al. Community-acquired pneumonia in the elderly: Spanish multicentre study. Eur Respir J 2003;21(2):294-302.
10. Maruyama T, Gabazza EC, Morser J, et al. Community-acquired pneumonia and nursing home-acquired pneumonia in the very elderly patients. Respir Med 2010;104(4):584-92.
11. Joffe E, Justo D, Mashav N, et al. C-reactive protein to distinguish pneumonia from acute decompensated heart failure. Clin Biochem 2009;42(16-17):1628-34.
12. Almirall J, Bolíbar I, Toran P, et al. Community-acquired pneumonia Maresme Study Group. Contribution of C-reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia. Chest 2004;125(4):1335-42.
13. Menéndez R, Sahuquillo-Arce JM, Reyes S, et al. Cytokine activation patterns and biomarkers are influenced by microorganisms in community-acquired pneumonia. Chest 2012;141(6):1537-45.
14. Kolditz M, Halank M, Schulte-Hubbert B, et al. Adrenal function is related to prognosis in moderate community-acquired pneumonia. Eur Respir J 2010;36(3): 615-21.
15. Ramírez P, Ferrer M, Marti V, et al. Inflammatory biomarkers and prediction for intensive care unit admission in severe community-acquired pneumonia. Crit Care Med 2011;39(10):2211-7.
16. Christ-Crain M, Opal SM. Clinical review: The role of biomarkers in the diagnosis and management of community-acquired pneumonia. Crit Care 2010;14:203.
17. El Solh A, Pineda L, Bouquin P, et al. Determinants of short and long term functional recovery after hospitalization for community-acquired pneumonia in the elderly: role of inflammatory markers. BMC Geriatrics 2006;6:12.
18. Beltrami M, Palazzuoli A, Ruocco G, et al. The predictive value of plasma biomarkers in discharged heart failure patients: the role of plasma BNP. Minerva Cardioangiol 2016;64(2):147-56.
19. Alehagen U, Dahlstrom U, Rehfeld JF, et al. Association of copeptin and N-terminal proBNP concentrations with risk of cardiovascular death in older patients with symptoms of heart failure. JAMA 2011;305(20):2088-95.
20. Klip IT, Voors AA, Anker SD, et al. Prognostic value of mid-regional pro-adrenomedullin in patients with heart failure after an acute myocardial infarction. Heart 2011;97(11):892-8.
21. Balling L, Gustafsson F. Copeptin in heart failure. Adv Clin Chem 2016;73:29-64.
22. Xue Y, Taub P, Iqbal N, et al. Mid-region pro-adrenomedullin adds predictive value to clinical predictors and Framingham risk score for long-term mortality in stable outpatients with heart failure. Eur J Heart Fail 2013;15(12):1343-9.
23. Gravning J, Askevold ET, Nymo SH, et al. Prognostic effect of high-sensitive troponin T assessment in elderly patients with chronic heart failure: results from the CORONA trial. Circ Heart Fail 2014;7(1):96-103.
24. Mueller T, Leitner I, Egger M, et al. Association of the biomarkers soluble ST2, galectin-3 and growth-differentiation factor-15 with heart failure and other non-cardiac diseases. Clin Chim Acta 2015;445:155-60.
25. Wang W, Zhang X, Ge N, et al Procalcitonin testing for diagnosis and short-term prognosis in bacterial infection complicated by congestive heart failure: a multicenter analysis of 4,698 cases. Crit Care 2014;18(1):R4.
26. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Журнал Сердечная Недостаточность 2013;14(7):379-472.
27. Dai S, Walsh P, Wielgosz A, et al. Comorbidities and mortality associated with hospitalized heart failure in Canada. Can J Cardiol 2012;28(1):74-9.
28. Xiao K, Su LX, Han BC, et al. Analysis of the severity and prognosis assessment of aged patients with community-acquired pneumonia: a retrospective study. J Thorac Dis 2013;5(5):626-33.
29. Ishiguro T, Takayanagi N, Yamaguchi S, et al. Etiology and factors contributing to the severity and mortality of community-acquired pneumonia. Intern Med 2013;52(3):317-24.
30. Liu L. Changes in cardiovascular hospitalization and comorbidity of heart failure in the United States: findings from the National Hospital Discharge Surveys 1980-2006. Int J Cardiol 2011;149(1):39-45.
31. Вельков В.В. С-реактивный белок – структура, функция, методы определения, клиническая значимость. Лаб медицина 2006;8:1-7.
32. Xu Y, Lin H, Zhou Y, et al. Ceruloplasmin and the extent of heart failure in ischemic and nonischemic cardiomyopathy patients. Mediators Inflamm 2013; 2013:348145.
33. De Gennaro L, Brunetti ND, Montrone D, et al. Inflammatory activation and carbohydrate antigen-125 levels in subjects with atrial fibrillation. Eur J Clin Invest 2012;42(4):371-5.
34. Moon J, Kang SM, Cho IJ, et al. Clinical and echocardiographic findings of newly diagnosed acute decompensated heart failure in elderly patients. Yonsei Med J 2011;52(1):33-8.
35. Brown JS. Community-acquired pneumonia. Clin Med 2012;12(6):538-43.
36. Matsubara J, Sugiyama S, Nozaki T, et al. Pentraxin 3 is a new inflammatory marker correlated with left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with normal ejection fraction. J Am Coll Cardiol 2011;57(7):861-9.
37. Steurer J, Held U, Spaar A, et al. A decision aid to rule out pneumonia and reduce unnecessary prescriptions of antibiotics inprimary care patients with cough and fever. BMC Med 2011;9(56) doi: 10.1186/1741-7015-9-56.
38. Bafadhel M, Clark TW, Reid C, et al. Procalcitonin and C-reactive protein in hospitalized adult patients with community-acquired pneumonia or exacerbation of asthma or COPD. Chest 2011;139(6):1410-8.
39. Kang YA, Kwon SY, Yoon H, et al. Role of C-reactive protein and procalcitonin in differentiation of tuberculosis from bacterial community acquired pneumonia. Korean J Intern Med 2009;24(4):337-42.
40. Müller B, Harbarth S, Stolz D, et al. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. BMC Infect Dis 2007;7:10.
41. Flanders SA, Stein J, Shochat G, et al. Performance of a bedside C-reactive protein test in the diagnosis of community-acquired pneumonia in adults with acute cough Am J Med 2004;116(8):529-35.
42. Reinhart K, Karzai W, Meisner M. Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection. Intensive Care Med 2000;26(9):1193-200.

papers3_Layout 1 20.05.18 11:19 Page 25

43. Foushee J, Hope NH, Grace EE. Applying biomarkers to clinical practice: a guide for utilizing procalcitonin assays. J Antimicrob Chemother 2012;67(11):2560-9.
44. Kim JH, Seo JW, Mok JH, et al. Usefulness of plasma procalcitonin to predict severity in elderly patients with community-acquired pneumonia. Tuberc Respir Dis (Seoul) 2013;74(5):207-14.
45. Krüger S, Ewig S, Papassotiriou J, et al. Inflammatory parameters predict etiologic patterns but do not allow for individual prediction of etiology in patients with CAP – Results from the German competence network CAPNETZ. Respir Res 2009;10:65.
46. Claessens Y, Mathevon T, Kierzek G, et al. Accuracy of C-reactive protein, procalcitonin, and mid-regional pro-atrial natriuretic peptide to guide site of care of community-acquired pneumonia. Intensive Care Med 2010;36(5):799-809.
47. Horie M, Ugajin M, Suzuki M, et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in community-acquired pneumonia. Am J Med Sci 2012;343(1):30-5.
48. Lacoma A, Bas A, Tudela P, et al. Correlation of inflammatory and cardiovascular biomarkers with pneumonia severity scores. Enferm Infecc Microbiol Clin 2014;32(3):140-6.
49. Kafkas N, Venetsanou K, Patsilinakos S, et al. Procalcitonin in acute myocardial infarction. Acute Card Care 2008;10(1):30-6.
50. Wang Y, Zhou Y, Meng L, et al. Inflammatory mediators in Chinese patients with congestive heart failure. J Clin Pharmacol 2009;49(5):591-9.
51. Niebauer J, Volk HD, Kem M, et al. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. Lancet 1999;353(9167):1838-42.
52. van Vugt SF, Broekhuizen BD, Lammens C, et al. Use of serum C reactive protein and procalcitonin concentrations in addition to symptoms and signs to predict pneumonia in patients presenting to primary care with acute cough: diagnostic study. BMJ 2013;346:f2450.
53. Derosa G, Maffioli P, Simental-Mendia LE, et al. Effect of curcumin on circulating interleukin-6 concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Pharmacol Res 2016;111:394-404.
54. Calbo E, Alsina M, Rodr íguez-Carballeira M, et al. The impact of time on the systemic inflammatory response in pneumococcal pneumonia. Eur Respir J 2010; 35(3):614-8.
55. Blum A, Miller H. Role of cytokines in heart failure. Am Heart J 1998;135(2): 181-6.
56. Kinugawa T, Kato M, Yamamoto K, et al. Proinflammatory cytokine activation is linked to apoptotic mediator, soluble Fas level in patients with chronic heart failure. Int Heart J 2012;53(3):182-6.
57. Stanciu AE, Vatasescu RG, Stanciu MM, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with chronic heart failure is associated with anti-inflammatory and anti-remodeling effects. Clin Biochem 2013;46(3):230-4.
58. Matsumoto M, Tsujino T, Lee-Kawabata M, et al. Serum interleukin-6 and C-reactive protein are markedly elevated in acute decompensated heart failure patients with left ventricular systolic dysfunction. Cytokine 2010;49(3):264-8.
59. Johansson P, Lesman-Leegte I, Svensson E, et al. Depressive symptoms and inflammation in patients hospitalized for heart failure. Am Heart J 2011;161(6): 1053-9.
60. Peschel T, Schönauer M, Thiele H, et al. Invasive assessment of bacterial endotoxin and inflammatory cytokines in patients with acute heart failure. Eur J Heart Fail 2003;5(5):609-14.
61. Mannel DN, Echtenacher B. TNF in the inflammatory response. Chem Immunol 2000;74:141-61.
62. Köktürk N, Kanbay A, Bukan N, et al. The value of serum procalcitonin in differential diagnosis of pulmonary embolism and community-acquired pneumonia. Clin Appl Thromb Hemost 2011;17(5):519-25.
63. Bacci MR, Leme RC, Zing NP, et al. IL-6 and TNF-α serum levels are associated with early death in community-acquired pneumonia patients. Braz J Med Biol Res 2015;48(5):427-32.
64. Puren AJ, Feldman C, Savage N, et al. Patterns of cytokine expression in community-acquired pneumonia. Chest 1995;107(5):1342-9.
65. von Haehling S, Schefold JC, Lainscak M, et al. Inflammatory biomarkers in heart failure revisited: much more than innocent bystanders. Heart Fail Clin 2009;5(4):549-60.
66. Lecour S, James RW. When are pro-inflammatory cytokines SAFE in heart failure? Eur Heart J 2011;32(6):680-5.
67. Fink AM, Gonzalez RC, Lisowski T, et al. Fatigue, inflammation, and projected mortality in heart failure. J Card Fail 2012;18(9):711-6.
68. Niethammer M, Sieber M, von Haehling S, et al. Inflammatory pathways in patients with heart failure and preserved ejection fraction. Int J Cardiol 2008; 129(1):111-7.
69. Boffa GM, Zaninotto M, Sartor R, et al. Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha as biochemical markers of heart failure: a head-to-head clinical comparison with B-type natriuretic peptide. J Cardiovasc Med (Hagerstown) 2009;10:758-64.
70. Попова К.А., Авдеев С.Н. Значение натрийуретических пептидов в диагностике сердечной недостаточности и других заболеваний. Пульмонология 2006;4:106-11.
71. Parab R, Vasudevan A, Brensilver J, et al. Utility of brain natriuritic peptide as a diagnostic tool for congestive heart failure in the elderly. Crit Pathw Cardiol 2005;4(3):140-4.
72. An JD, Zhang YP, Zhou JH. Levels of serum brain natriuretic peptide in children with congestive heart failure or with severe pneumonia. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi 2006;8(3):201-4.
73. Leli C. Utility of brain natriuretic peptide as prognostic marker in community-acquired pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease exacerbation patients presenting to the emergency department. Infez Med 2011;19(4):235-40.
74. de Denus S, Lavoie J, Ducharme A, et al. Differences in biomarkers in patients with heart failure with a reduced vs a preserved left ventricular ejection fraction. Can J Cardiol 2012;28(1):62-68.
75. Базаева Е.В., Мясников Р.П., Метельская В.А., Бойцов С.А. Диагности чес - кая значимость биологических маркеров при хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Журнал Сердечная Недостаточность 2015;16(1):43-51.
76. Holm A, Pedersen SS, Nexoe J, et al. Procalcitonin versus C-reactive protein for predicting pneumonia in adults with lower respiratory tract infection in primary care. Br J Gen Pract 2007;57(540):555-60.
77. Stolz D, Christ-Crain M, Gencay MM, et al. Diagnostic value of signs, symptoms and laboratory values in lower respiratory tract infection. Swiss Med Wkly 2006;136(27-28):434-40.
78. Melbye H, Straume B, Aasebo U, et al. The diagnosis of adult pneumonia in general practice. The diagnostic value of history, physical examination and some blood tests. Scand J Prim Health Care 1988;6(2):111-7.

Serum biomarkers for predicting of community-acquired pneumonia in patients with chronic heart failure

A.A. Bobylev, S.A. Ratchina, S.N. Avdeev, V.V. Malov

Aim. To assess the value of serum C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor α (TNFα), brain natriuretic peptide (BNP) for diagnosis of community-acquired pneumonia (CAP) in patients with chronic heart failure (CHF).

Material and methods. We conducted prospective observational study in adult patients with confirmed CHF who were hospitalized with suspected CAP. The diagnosis of CAP was verified by chest computed tomography. Patients were distributed into group 1 (with confirmed CAP) and group 2 (without CAP but with other respiratory tract infections). Serum biomarkers were measured in all patients at admission.

Results. Seventy eligible subjects were enrolled in our study (35 patients with verified CAP and 35 patients without CAP). Demographic and baseline clinical characteristics were comparable in the two groups. In group 1, serum CRP, PCT and IL-6 levels were significantly higher than in group 2. ROC-analysis demonstrated excellent efficacy to predict CAP in CHF for CRP (AUC=0,91, 95% CI 0,83-0,98) and good efficacy for PCT (AUC=0,81, 95% CI 0,72-0,90) and IL-6 (AUC=0,81, 95% CI 0,71-0,91). However, sensitivity of PCT and IL-6 was low. CRP level of >28,5 mg/L, which had a sensitivity of 85,7% and a specificity of 91,4%, was considered as optimal threshold to verify CAP in concomitant CHF (positive predictive value of 90,9% and negative predictive value of 86,4%).

Conclusion. Serum CRP level (with cutoff >28,5 mg/L) can be useful for differential diagnosis of CAP and other respiratory tract infections in patients with CHF, while diagnostic value of PCT, IL-6, TNFα and BNP was not confirmed.

Key words. *Serum biomarkers, inflammation, community-acquired pneumonia, chronic heart failure, diagnosis.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2018, 27 (3), 16-25.

papers3_Layout 1 20.05.18 11:31 Page 26

Сравнительная оценка влияния инфликсимаба и ритуксимаба на доклинические структурно-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы при ревматоидном артрите

А.Ю. Евенко, О.И. Фролова

ФГБОУ ВО "Тюменский государственный медицинский университет" Минздрава России

Цель. Сравнить влияние терапии инфликсимабом и ритуксимабом на сердечно-сосудистый риск у больных ревматоидным артритом.

Материал и методы. В исследование были включены 95 пациентов (средний возраст 42,74±7,23) с достоверным диагнозом РА развернутая стадия (6,1±2,9 лет) активного течения (DAS28 6,09±1,14) без сопутствующих заболеваний. Всем пациентам проводилась терапия инфликсимабом (n=32) или ритуксимабом (n=63). Исходно и через 1 год после начала лечения определяли структурно-функциональные параметры общих сонных артерий и сердца с помощью ультразвукового метода. Через 5 лет у 39 пациентов, продолжавших лечение генно-инженерных биологическими препаратами (ГИБП), оценивали частоту сердечно-сосудистых событий.

Результаты. Исходно диастолическую дисфункцию левого желудочка 1 типа (замедленную релаксацию) наблюдали у 75 (78,9%) пациентов. В течение 1 года улучшение по крайней мере одного признака диастолической дисфункции наблюдалось у 10 (31,2%) пациентов группы инфликсимаба и 19 (30,2%) больных группы ритуксимаба. Исходно толщина комплекса интима-медиа (КИМ) общей сонной артерии была увеличена у 75 (78,9%) пациентов, а индекс жесткости – у 17 (17,9%). Терапия инфликсимабом в течение года не привела к статистически значимым изменениям этих показателей, в то время как при лечении ритуксимабом толщина КИМ правой общей сонной артерии снизилась на 8,9% ($p<0,01$), левой – на 16,7% ($p<0,01$), индекс жесткости общей сонной артерии – на 6,4% ($p<0,05$). Через 5 лет частота сердечно-сосудистых событий в группе ритуксимаба была недостоверно ниже, чем в группе инфликсимаба (13% и 25%, соответственно).

Заключение. Терапия инфликсимабом и в большей степени ритуксимабом оказывает положительное влияние на сердечно-сосудистый риск.

Ключевые слова. *Ревматоидный артрит, инфликсимаб, ритуксимаб, сердечно-сосудистый риск.*

Клин. фармакол. тер., 2018, 27 (3), 26-29.

Адрес: 625023 Тюмень, ул. Одесская, 54, Тюменский государственный медицинский университет

Ревматоидный артрит (РА) является самым распространенным аутоиммунным заболеванием человека, характеризуется непрерывным прогрессированием, сопровождается существенным экономическим ущербом и социальными последствиями, а также высокой преждевременной смертностью [1-4]. По данным популяционных исследований, частота развития сердечно-сосудистых осложнений у больных РА в 2-4 раза выше, чем в общей популяции, что нельзя объяснить наличием только традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [5-8]. Наличие и длительность системного воспаления при РА сказываются на состоянии сердечно-сосудистой системы в целом и на ее отдельных структурно-функциональных показателях [9]. Исследования в этом направлении интересны и с позиции возможной обратимости начальных признаков сосудистого ремоделирования и изменений внутрисердечной гемодинамики под действием патогенетической терапии РА, в том числе генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). Управление риском сердечно-сосудистых событий может способствовать снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Целью исследования было сравнение влияния терапии инфликсимабом или ритуксимабом на сердечно-сосудистый риск у больных РА.

Материал и методы

В рандомизированное открытое исследование в параллельных группах включали пациентов с достоверным диагнозом активного РА, установленным в соответствии с критериями ACR, 1987 г. и ACR/EULAR, 2010 г., у которых была неэффективной терапия базисными противовоспалительными препаратами, включая метотрексат, в адекватных дозах в течение более 3 мес [10,11]. Критериями исключения были сердечно-сосудистые заболевания, в том числе артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, нарушения мозгового кровообращения и др., а также сахарный диабет, заболевания почек (уровень креатинина в крови выше 110 мкмоль/л) и печени (уровни АСТ, АЛТ, билирубина, в 3 и более раза превышающие нормальные значения), ожирение (индекс массы тела более 30 кг/м ^{2}), инфекции, беременность, злокачественные новообразования, применение глюкокортикоидов в дозах более 7,5 мг/сут в пересчете на преднизолон. Всем

papers3_Layout 1 20.05.18 11:31 Page 27

пациентам проводили терапию оригинальными ГИБП, в том числе ингибитором фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) инфликсимабом или моноклональными антителами к В-лимфоцитам ритуксимабом в стандартных дозах. Рандомизация проводилась стратификационным методом с учетом данных ультразвуковой допплерографии общих сонных артерий и эхокардиографии, включая отклонения толщины комплекса интима-медиа (КИМ) и индекса жесткости общей сонной артерии, показателей диастолической функции левого желудочка и морфологических параметров сердца от референсных значений.

Исходно и через 1 год проводили ультразвуковую допплерографию общих сонных артерий и эхокардиографию. Через 5 лет у пациентов, оставшихся под наблюдением, оценивали частоту сердечно-сосудистых событий.

Ультразвуковую допплерографию сонных артерий проводили с помощью аппарата Acuson X/10, оснащенного линейным датчиком 7,5 МГц, в М- и В-режимах. В М-режиме измеряли диаметр просвета общей сонной артерии в систолу и диастолу, а в В-режиме – толщину КИМ общей сонной артерии в соответствии со стандартным протоколом, предложенным экспертами ВНОК для оценки субклинического атеросклероза сонных артерий. Критерием утолщения КИМ считали значения более 0,9 и менее 1,3 мм. Локальное утолщение КИМ до 1,3 мм и более расценивали как атеросклеротическую бляшку. Для оценки локальной ригидности сосудистой стенки рассчитывали индекс жесткости общей сонной артерии по формуле: индекс жесткости (ИЖ) = log(САД/ДАД)/(ΔД/Д) (усл. ед.), где Д – диаметр общей сонной артерии в диастолу; ΔД – разница диаметров общей сонной артерии в систолу и диастолу; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД. В качестве референсных значений были взяты верхние допустимые значения по рекомендациям программы Ангио Скан-01.

Эхокардиографию проводили по стандартной методике на приборе GE Logic 400 (США) в М- и В- режимах. Диастолическое наполнение левого желудочка изучали с помощью допплерэхографии в импульсном режиме из верхушечной четырехкамерной позиции. Массу миокарда левого желудочка определяли по формуле R. Devereux.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием статистического пакета программы “STATISTICA” (версия 6.0). Различия между всеми исследуемыми показателями и переменными считали статистически значимы при $p<0,05$. Значимость различий непрерывных величин устанавливали при помощи непарного двухвыборочного t-критерия Стьюдента при нормальном распределении переменных. Для оценки динамических изменений внутри групп для количественных признаков применяли непараметрический критерий Вилкоксона для парных величин, для качественных бинарных признаков – критерий МакНемара χ^2.

Результаты

В рандомизированное открытое исследование в параллельных группах были включены 95 пациентов в возрасте от 21 до 50 лет (42,74±7,23, медиана 44,50) с достоверным диагнозом РА активного течения (среднее значение DAS28 6,09±1,14). Среди обследованных преобладали женщины – 77,9% (74/95). Длительность РА составила 6,1±2,9 лет. Степень активности по DAS28 была высокой у 79 (83,2%) пациентов и умеренной у 16 (16,8%). Ревматоидный фактор выявили у 74 (77,9%) больных, антитела к цитруллинированному пептиду – у 72 (75,8%). Лечение инфликсимабом проводили у 32 больных, ритуксимабом – у 63.

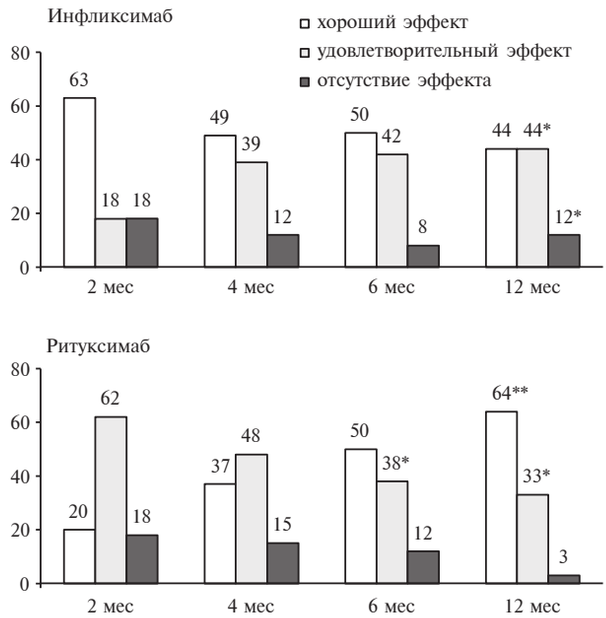


Рис. 1. Эффективность (%) инфликсимаба и ритуксимаба у больных РА в различные сроки после начала лечения.
* $p<0,05$; ** $p<0,001$ по сравнению с периодом через 2 месяца

Через 1 год инфликсимаб и ритуксимаб по эффективности достоверно не отличались ($p>0,05$). Через 1 год хороший и удовлетворительный ответ на лечение инфликсимабом был достигнут у 28 (88%) пациентов, ремиссия РА (DAS28<2,6) – у 5 (15%) (рис. 1). Доля пациентов с хорошим эффектом статистически значимо ($p<0,05$) уменьшилась через 1 год на 19%, однако доля пациентов с удовлетворительным эффектом достоверно увеличилась ($p<0,05$) до 44% (14/32). В группе ритуксимаба хороший и удовлетворительный ответ через 1 год были отмечен у 61 (97%) пациентов, ремиссия (DAS28<2,6) – у 17 (27%). Доля пациентов, достигших хорошего ответа, в течение года продолжала увеличиваться ($p<0,001$).

Увеличение толщины межжелудочковой перегородки и/или задней стенки левого желудочка (>0,9 см для женщин и >1,0 см для мужчин) при эхокардиографии исходно выявили у 36 (37,8%) из 95 пациентов, а повышение индекса массы миокарда левого желудочка (>95 г/см^2 для женщин и >115 г/см^2 для мужчин) – у 28 (29,4%). Через 1 год после начала терапии инфликсимабом или ритуксимабом эти показатели, как и фракция выброса левого желудочка, достоверно не изменились.

Исходно диастолическую дисфункцию левого желудочка 1 типа (замедленную релаксацию), характеризовавшуюся уменьшением максимальной скорости кровотока раннего диастолического наполнения левого желудочка (V_{max} Peak E ЛЖ) менее 0,53 м/с, увеличением максимальной скорости кровотока во время систолы левого предсердия (V_{max} Peak A ЛЖ) более 0,70 м/с,

papers3_Layout 1 20.05.18 11:31 Page 28

ТАБЛИЦА 1. Динамика функциональных эхокардиографических показателей через 1 год после начала лечения у больных РА

Показатель	Инфликсимаб		Ритуксимаб	
	Исходно	1 год	Исходно	1 год
Фракция выброса ЛЖ, %	66,44±4,69	64,95±3,84	66,44±4,52	65,98±6,8
V_{max} Peak E ЛЖ, м/с	0,62±0,11	0,69±0,13*	0,65±0,10	0,77±0,10*
V_{max} Peak A ЛЖ, м/с	0,61±0,11	0,59±0,07	0,62±0,09	0,54±0,09
E/A	1,05±0,32	1,23±0,27*	1,08±0,29	1,42±0,29**
IVRT, мс	100,72±7,85	97,42±6,75	100,95±7,78	92,95±7,78*
DT, мс	218,72±9,93	205,87±9,63**	221,05±11,17	204,14±9,35**

Примечание: V_{max} Peak E - максимальная скорость кровотока раннего диастолического наполнения левого желудочка, V_{max} Peak A - максимальная скорость кровотока во время систолы левого предсердия, E/A - отношение скорости кровотока раннего диастолического наполнения левого желудочка к скорости кровотока во время систолы левого предсердия, IVRT - время изоволюметрического расслабления левого желудочка, DT - время замедления кровотока раннего диастолического наполнения левого желудочка. Фракцию выброса ЛЖ рассчитывали по Simpson. *p<0,05; **p<0,01 по сравнению с исходными данными

ТАБЛИЦА 2. Динамика структурно-функциональных показателей общей сонной артерии через 1 год после начала лечения у больных РА

Показатель	Инфликсимаб		Ритуксимаб	
	Исходно	1 год	Исходно	1 год
КИМ справа, мм	0,88±0,22	0,83±0,26	0,92±0,27	0,82±0,31**
КИМ слева, мм	0,94±0,22	0,80±0,20	0,96±0,37	0,80±0,31**
Индекс жесткости, усл. ед.	7,72±2,12	7,98±3,12	7,69±2,14	7,20±0,84*

Примечание: *p<0,05; **p<0,01 по сравнению с исходными данными

уменьшением отношения E/A<1 у лиц моложе 60 лет, увеличением времени замедления кровотока раннего диастолического наполнения (DT) более 220 мс, удлинением времени изоволюметрического расслабления левого желудочка (IVRT) более 100 мс, наблюдали у 75 (78,9%) пациентов. В течение 1 года улучшение по крайней мере одного признака диастолической дисфункции наблюдалось (p<0,05) у 10 (31,2%) пациентов группы инфликсимаба и 19 (30,2%) больных группы ритуксимаба (табл. 1).

Исходно толщина КИМ общей сонной артерии была увеличена у 75 (78,9%) пациентов, а индекс жесткости (референсные значения в возрасте 21-40 лет – 7,92 у.е., в возрасте 41-54 лет – 9,67 у.е.) – у 17 (17,9%). Терапия инфликсимабом в течение года не привела к статистически значимым изменениям этих показателей, в то время как при лечении ритуксимабом толщина КИМ правой общей сонной артерии снизилась на 8,9% (p<0,01), левой – на 16,7% (p<0,01), индекс жесткости общей сонной артерии – на 6,4% (p<0,05) (табл. 2).

На разных сроках наблюдения 56 (58%) из 95 пациентов прекратили терапию ГИБП. Причинами отмены инфликсимаба и ритуксимаба были вторичная неэффективность у 18 и 3 пациентов, соответственно, нежелательные явления у 6 и 2. Двадцать семь пациентов из группы ритуксимаба были исключены из исследования по причине значимого нарушения схемы лечения по немедицинским или не установленным причинам. Через 5 лет лечение инфликсимабом продолжали 8 пациентов, ритуксимабом – 31. Сердечно-сосудистые события (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертония, хроническая сердечная недостаточность) в двух группах были зарегистрированы у 2 (25%) и 4 (13%) пациентов, соответственно (отношение шансов 2,25). Разница оказалась недостоверной из-за недостаточной выборки.

Обсуждение

Сравнительный анализ результатов терапии через 1 и 5 лет показал наличие определенных различий между инфликсимабом и ритуксимабом в скорости наступления и стойкости противовоспалительного эффекта, а также влиянии на отдельные параметры сердечно-сосудистой системы. Точные механизмы действия ингибиторов ФНО-α и моноклональных антител к В-лимфоцитам на структурно-функциональные параметры артерий и сердца в настоящее время не установлены. Известные аспекты фармакокинетики и фармакодинамики данных препаратов не дают основания говорить о прямом воздействии инфликсимаба и ритуксимаба на сердечно-сосудистую систему. В качестве теоретического обоснования кардиопротективного эффекта ГИБП может быть воспалительная модель атерогенеза, которая поддерживается большинством исследователей. Оба препарата снижают степень активности воспалительной реакции при РА. При этом инфликсимаб оказывает селективное действие только на один цитокин – ФНО-α. Хотя препарат быстро связывается с ФНО-α, образует с ним устойчивое соединение, подавляет функциональную активность и предотвращает дальнейшие иммунологические реакции, потенцируемые ФНО-α, основные продуценты данного цитокина – моноциты и макрофаги остаются активными, что приводит к дальнейшему росту продукции различных молекул воспалительной реакции, в первую очередь ФНО-α, при снижении концентрации инфликсимаба в крови.

В то же время, ритуксимаб, специфически связыва-

papers3_Layout 1 20.05.18 11:31 Page 29

ясь с CD20, оказывает прямое угнетающее действие на пул зрелых В-лимфоцитарных клеток и в конечном итоге блокирует В-лимфоцитарный синтез всех провоспалительных цитокинов. В нашем исследовании оба препарата вызывали улучшение диастолической функции левого желудочка у больных РА, однако ритуксимаб по сравнению с инфликсимабом оказывал более выраженное действие на состояние сосудов, в частности в большей степени снижал толщину КИМ и индекс жесткости общей сонной артерии. Через 5 лет была также выявлена тенденция к снижению частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов в группе ритуксимаба по сравнению с инфликсимабом. Полученные данные обосновывают продолжение исследований с целью изучения механизмов влияния раз личных ГИБП на сосудистую стенку и риск сердечно-сосудистых исходов [12,13].

Заключение

Терапия инфликсимабом и ритуксимабом, оказывая положительное влияние на воспалительный процесс у больных РА с доклиническими структурно-функциональными изменениями сердечно-сосудистой системы, дает опосредованный кардиопротективный эффект в виде снижения признаков диастолической дисфункции левого желудочка и улучшения состояния сосудистой стенки. Более выраженным действием на сердечно-сосудистую систему обладает ритуксимаб.

1. Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2013-2014 гг. Научно-практическая ревматология 2014; 2:120-4.
2. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит: проблемы и значение персонифицированной медицины. Терапевтический архив 2012;5:5-9.
3. Никитина Н.М., Ребров А.П., Нам И.Ф., Афанасьев И.А. Особенности лече ния больных ревматоидным артритом на современном этапе. Дневник Казанской медицинской школы 2013;1:27-32.
4. Никитина Н.М. и др. Особенности коморбидности у больных ревматоидным артритом в разные годы наблюдения. Современная ревматология 2015;1:39-43.
5. Мясоедова Е.Е. Роль традиционных факторов риска, хронического аутоиммунного воспаления и фармакотерапии в развитии кардиоваскулярных нарушений при ревматоидном артрите. Вестник Ивановской медицинской академии 2013;18(1):57-64.
6. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, et al. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. Ann Rheum Dis 2012;71(9):1524-9.
7. Nurmohamed MT, Heslinga M, Kitas GD. Cardiovascular comorbidity in rheumatic diseases. Nat Rev Rheumatol 2015;11(12):693–704.
8. Young A, Kodun G, Batley M, et al. Mortality in rheumatoid arthritis. Increased in the early course of disease, in ischemic heart disease and pulmonary fibrosis. Rheumatology (Oxford) 2007;46(2):350-7.
9. Евенко А.Ю., Фролова О.И., Курмангулов А.А., Медведева И.В. Структурно-функциональное состояние общих сонных артерий при ревматоидном артрите без кардиоваскулярной патологии. Современные проблемы науки и образования 2017;6:61.
10. Каратеев Д.Е., Олюнин Ю.А., Лучихина Е.Л. Новые классификационные критерии ревматоидного артрита ACR/EULAR 2010 – шаг вперед к ранней диагностики. Научно-практическая ревматология 2011;1:10–5.
11. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ревматоидного артрита. Москва, 2013 г. [Электронный ресурс] http://rheumatolog.ru/sites/default/files/Pdf/clinrec/revmatoidnyy_artrit.pdf.
12. Bili A, Tang X, Pranesh S, et al. Tumor necrosis factor alfa inhibitor use and decreased risk for incident coronary events in rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2014;66(3):355-63.
13. Novikova DS, Popkova TV, Lukina GV, et al. The effects of rituximab on lipids, arterial stiffness, and carotid intima-media thickness in rheumatoid arthritis. J Korean Med Sci 2016;31:202-7.

Comparative effects of infliximab and rituximab on preclinical structural and functional changes of cardiovascular system in rheumatoid arthritis

A.Y. Evenko, O.I. Frolova

Aim. To evaluate the effect of infliximab and rituximab on cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis.

Material and methods. We recruited 95 patients (mean age 42,74±7,23 years) with a definite established RA (duration of disease – 6.1±2.9 years; DAS28 – 6.09 ± 1.14) without comorbid pathology. All patients were treated with infliximab (n=32) or rituximab (n=63). At baseline and after 1 year of treatment, the structural and functional parameters of the common carotid arteries and heart were studied using ultrasound method. At 5 years, we studied the occurrence of cardiovascular events in 39 patients who continued treatment with biologic agents.

Results. At baseline, 75 (78.9%) patients presented with diastolic dysfunction of left ventricle. One-year treatment with infliximab or rituximab resulted in improvement of at least one parameter of diastolic function in 10 (31.2%) and 19 (30.2%) patients, respectively. The thickness of the intima media complex of the common carotid artery was initially increased in 75 (78.9%) patients, while the stiffness index was high in 17 (17.9%) patients. Treatment with infliximab was not associated with any changes of these parameters. However, rituximab induced a decrease in the thickness of the intima media complex of the right common carotid artery by 8.9% ($p<0.01$) and of the left common carotid artery by 16.7% ($p<0.01$). Stiffness index in the rituximab group has decreased by 6.4% ($p<0.05$). At 5 years, the incidence of cardiovascular events with infliximab was numerically higher than with rituximab (25% and 13%, respectively).

Conclusion. Therapy with infliximab and particularly rituximab has a positive effect on cardiovascular risk.

Key words. *Rheumatoid arthritis, infliximab, rituximab, cardiovascular risk.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2018, 27 (3), 26-29.

papers3_Layout 1 20.05.18 11:31 Page 30

Chlamydophila pneumoniae у больных коронарным атеросклерозом. Контаминация клеток или заражение организма?

В.Н. Хирманов[1], А.В. Тарасов[1], Л.Б. Куляшова[2], А.Л. Позняк[3], В.Ю. Кравцов[4]

[1]ФГБУ "Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова" МЧС России,
[2]ФБУН "Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Л. Пастера",
[3]ФГБОУ ВО "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова" МЗ РФ,
[4]ФГКВОУ ВПО "Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова" МО РФ

Цель. Оценить локальную и системную инфицированность бактерией *Chlamydophila pneumoniae* (Cpn) у больных коронарным атеросклерозом.

Материал и методы. Обследованы 63 больных (основная группа) ишемической болезнью сердца (ИБС) и 35 сопоставимых по полу и возрасту (в среднем 63 года) пациентов без каких-либо клинических проявлений атеросклероза (контрольная группа). Внутриклеточные включения Cpn визуализировали методом непрямой иммунофлюоресценции (НПИФ) в клетках дыхательных путей, крови, а у больных ИБС также и в клетках эндотелия коронарных артерий, которые получали при ангиопластике. Методом иммуноферментного анализа (ИФА) оценивали серологические признаки данной инфекции.

Результаты. Включения Cpn у больных основной и контрольной групп были обнаружены в клетках дыхательных путей в 52% (33/63) и 31% (11/35) случаев (p=0,045), соответственно, в крови – в 65% (41/63) и 62% (21/34) случаев (p=0,75), в клетках эндотелия коронарных артерий – у 51% (32/63) больных основной группы. Концентрация IgG к Cpn в двух группах составила 146,5 (54; 240) и 97 (29,5; 154,5) усл. ед./мл (p=0,046), IgA – 40 (18; 75) и 14 (0; 60) усл. ед./мл (p=0,027), соответственно.

Заключение. Cpn-инфекция часто встречается как у больных коронарным атеросклерозом, так и сопоставимых по полу и возрасту людей без признаков коронарного атеросклероза. Возможность прижизненного обнаружения включений Cpn в эндотелиоцитах из очагов поражения коронарных артерий позволила охарактеризовать Cpn-инфекцию у больных ишемической болезнью сердца как хроническую генерализованную.

Ключевые слова. *Атеросклероз, эндотелиоциты, Chlamydophila pneumoniae.*

Клин. фармакол. тер., 2018, 27 (3), 30-34.

Адрес: Санкт-Петербург, 197345, ул. Оптиков, д. 54

Руководствуясь общепринятой концепцией развития атеросклероза, врачам нередко бывает трудно или невозможно судить о том, почему возникло это заболевание у данного пациента, если традиционные факторы сердечно-сосудистого риска у него отсутствуют или слабо выражены. Недоумение может вызывать и волнообразное течение болезни. Чем вызвана ее первая вспышка в форме внезапного появления симптомов, иногда со стороны сразу нескольких артериальных бассейнов? Почему в определенный момент времени течение атеросклероза вдруг становится галопирующим (даже в условиях тщательной стандартной профилактики), хотя прежде оно было вполне ровным и спокойным? Наконец, почему повреждение обычно бывает локальным, хотя большинство факторов риска действуют системно? Это, например, можно отнести к сосудистому воспалению, активно изучаемому в последние годы в клинических условиях, в основном как системное явление, впервые же описанному Рудольфом Вирховым как локальное явление – в атеромах, *post mortem*.

Внимание в настоящей работе было сфокусировано на прижизненном изучении при коронарном атеросклерозе альтернативного фактора риска данного заболевания, а именно инфекции, вызванной бактерией *Chlamydophila pneumoniae* (Cpn). Этот возбудитель наряду с другими бактериями (*Porphyromonas gingivalis* и *Helicobacter pylori*) и вирусами (гриппа А, гепатита С, иммунодефицита человека, цитомегаловирусом и др.) аргументированно рассматривается в ряду факторов риска атеросклероза [1,2].

Целью исследования было оценить локальную и системную (генерализованную) инфицированность Cpn больных коронарным атеросклерозом, чтобы лучше понять целесообразность диагностики и лечения этой инфекции. Для этого у больных ишемической болезнью сердца определяли частоту обнаружения Cpn в клетках верхних дыхательных путей, крови, клетках эндотелия

papers3_Layout 1 20.05.18 11:31 Page 31

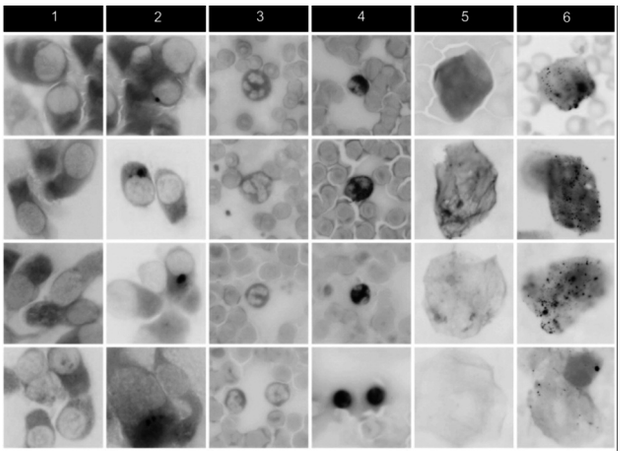


Рис. 1. Визуализация хламидофильных включений методом непрямой иммунофлюоресценции с применением первых моноклональных антител к бактерии *Chlamydophila pneumoniae*, вторых антител, меченных ФИТЦ. Столбцы: клетки цилиндрического эпителия слизистых носовых ходов, не содержащие (столбец 1) и содержащие хламидофильные ключения (столбец 2); лейкоциты венозной крови, не содержащие (столбец 3) и содержащие хламидофильные включения (столбец 4); эндотелиоциты коронарных артерий, не содержащие (столбец 5) и содержащие хламидофильные включения (столбец 6). Люминесцентная микроскопия. Увеличение объектива ×100.

коронарных артерий, а также изучали индивидуальный гуморальный иммунный ответ на инфицирование.

Материал и методы

В исследование включали пациентов с ишемической болезнью сердца, которым по общепринятым показаниям выполняли коронарографию и баллонную ангиопластику коронарных артерий. Критерием исключения были острые респираторные инфекции и обострения хронических заболеваний дыхательных путей в течение предшествующего месяца. Основное значение придавали выявлению *in vivo* хламидофильных включений в эндотелиоцитах коронарных артерий, пораженных атеросклерозом. Эти клетки получали методом внутрисосудистой баллонной биопсии, описанным нами ранее и запатентованным [3,4]. Кроме того, оценивали частоту обнаружения хламидофильных включений в клетках верхних дыхательных путей – входных воротах инфекции, а также в лейкоцитах крови – одного из показателей течения генерализованного (системного) инфекционного процесса, вызванного Cpn. Дополнительно оценивали серологические признаки инфекции.

Хламидофильные включения визуализировали в препаратах клеток методом непрямой иммунофлюоресценции (НПИФ), используя первые видоспецифические моноклональные антитела (sc-57665) к бактерии Cpn, вторые антитела (sc-2010), меченные флуоресцеинизотиоцианатом (ФИТЦ) производства компании Santa Cruz Biotechnology (США). Результат считали положительным, если в препарате (не менее 15-20 клеток) в 5-7 клетках на темно-зеленом фоне цитоплазмы определялись яркие светло-зеленые хламидофильные включения.

Гуморальный иммунный ответ больных на инфицирование оценивали по концентрациям в крови специфических IgA и IgG к Cpn. Их определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА), используя тест-систему производства фирмы Medac (Германия). Подготовка исследуемого материала, техника постановки, учет результатов соответствовали инструкции по применению тест-системы. Кроме названных специальных параметров, учитывали показатели рутинного клинического анализа крови.

Медико-статистическую обработку результатов выполняли в программах STATISTICA 10 фирмы StatSoft Inc. (США). Характер распределения количественных признаков анализировали при помощи критерия Шапиро-Уилка. Признаки, имевшие приближенно нормальное распределение, описывали в формате численных значений M (s), где M – среднее значение, s – среднее квадратическое отклонение. Признаки с ненормальным распределением описывали в формате Me (LQ; UQ), где Me – медиана, LQ – 25-й процентиль, UQ – 75-й процентиль. При сравнении изуча емых показателей двух независимых групп использовали t-критерий Стьюдента (в случаях, если оба сравниваемых показателя имели признаки нормального распределения), U-критерий Манна-Уитни (в случаях, если один или оба из сравниваемых показателей не имели признаков нормального распределения). Качественные признаки представляли, указывая проценты и абсолютные значения, например, 51% (32/63). Сравнение групп по качественному признаку выполняли, используя критерий χ^2 по Пирсону..

Результаты

Обследовано 98 пациентов. Основную группу составили 63 больных ишемической болезнью сердца, в том числе стабильной (на фоне стандартного лечения) стенокардией напряжения 2-3 функциональных классов (n=9), прогрессирующей стенокардией (n=25), острым инфарктом миокарда (n=29). По общепринятым показаниям им была выполнена коронарография и баллонная ангиопластика коронарных артерий. Контрольную группу составили больные (n=35) гипертонической болезнью или варикозной болезнью вен нижних конечностей без каких-либо клинических проявлений атеросклероза и без необходимости в коронарографии (табл. 1). Возраст больных был от 34 до 88 лет, в среднем – 63 года.

Основная и контрольная группы существенно не различались по возрасту и половому составу. Традиционные факторы риска атеросклероза, такие как курение, ожирение и дислипидемия, встречались одинаково часто в двух группах. В основной группе значительно чаще отмечались сахарный диабет 2 типа,

ТАБЛИЦА 1. Характеристика двух групп пациентов

	Основная группа (n=63)	Контрольная группа (n=35)	p
Возраст, лет	65 (56; 74)	59 (55; 66)	0,20
Мужчины/женщины	36/27	16/19	0,28
Курильщики, n (%)	20 (32)	7 (20)	0,31
Ожирение, n (%)	25 (42)	11 (38)	0,74
Сахарный диабет, n (%)	23 (37)	4 (11)	0,01
Глюкоза крови, ммоль/л	6,4 (5,5; 7,5)	5,6 (5,2; 6,5)	0,10
Общ. холестерин, ммоль/л	4,9 (4,4; 5,8)	5,9 (1,6)	0,03
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	3,0 (2,6; 4,2)	4,0 (1,4)	0,20
Гипертония, n (%)	62 (98)	25 (71)	0,0002
Хроническая болезнь почек, n (%)	30/60 (50)	21/30 (70)	0,07

papers3_Layout 1 20.05.18 11:31 Page 32

ТАБЛИЦА 2. Лабораторные признаки инфекции, вызванной *Chlamydophila pneumoniae*, у больных коронарным атеросклерозом и в контрольной группе

	Основная группа	Контрольная группа	p
Хламидофильные включения, % (n/N)			
эпителиоциты слизистой оболочки носовых ходов	52 (33/63)	31 (11/35)	0,045*
лейкоциты крови	65 (41/63)	62 (21/34)	0,75*
эндотелиоциты коронарных артерий, пораженных атеросклерозом	51 (32/63)	-	-
IgG в крови, усл. ед./мл	146,5 (54; 240)	97 (29,5; 154,5)	0,046**
IgA в крови, усл. ед./мл	40 (18; 75)	14 (0; 60)	0,027**
Диагностически значимые концентрации IgG в крови, % (n/N)	87 (47/54)	75 (18/24)	0,32
Диагностически значимые концентрации IgA в крови, % (n/N)	57 (31/54)	46 (11/24)	0,34
Количество лейкоцитов в крови, $\times 10^9$/л	7,9 (6,8; 10,2)	6,7 (1,7)	0,0005**

Примечание: *критерий χ^2 Пирсона, ** U-критерий Манна–Уитни. В контрольной группе внутрисосудистая биопсия не выполнялась

артериальная гипертония и гипертрофия левого желудочка (по данным эхокардиографии).

При использовании метода НПИФ в эндотелиоцитах коронарных артерий в зоне их критического повреждения, подвергнутого баллонной катетерной реконструкции, у 51% (32/63) больных основной группы выявлены единичные или множественные хламидофильные включения (рис. 1). С такой же частотой включения Cpn отмечены у больных этой группы в эпителиоцитах слизистой оболочки носа, причем значительно чаще, чем в контрольной группе. В лейкоцитах периферической крови хламидофильные включения встречались одинаково часто в основной и контрольной группах (табл. 2). Хламидофильные включения в трех типах клеток (эндотелиоцитах, эпителиоцитах и лейкоцитах) имели либо форму точек, либо форму округлых фигур (элементарные или ретикулярные тельца бактерий). При этом цитоморфологические свойства (а именно, размеры, форма цитоплазмы или ядер и т.п.) этих клеток не различались в зависимости от того, содержали они хламидофильные включения или нет.

Концентрации IgG и IgA были достоверно выше в основной, чем в контрольной группе, однако при этом доля пациентов с диагностически значимыми концентрациями антител существенно не различалась (табл. 2).

Для дальнейшего анализа результатов больные основной группы были распределены на 2 подгруппы в зависимости от наличия у них в эндотелии коронарных артерий включений Cpn – феномен контаминации эндотелия (КЭ). В подгруппе больных с контаминацией коронарных эндотелиоцитов включения значительно чаще обнаруживалась и в эпителиоцитах слизистой оболочки носа (по сравнению с контрольной группой), а также в лейкоцитах крови (по сравнению с подгруппой больных без КЭ). Кроме того, концентрации IgG и IgA в подгруппе пациентов с КЭ были значительно выше, чем в контрольной группе, однако достоверно не отличались от таковых в подгруппе больных без КЭ (табл. 3).

При анализе клеточного состава интракоронарных биоптатов сложилось впечатление, что лейкоциты тропны к контаминированному эндотелию. Во внутрисосудистых биоптатах больных с КЭ лейкоцитов было больше, чем в биоптатах больных без КЭ. Количество лейкоцитов в биоптатах коррелировало, хотя и слабо (r=0,24; p=0,009), с наличием хламидофильных включений в эндотелиоцитах (табл. 3). Кроме того, концентрация лейкоцитов в периферической крови у больных с КЭ была значительно выше, чем в контрольной группе, хотя существенно не отличалась от таковой в подгруппе пациентов без КЭ (табл. 3).

Обсуждение

К отдельному виду бактерия *Chlamydophila pneumoniae* была отнесена относительно недавно, лишь в 1986 году. Вскоре была отмечена связь этого возбудителя со вспышкой в одном из воинских коллективов армии Финляндии острого респираторного заболевания, осо-

ТАБЛИЦА 3. Лабораторные признаки инфекции, вызванной *Chlamydophila pneumoniae*, содержание лейкоцитов в крови и во внутрисосудистых биоптатах у больных коронарным атеросклерозом в зависимости от контаминации эндотелиоцитов хламидофилами

	Основная группа		Контрольная группа (3)	P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
	КЭ+ (1)	КЭ- (2)				
Хламидофильные включения, % (n/N)						
эпителиоциты слизистой оболочки носовых ходов	59 (19/32)	45 (14/31)	31 (11/35)	0,26*	0,02*	0,25*
лейкоциты крови	78 (25/32)	52 (16/31)	60 (21/34)	0,03*	0,15*	0,4*
IgG в крови, усл. ед./мл	184 (120,7)	120 (50;220)	97 (30;155)	0,11**	0,02**	0,23**
IgA в крови, усл. ед./мл	50 (18;97)	30 (18;50)	14 (0;60)	0,08**	0,01**	0,2**
Диагностически значимые концентрации IgG в крови, % (n/N)	89 (24/27)	85 (23/27)	75 (18/24)	1*	0,35*	0,57*
Диагностически значимые концентрации IgA в крови, % (n/N)	67 (18/27)	48 (13/27)	46 (11/24)	0,27*	0,22*	0,87*
Лейкоциты в биоптатах коронарных артерий, шт.	381 (0;833)	0 (0;360)	-	0,04	-	-
Лейкоциты в крови, $\times 10^9$/л	7,9 (7,0;9,7)	8,5 (3)	6,7 (1,7)	0,7**	0,0007**	0,01**

Примечание: *критерий χ^2 Пирсона, **U-критерий Манна–Уитни, ***t-критерий Стьюдента. В контрольной группе внутрисосудистая биопсия не выполнялась

бенностью которого стало развитие осложнений – стенокардии и даже инфаркта миокарда у молодых военнослужащих. Затем были получены серологические подтверждения ассоциации Cpn-инфекции с острыми и хроническими формами ИБС, в том числе и в крупном проспективном исследовании Helsinki Heart Study [5,6]. К настоящему времени накоплено много данных, подтверждающих и объясняющих возможную связь инфекции с возникновением и прогрессированием атеросклероза. Они обобщены в ряде крупных обзоров [1,2,7].

Cpn распространена повсеместно. На протяжении жизни этим возбудителем заражаются (зачастую повторно) большинство людей. Серологические признаки инфекции обнаруживают примерно у половины жителей Северного полушария [8], чему вполне соответствуют показатели, отмеченные в контрольной группе данного исследования.

Считается, что острая Cpn-инфекция чаще протекает в бессимптомных или малосимптомных клинических формах респираторных заболеваний [8,9]. Клиническими проявлениями хронической Cpn-инфекции верхних дыхательных путей могут быть фарингит, риносинусит и полипоз носа [14,15]. К числу возможных проявлений хронической Cpn-инфекции и ассоциированных с ней патологических состояний нижних дыхательных путей некоторые исследователи, находя Cpn в локальных субстратах, относят хронический бронхит, хроническую обструктивную болезнь легких и бронхиальную астму [12,13].

В то же время данные о частоте контаминации бактериями Cpn эпителиальных клеток дыхательных путей, в частности носа, у людей без явных симптомов респираторных заболеваний немногочисленны [16]. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что внутриклеточные включения Cpn в цилиндрическом эпителии носа — это довольно частое явление, даже у практических здоровых людей. Это относится и к присутствию данной бактерии в лейкоцитах периферической крови, которое обнаруживается у значительной пациентов в контрольных выборках [10,11], что нашло подтверждение и в результатах нашего исследования.

Уникальным результатом настоящей работы стало прижизненное обнаружение у половины больных ИБС включений бактерии Cpn в эндотелиоцитах из участков пораженных атеросклерозом коронарных артерий. Столь частое присутствие бактерий внутри клеток артерий, не относящихся ни к респираторному тракту, ни к циркулирующей крови, может вызывать и недоумение, и сомнение. Тем не менее, присутствие хламидофил в атеромах, иссеченных при аутопсии или хирургических вмешательствах, ранее было подтверждено во многих исследованиях и при использовании разных методов выявления Cpn. Обобщение данных, представленных в 43 публикациях на эту тему, показывает, что Cpn обнаруживается в 46% образцов материала из артерий, пораженных атеросклерозом, и лишь в 1% материала интактных артерий [7].

Идентификация Cpn методом непрямой иммунофлюоресценции могла бы быть отнесена и на счет возможного сходства (мимикрии) микробных и нативных молекул. Мимикрия действительно существует и может влиять на формирование иммунной реакции [2]. Однако принадлежность включений к жизнеспособным микроорганизмам Cpn была многократно доказана выделением их и последующим культивированием [17-19]. Это является важнейшим постулатом Роберта Коха, подтверждающим этиологическую роль бактерии. В данной работе использовались видоспецифические моноклональные антитела, что обеспечивает высокую надежность (специфичность) выявления микробных включений. Кроме того, обращает на себя внимание вариабельность размеров и формы этих включений, что может косвенно свидетельствовать о репродукции бактерий в цитоплазме эндотелиоцитов [9].

Результаты настоящего исследования показывают, что контаминация клеток верхних дыхательных путей и крови, а также диагностически значимые титры антихламидийных антител являются частым явлением у практически здоровых людей. Чаще контаминация клеток слизистой носовых ходов и крови встречалась у больных коронарным атеросклерозом, что совпадает с данными других исследований [1,20]. Полученные нами данные в совокупности с результатами других исследований позволяют заключить, что контаминация Cpn верхних дыхательных путей, крови, эндотелия коронарных артерий является одним из проявлений хронической персистирующей генерализованной инфекции. Кроме того, эта инфекция более свойственна больным атеросклерозом, а именно коронарной болезнью сердца.

Возможности распознавания Cpn-инфекции, в том числе ее топической диагностики, расширились благодаря выявлению бактерий в очагах поражения коронарных артерий при помощи внутрисосудистой биопсии, которая позволяет также отчасти оценивать локальное воспаление, основываясь на подсчете лейкоцитов во внутрисосудистых биоптатах.

Вопросы предотвращения, подавления и эрадикации хламидофильной инфекции у больных атеросклерозом остаются открытыми. В некоторых экспериментальных исследованиях и единственном крупном клиническом испытании (CLARIFY) показано благоприятное влияние антибактериального лечения на течение атеросклероза, однако другие попытки применения антибактериальных средств для профилактики и лечения в рамках клинических исследованиях оказались безуспешными [1,2]. Тем временем ведутся разработки антихламидийных вакцин, что является одним из развивающихся направлений – вакцинопрофилактики атеросклероза [1,2].

Более точное понимание патогенеза инфекционного процесса, вызванного Cpn, как хронического генерализованного заболевания, включающего поражение сосудов, и применение совершенствующихся методов диагностики оставляют надежду на успешное решение

papers3_Layout 1 20.05.18 11:31 Page 34

проблемы профилактики и лечения инфицирования бактерией *Chlamydophila pneumoniae* в будущем, а вместе с ней и проблемы профилактики и лечения атеросклероза, ассоциированного с данной инфекцией.

1. Campbell LA, Rosenfeld ME. Infection and atherosclerosis development. Arch Med Res 2015;46(5):339-50.
2. Pothineni NVK, Subramany S, Kuriakose K, et al. Infections, atherosclerosis, and coronary heart disease. Eur Heart J 2017;38(43):3195-201.
3. Тарасов А.В., Кравцов В.Ю., Хирманов В.Н. и др. Клетки эндотелия атеросклеротически изменённых коронарных артерий, полученные при аншиопластике (внутрисосудистой биопсии). Цитология 2018;60(3):173-9.
4. Тарасов А.В., Кравцов В.Ю., Хирманов В.Н. Способ получения клеток и неклеточных элементов атеросклеротической бляшки. Патент России № 2013144312А. 2013.
5. Saikku P, Leinonen M, Mattila K, et al. Serological evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. Lancet 1988;2:983-86.
6. Saikku P, Leinonen M, Tenkanen L, et al. Chronic *Chlamydia pneumoniae* infection as a risk factor for coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. Ann Intern Med 1992;116(4):273–8.
7. Kalayoglu MV, Libby P, Byrne GI. *Chlamydia pneumoniae* as an emerging risk factor in cardiovascular disease. JAMA 2002;288(21):2724-31.
8. Stassen FR, Vainas T, Bruggeman CA. Infection and atherosclerosis. An alternative view on an outdated hypothesis. Pharmacol Rep 2008;60(1):85-92.
9. Лобзин Ю.В., Позняк А.Л., Сидорчук С.Н. Хламидийные инфекции. СПб: Фолиант, 2010, 488 с.
10. Kaul R, Uphoff J, Wiedeman J, et al. Detection of *Chlamydia pneumonia*e DNA in CD3+ lymphocytes from healthy blood donors and patients with coronary artery disease. Circulation 2000;102(19):2341-6.
11. Boman J, Söderberg S, Forsberg J, et al. High prevalence of *Chlamydia pneumoniae* DNA in peripheral blood mononuclear cells in patients with cardiovascular disease and in middle-aged blood donors. J Infect Dis 1998;178(1):274-7.
12. Black PN, Scicchitano R, Jenkins CR, et al. Serological evidence of infection with *Chlamydia pneumoniae* is related to the severity of asthma. Eur Respir J 2000;15(2):254-9.
13. Park SJ, Lee YC, Rhee YK, Lee HB. Seroprevalence of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in stable asthma and chronic obstructive pulmonary disease. J Korean Med Sci 2005;20(2):225-8.
14. Edvinsson M, Asplund MS, Hjelm E, Nyström-Rosander C. *Chlamydophila pneumoniae* in chronic rhinosinusitis. Acta Otolaryngol 2006;126(9):952-7.
15. Apan TZ, Alpay D, Alpay Y. The possible association of *Chlamydia pneumoniae* infection with nasal polyps. Eur Arch Otorhinolaryngol 2007;264(1):27-31.
16. Позняк А.Л., Пониделко С.Н. Поражения ЛОР-органов у больных урогениатальными хламидиазами с системными проявлениями. Новости оториноларингологии и логопатологии 2001;1:35-9.
17. Ramirez JA. Isolation of *Chlamydia pneumoniae* from the coronary artery of a patient with coronary atherosclerosis. The *Chlamydia pneumoniae*/Atherosclerosis Study Group. Ann Intern Med 1996;125(12):979-82.
18. Jackson LA, Campbell LA, Kuo CC, et al. Isolation of *Chlamydia pneumoniae* from a carotid endarterectomy specimen. J Infect Dis 1997;176(1):292–5.
19. Maass M, Bartels C, Engel PM, et al.. Endovascular presence of viable *Chlamydia pneumoniae* is a common phenomenon in coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1998;31(4):827–32.
20. Agarwal A, Chander Y, Nagendra A. Serological evidence of chronic *Chlamydia pneumoniae* infection in coronary artery disease. Med J Armed Forces India 2007;63(3):229-32.

Chlamydophila pneumoniae in patients with coronary atherosclerosis. Contamination of cells or infection of the body?

V.N. Khirmanov, A.V. Tarasov, L.B. Kuliashova, A.L. Poznyak, V.Yu. Kravtsov

Aim. To evaluate the local and systemic (generalized) *Chlamydophila pneumoniae* (Cpn) infection in patients with coronary atherosclerosis.

Material and methods. We enrolled 63 patients (1st group) with ischemic heart disease (CHD) and 35 sex and age-matched patients (63 years on average) without any clinical manifestations of atherosclerosis (2nd group). Intracellular inclusions of Cpn were detected by indirect immunofluorescence in respiratory tracts, blood, and in patients with coronary artery disease, also in endothelial cells of coronary arteries, which were obtained during angioplasty. The serological signs of the infection were evaluated by ELISA.

Results. In patients from the 1st and 2nd groups, Cpn was found in respiratory tract cells in 52% (33/63) and 31% (11/35) of cases (p = 0.045) respectively, and in blood in 65% (41/63) and 62% (21/34) cases (p = 0.75). In the 1st group, Cpn was found in the endothelial cells of the coronary arteries in 51% (32/63) of cases. In the two groups, the concentration of IgG to Cpn was 146.5 (54; 240) and 97 (29.5, 154.5) UE/mL (p = 0.046), respectively, and the concentration of IgA was 40 (18; 75) and 14 (0.60) ml (p = 0.027), respectively.

Conclusion. Cpn infection is frequently found both in patients with and without coronary atherosclerosis. The presence of Cpn in endotheliocytes of atherosclerotic coronary arteries indicated the chronic generalized Cpn infection in patients with ischemic heart disease.

Keywords. *Atherosclerosis, endothelial cells, Chlamy do - phila pneumoniae.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2018, 27 (3), 30-34.

papers3_Layout 1 20.05.18 11:31 Page 35

Варианты течения и исходы микроскопического полиангиита

Е.М. Щеголева[1], Н.М. Буланов[1], Е.С. Виноградова[1,2], А.С. Зыкова[2], П.И. Новиков[1], С.В. Моисеев[1,2]

[1]Клиника внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии им. Е.М. Тареева, УКБ №3, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)
[2]Факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова

Цель. Изучить частоту и тяжесть клинических проявлений и исходы заболевания у пациентов с микроскопическим полиангиитом (МПА).

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ пациентов с микроскопическим полиангиитом (МПА), которые наблюдались в клинике им. Е.М. Тареева с 2002 по 2018 г. Диагноз устанавливали в соответствии с номенклатурой, принятой на конференции в Чапел-Хилле в 2012 г., с использованием алгоритма Европейского агентства по лекарствам (ЕМА).

Результаты. В исследование были включены 102 пациента с МПА, медиана наблюдения составила 28,5 (1; 231) мес. Самыми частыми клиническими проявлениями были поражение почек (93,1%) и легких (78,4%), в том числе диффузное альвеолярное кровотечение (ДАК) (30,4%). В 53% случаев поражение почек протекало по типу быстропрогрессирующего гломерулонефрита (БПГН). Общая 1-летняя выживаемость составила 95,9%, 5-летняя – 91,5%. Риск летального исхода за период наблюдения был достоверно выше у пациентов с диффузным альвеолярным кровотечением (отношение шансов [ОШ] 14,3; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,7-119,0, p=0,014). Группа пациентов с ДАК по сравнению с пациентами без ДАК характеризовалась достоверно более высоким риском развития БПГН (ОШ 2,54, 95% ДИ 1,09-6,16) и инфекционных осложнений (ОШ 3,37, 95% ДИ 1,34-8,53). Почечные исходы заболевания были достоверно хуже у пациентов с БПГН – за время наблюдения в этой группе достоверно чаще отмечали прогрессирование хронической болезни почек до поздних стадий, включая терминальную (ОШ 1,85, 95% ДИ 1,40-28,84; p=0,002). У 14 (13,7%) пациентов за время наблюдения прогрессирующее снижение функции почек привело к развитию терминальной почечной недостаточности.

Заключение. Наше исследование продемонстрировало высокую выживаемость пациентов с МПА. Поражение почек и легких определяют прогноз заболевания. Развитие ДАК было фактором риска летального исхода, в то время как развитие БПГН определяло почечную выживаемость.

Ключевые слова. *Микроскопический полиангиит, диффузное альвеолярное кровотечение, быстропрогрессирующий гломерулонефрит, легочный фиброз.*

Клин. фармакол. тер., 2018, 27 (3), 35-40.

Адрес: Москва, 119435, Россолимо, 11/5

Микроскопический полиангиит (МПА) – некротизирующий АНЦА-ассоциированный васкулит с преимущественным поражением мелких и средних сосудов почек и легких, проявляющийся гломерулонефритом и легочным капилляритом и несколько реже – вовлечением других органов и систем [1]. У 95% больных МПА выявляют антитела к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА), при этом антитела к миелопероксидазе встречаются чаще, чем антитела к протеиназе-3 [2]. В отличие от других АНЦА-ассоциированных васкулитов (гранулематоза с полиангиитом и эозинофильного гранулематоза с полиангиитом), МПА характеризуется более высокими частотой развития терминальной хронической почечной недостаточности (ХПН) и смертностью, но более низким риском развития обострений [3-5]. МПА часто осложняется развитием хронической болезни почек (ХБП), в том числе терминальной ХПН [4]. По сравнению с хорошо изученными почечными проявлениями васкулита, особенности поражения других органов, в том числе легких, охарактеризованы недостаточно.

Целью исследования было изучение частоты и тяжести клинических проявлений и исходов заболевания у пациентов с МПА.

Материал и методы

В исследование включали пациентов с МПА, обследованных в клинике им. Е.М. Тареева в 2002-2018 гг. Диагноз устанавливали в соответствии с критериями Европейского агентства по лекарствам (ЕМА) и номенклатурой, принятой на конференции в Чапел-Хилле в 2012 г. [1,6]. Типирование и количественное определение АНЦА проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) [8]. Активность заболевания оценивали с помощью Бирмингемского индекса активности васкулита (Birmingham Vasculitis Activity Score, BVAS, версия 3.0), а накопление необратимых повреждений органов – с помощью индекса повреждения при васкулите (Vasculitis Damage Index, VDI) [9,10]. Ремиссию заболевания констатировали при значении BVAS, равном 0, если доза глюкокортикостероидов не превышала 10 мг/сут в пересчете на преднизолон.

papers3_Layout 1 20.05.18 11:31 Page 36

Расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI и определение стадии ХБП, а также диагностику острого повреждения почек (ОПП) проводили в соответствии с рекомендациями KDIGO (2012 г.) и Научного общества нефрологов России [11,12]. Клиническим эквивалентом диффузного альвеолярного кровотечения (ДАК) считали сочетание нарастающей дыхательной недостаточности, кровохарканья, снижения уровня гемоглобина по крайней мере на 30 г/л от исходного, двусторонние участки "матового стекла" или инфильтративные изменения при мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программы SPSS 23.0. Нормальность распределения тестировали при помощи критерия Шапиро-Уилка. Количественные показатели с нормальным распределением представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения (M±m), с распределением, отличавшимся от нормального, – в виде медианы и межквартильного размаха. Качественные показатели приведены в виде абсолютных частот и доли в процентах. Оценку значимости различий в группах для количественных переменных проводили при помощи критерия Манна-Уитни (при отклонении распределения от нормального), для переменных с номинальным типом распределения – при помощи точного критерия Фишера. Выживаемость анализировали с использованием методом Каплана-Майера, для оценки достоверности различий выживаемости между группами использовали логарифмический ранговый критерий. Влияние факторов риска на выживаемость анализировали при помощи регрессии Кокса. Значимыми считали различия при $p<0,05$.

Результаты

В исследование были включены 102 пациента с МПА, среди которых преобладали женщины (67,4%). У 97 (95,1%) больных определялись АНЦА (табл. 1). Антитела к миелопероксидазе встречались примерно в два раза чаще антител к протеиназе-3. Частота поражения органов не зависела от типа АНЦА, за исключением поражения органа зрения, которое ассоциировалось с антителами к протеиназе-3. У 36 (35,3%) пациентов диагноз был подтвержден при гистологическом исследовании, в том числе биоптата почки у 18 (23,5%), кожи у 5 (4,9%), слизистой оболочки верхних дыхательных путей у 4 (3,9%), легкого у 4 (3,9%). Медиана длительности динамического наблюдения составила 28,5 (1; 231) мес.

Поражение почек. Практически у всех больных наблюдалось поражение почек, которое проявлялось гематурией и/или протеинурией (табл. 1). Последняя обычно не достигала нефротического уровня. Более чем у половины пациентов поражение почек сопровождалось развитием быстропрогрессирующей почечной недостаточности, сочетание которой с мочевым синдромом и артериальной гипертонией мы расценивали как клинический эквивалент быстропрогрессирующего гломерулонефрита (БПГН). У 24 (23,5%) пациентов за время наблюдения было зарегистрировано развитие острого почечного повреждения (ОПП).

У 18 (17,6%) пациентов с поражением почек была проведена нефробиопсия. Характерная для АНЦА-ассоциированного гломерулонефрита морфологическая картина экстракапиллярного ("с полулуниями") гломерулонефрита 3 типа (малоиммунного) была описана в 7 (38,8%) из 18 случаев. У 6 (33,3%) пациентов выявлен фокальный склерозирующий гломерулонефрит с полулуниями, у 2 (11,1%) – мезангиокапиллярный гломерулонефрит, у 2 (11,1%) – мембранозно-пролиферативный, у 1 (5,5%) – тотальный нефросклероз.

Группа пациентов с быстропрогрессирующей почечной недостаточностью (n=53) по сравнению с пациентами без быстропрогрессирующей почечной недостаточности (n=42) характеризовалась более высокой частотой других жизнеугрожающих проявлений

ТАБЛИЦА 1. Клиническая характеристика пациентов с МПА

Показатели	Значения
Возраст на момент установления диагноза, лет	51,2 (16;83)
Женщины, n	69
Длительность наблюдения, мес	28,5 (1; 231)
BVAS в дебюте	17 (3;35)
VDI в конце наблюдения	3 (0;10)
АНЦА, n (%)	
Антитела к МПО	64 (62,7)
Антитела к ПР3	28 (27,5)
АНЦА не типированы	5 (4,9)
АНЦА-негативные	5 (4,9)
Легкие, n (%)	80 (78,4)
ДАК	31 (30,4)
Фиброзные изменения (в исходе)	55 (53,9)
"Сотовое легкое"	5 (4,9)
Инфильтраты	50 (49,9)
Плеврит	14 (13,7)
BVAS легочный в дебюте	4 (0;6)
VDI легочный к концу наблюдения	1 (0;4)
Почки, n (%)	95 (93,1)
Гематурия	82 (80,4)
Протеинурия	80 (78,8)
Нефротический синдром	11 (10,8)
Артериальная гипертония	32 (31,3)
БПГН	53 (52,0)
ОПП в анамнезе	24 (23,5)
тХПН	14 (13,7)
BVAS почечный в дебюте	10 (0;12)
VDI почечный к концу наблюдения	1 (0;3)
Общие симптомы, n (%)	62 (60,8)
Поражение мышц, n (%)	7 (6,9)
Кожа, n (%)	43 (42,2)
Суставы (артрит), n (%)	53 (52)
Периферическая нервная система, n (%)	24 (23,5)
Сенсорная полинейропатия	18 (17,6)
Множественный мононеврит	6 (5,9)
Центральная нервная система, n (%)	5 (4,9)
Желудочно-кишечный тракт, n (%)	6 (5,9)
Орган зрения, n (%)	6 (5,9)
Верхние дыхательные пути, n (%)	14 (13,7)
Без вовлечения почек и легких, n (%)	2 (1,9)
Частота обострений, n (%)	
За 1-й год	18 (17,6)
Почечное обострение за 1-й год	11 (10,8)
За 5 лет	32 (31,4)
Почечное обострение за 5 лет	18 (17,6)

Примечание: МПО – миелопероксидаза, ПР3 – протеиназа 3, ДАК – диффузное альвеолярное кровотечение, БПГН – быстропрогрессирующий гломерулонефрит, ОПП – острое почечное повреждение, тХПН – терминальная хроническая почечная недостаточность

papers3_Layout 1 20.05.18 11:31 Page 37

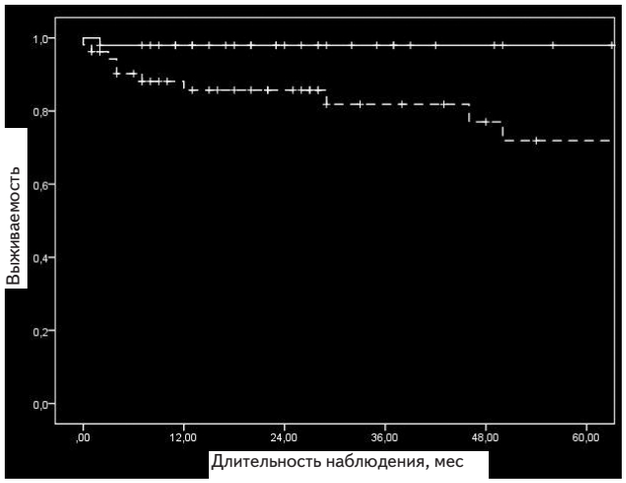


Рис. 1. Почечная выживаемость больных без БПГН (сплошная линия) и с БПГН (пунктирная линия)

МПА, таких как диффузное альвеолярное кровотечение (p=0,047) и поражение желудочно-кишечного тракта (p=0,034), а также гематурии (p=0,04), протеинурии (p=0,02), увеличения сывороточного уровня креатинина >500 мкмоль/л (p=0,0001), артериальной гипертонии (p=0,004) и ОПП (p=0,0001).

У 14 (13,7%) из 102 пациентов прогрессирующее снижение функции почек за время наблюдения привело к развитию терминальной ХПН, в том числе более чем в половине случаев в течение первого года после начала заболевания. Медиана срока развития терминальной ХПН составила 11,6 (7; 39) мес. Почечные исходы заболевания были достоверно хуже у пациентов с клинической картиной БПГН – за время наблюдения в этой группе достоверно чаще отмечали прогрессирование ХБП до терминальной стадии (отношение шансов [ОШ] 6,36 95% доверительный интервал [ДИ] 1,40-28,84; p=0,002) (рис. 1).

Поражение легких было выявлено у 80 (78,4%) пациентов. Интерстициальные изменения оказались наиболее частыми рентгенологическими признаками поражения легких в дебюте заболевания (табл. 2). Данный рентгенологический паттерн встречался у 64 (66,7%) больных, в том числе у 31 (31,3%) – в рамках диффузного альвеолярного кровотечения. У 22 (21,6%) пациентов обнаружены изолированные участки “матового стекла”, что было расценено как проявления альвеолита. У 11 (10,8%) пациентов поражение легких было представлено интерстициальной пневмонией согласно классификации Американского торакального общества и Европейского респираторного общества (ATS/ERS) 2013 г. У 5 пациентов имелись признаки неспецифической интерстициальной пневмонии (симметричное диффузное распределение или преобладание изменений в нижних отделах легких; преобладание затемнений по типу “матового стекла” и зон консолидации над ретикулярными изменениями; относительная сохранность субплевральных зон; отсутствие участков “сотового легкого”), у 3 – обычной интерстициальной пневмонии (преобладание изменений в базальных и субплевральных отделах; часто неоднородное рас пределение; зоны “сотового легкого”; ретикулярные изменения с периферическими тракционными бронхоэктазами и бронхиолоэктазами), у 3 – сочетание эмфиземы и легочного фиброза. Среди пациентов с интерстициальной пневмонией у 5 (4,9%) заболевание дебютировало с развития легочного фиброза, который предшествовал формированию развернутой клинической картины системного васкулита на 36 (8; 72) мес. Еще у 6 пациентов рентгенологические признаки интерстициальной пневмонии совпали по времени с дебютом МПА.

У 50 (49,0%) пациентов имело место инфильтративное поражение легких, причем в 26 случаях данный рентгенологический паттерн встречался изолированно, в остальных 24 – сочетался с “матовым стеклом” в рамках диффузного альвеолярного кровотечения (табл. 2).

В конце периода наблюдения у 55 (53,9%) пациентов выявлены фиброзные изменения. У большинства больных имел место очаговый или пластинчатый фиброз, у 5 пациентов отмечалось развитие “сотового легкого” (табл. 2). Фиброзные изменения в исходе поражения легких достоверно чаще развивались у пациентов, у которых в дебюте болезни определялись интерстициальные изменения (p=0,002), “матовое стекло” (p=0,036) или зоны консолидации (p=0,043). В конце периода наблюдения бронхоэктазы (p=0,002) и ателектазы (p=0,024) достоверно чаще встречались у пациентов с легочным фиброзом.

Диффузное альвеолярное кровотечение было диагностирован почти у трети пациентов (30,4%), при этом у половины из них – в дебюте заболевания. Развитие диффузного альвеолярного кровотечения ассоциировалось с более высоким риском БПГН (ОШ 2,54, 95% ДИ 1,09-6,16), инфекционных осложнений (ОШ 3,37, 95% ДИ 1,34-8,53) и гипогаммаглобулинемии (ОШ 12,50, 95% ДИ 1,29-121,97) за время наблюдения.

Поражение других органов и систем. У 53 (51,9%) пациентов имел место неэрозивный артрит с поражением преимущественно мелких суставов кистей, при этом у 30 среди них развитие артрита предшествовало

ТАБЛИЦА 2. Спектр легочных изменений при МСКТ у пациентов с МПА, n (%)

	Исходно (n=80)	В конце наблюдения (n=65)
Интерстициальные изменения	64 (80,0)	20 (30,7)
“Матовое стекло”	44 (55,0)	17 (26,1)
Инфильтраты	50 (62,5)	0 (0,0)
Консолидация	5 (6,2)	8 (12,3)
Бронхоэктазы	4 (5,0)	19 (29,2)
Бронхиолит	3 (3,7)	5 (7,6)
Поражение плевры	13 (16,2)	5 (7,6)
Плеврит	14 (17,5)	0 (0,0)
Утолщение плевры	3 (3,75)	5 (7,6)
Легочный фиброз	16 (20,0)	55 (84,6)
“Сотовое легкое”	0 (0,0)	5 (7,6)
Ателектаз	3 (3,8)	9 (13,8)
Эмфизема	0 (0,0)	14 (21,5)
Легочная гипертензия	0 (0,0)	9 (13,8)

papers3_Layout 1 20.05.18 11:31 Page 38

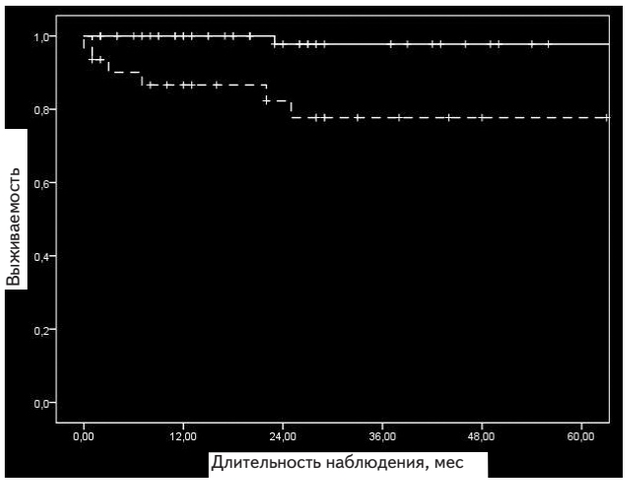


Рис. 2. Выживаемость больных без диффузного альвеолярного кровотечения (сплошная линия) и с диффузным альвеолярным кровотечением (пунктирная линия)

системным проявлениям васкулита. Поражение периферической нервной системы, подтвержденное с помощью электронейромиографии, отмечалось примерно у четверти пациентов. Изолированная сенсорная нейропатия (дистальная симметричная) встречалась в 3 раза чаще сенсомоторной нейропатии (17,6% и 5,9% случаев, соответственно).

Поражение верхних дыхательных путей (преимущественно придаточных пазух носа) отмечено у 14 (13,7%) пациентов, а наиболее частым его клиническим проявлением было затруднение носового дыхания и образование геморрагических корочек. В 4 случаях проведена биопсия слизистой оболочки носа, выявившая картину язвенно-некротического ринита без развития гранулематозной реакции. При мультиспиральной компьютерной томографии придаточных пазух носа, проведенной всем пациентам с поражением верхних дыхательных путей, данных за деструктивное поражение, характерное для гранулематоза с полиангиитом, также получено не было.

Проведенный статистический анализ не выявил ассоциации между поражения слизистой оболочки и придаточных пазух носа и типом АНЦА.

У 6 (5,8%) пациентов наблюдалось поражение органа зрения, в том числе эписклерит у 4 и увеит у 2.

Лечение. В качестве индукционной терапии все пациенты получали глюкокортикостероиды внутрь в сочетании циклофосфамидом (71,6%) или реже ритуксимабом (16,7%). У 13 (12,8%) пациентов начальная индукционная терапия глюкокортикостероидами и циклофосфамидом оказалась неэффективной, что привело к прогрессированию заболевания с развитием летального исхода у 5 больных, в остальных 8 случаях потребовалось назначение ритуксимаба. У 12 пациентов для индукционной терапии применяли только глюкокортикостероиды, что было связано с невысокой активностью васкулита, возрастом пациента и/или высоким риском инфекционных осложнений, в том числе у пациентов на диализе. Для поддержания ремиссии применяли азатиоприн у 41 (40,2%) пациента, циклофосфамид у 26 (25,5%), ритуксимаб у 18 (17,6%), микофенолата мофетил у 8 (7,8%). Медиана кумулятивной дозы циклофосфамида за время наблюдения составила 9 г (1; 200). К концу наблюдения у 67 (64,7%) пациентов констатирована ремиссия заболевания, у 35 (35,3%) – имелись признаки активности васкулита.

За время лечения у 28 (27,5%) пациентов отмечено развитие инфекционных осложнений (наиболее часто встречались бронхо-легочные инфекции), у 5 (4,9%) – гипогаммаглобулинемии (IgG <5 г/л).

Выживаемость. За период наблюдения умерли 7 (6,9%) пациентов, в том числе 4 – в течение первого года болезни. Время наступления летального исхода с момента установления диагноза составило 11,2 (0;25) месяцев. При оценке методом Каплана-Майера общая 1-летняя выживаемость равнялась 95,9%, 5-летняя выживаемость – 91,5%, а частота летальных исходов – 1,7 на 100 пациенто-лет. У 6 из 7 умерших пациентов определялись антитела к миелопероксидазе, однако их наличие не сопровождалось достоверным увеличением риска смерти (ОШ 0,40, 95% ДИ 0,32-1,41).

В структуре причин летального исхода преобладало фульминантное течение васкулита с вовлечением легких (у 5 пациентов). Один пациент умер от инфекционных осложнений и один – в результате декомпенсации сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Выживаемость в группе пациентов с диффузным альвеолярным кровотечением была ниже, чем у пациентов без геморрагического альвеолита (рис. 2). Развитие диффузного альвеолярного кровотечения ассоциировалось с достоверным увеличением риска летального исхода (ОШ 14,30; 95% ДИ 1,70-119,00, p=0,014).

Рецидивы заболевания. За первый год наблюдения развитие рецидивов заболевания отмечено у 18 (17,6%) пациентов, в том числе у 11 (10,8%) – с вовлечением почек, в течение 5 лет – у 32 (31,4%) и 18 (17,6%), соответственно. При оценке методом Каплана-Майера общая 1-летняя безрецидивная выживаемость равнялась 83,3%, 5-летняя – 66,8%. Медиана срока развития первого рецидива заболевания составила 13,5 мес (2;72), а частота рецидивов – 14,0 на 100 пациенто-лет. У пациентов, у которых определялись антитела к миелопероксидазе, безрецидивная выживаемость была выше, чем у пациентов с антителами к протеиназе-3 (100% и 96,0% в течение 1 года, 78,0% и 53,3% в течение 5 лет, соответственно), однако различия не достигли статистической значитмости.

Обсуждение

Частота поражения различных органов и систем у обследованных нами пациентов с МПА была сопоставимой с таковой в опубликованных ранее исследованиях [13-16]. В частности, чаще всего (93,1%) встречалось поражение почек, что соответствует данным других авторов [13,15-18]. Более чем у половины больных мы наблюдали быстропрогрессирующее тече-

papers3_Layout 1 20.05.18 11:31 Page 39

ние АНЦА-ассоциированного гломерулонефрита, которое ассоциировалось с достоверным ухудшением почечной выживаемости. Кроме того, у части больных отмечалось сочетание БПГН с другими жизнеугрожающими проявлениями заболевания, такими как диффузное альвеолярное кровотечение (с развитием классической картины почечно-легочного синдрома) и тяжелое поражение желудочно-кишечного тракта. Сходные данные приводятся другими авторами [16,18,19].

Поражение легких было вторым по частоте клиническим проявлением МПА у обследованных больных (78,4%), что также согласуется с данными других исследований [20,21]. В дебюте заболевания преобладало поражение легочного интерстиция, которое отмечалось в рамках диффузного альвеолярного кровотечения, альвеолита или интерстициальной пневмонии. Наравне с интерстициальными изменениями достаточно часто (62,5%) встречались инфильтративные изменения легких, которые также имели место при диффузном альвеолярном кровотечении. Развитие последнего является жизнеугрожающим проявлением МПА. Данный вариант поражения легких встречался у трети обследованных. Регрессионный анализ показал, что развитие диффузного альвеолярного кровотечения является значимым фактором риска летального исхода. Данная взаимосвязь также подтверждается другими крупными исследованиями. Например, в исследовании K. Hirayama и соавт. развитие диффузного альвеолярного кровотечения наблюдали у 177 пациентов с МПА, а смертность в этой группе достигла 44% [21]. R. Cartin-Ceba и соавт. показали, что наиболее важным предиктором развития тяжелой дыхательной недостаточности у пациентов с диффузным альвеолярным кровотечением является степень гипоксемии в дебюте легочного поражения [22]. Кроме того, развитие этого варианта течения легочного процесса ассоциировалось с инфекционными осложнениями и гипогамма глобулинемией при дальнейшем наблюдении, что, вероятно, отражает применение агрессивной иммуносупрессивной терапии у таких пациентов [24-26].

К концу периода наблюдения у 55 (53,9%) больных были выявлены фиброзные изменения в легких различной степени выраженности. Развитие бронхоэктазов и бронхиолита достоверно чаще наблюдалось у пациентов с легочным фиброзом. Интерстициальные изменения имели место у 20 (19,6%) пациентов, причем у 11 из них в рамках интерстициальной пневмонии.

В 1990 году A. Nada и соавт. впервые описали два случая легочного фиброза у пациентов с антителами к миелопероксидазе, у которых отсуствовали клиническая картина системного васкулита [27]. С тех пор было проведено несколько исследований, авторы которых расценили данный вариант поражения легких в качестве клинического проявления МПА [28-30]. Интерстициальный легочный фиброз может как предшествовать развитию других симптомов васкулита, так и развиваться одновременно с ними, либо присоединяться на более позднем этапе заболевания. Все эти сценарии развития легочного фиброза мы наблюдали и в нашем исследовании. Так, у 5 (4,9%) пациентов картина интерстциального поражения была выявлена до формирования развернутой картины МПА, а у 6 (5,9%) пациентов совпала с дебютом заболевания. Поражение легких у данных пациентов мы классифицировали в соответствии с рекомендациями Американского торакального общества и Европейского респираторного общества [31]. Чаще всего выявленные рентгенологические паттерны соответствовали картине неспецифической интерстициальной пневмонии, также встречались признаки обычной интерстициальной пневмонии и сочетания легочного фиброза и эмфиземы, что описано и другими исследователями [29,30,32]. Развитие интерстициальной пневмонии ассоциировалось с достоверным ухудшением прогноза вследствие прогрессирования дыхательной недостаточностью и присоединения вторичной инфекции [33,34].

В ранних исследованиях 1- и 5 летняя выживаемость у пациентов с МПА составляла всего 80,0-82,7% и 45,1-55,0%, соответственно [20,21]. В нашем исследовании выживаемость была значительно выше (95,9% и 91,5%, соответственно), что отражало проведение адекватной иммуносупрессивной терапии, а также меньшую частоту развития терминальной ХПН. Наши данные согласуются с результатами других недавно выполненных исследований, в которых 1- и 5-летняя выживаемость достигала 88-98% и 73-90%, соответственно [3,15,16, 35]. При этом тяжелое поражение почек и легких остается значимым фактором неблагоприятного прогноза.

Одной из наиболее актуальных проблем при МПА и АНЦА-ассоциированных васкулитах в целом остается высокая частота рецидивов заболевания. Мы наблюдали развитие обострения заболевания в течение 13,5 мес (медиана) у трети пациентов. В исследованиях L. Guillevin и соавт. и C. Agard и соавт. частота (28-39%) и средние сроки (15-43 мес) развития рецидивов были сходными [36,37]. Мы не выявили достоверных различий частоты развития рецидивов МПА в зависимости от типа АНЦА, что также отражено в исследовании Y. Oh и соавт. [38].

Заключение

Прогноз МПА определяет, в первую очередь, поражение легких и почек, которое нередко протекает в фульминантной форме. В то же время накапливающиеся данные предполагают постепенную смену парадигмы, в рамках которой МПА рассматривают преимущественно как вариант почечно-легочного синдрома, характеризующегося исключительно развитием БПГН и диффузного альвеолярного кровотечения. Так, поражение легких при МПА может длительно протекать по типу интерстициального фиброза с постепенным формированием необратимых изменений легочной ткани, а вовлечение почек не ограничивается развитием быстропрогрессирующей почечной недостаточности и может быть “стертым”. По-прежнему остается актуальной

papers3_Layout 1 20.05.18 11:31 Page 40

проблема рецидивов заболевания и профилактики нежелательных явлений длительной иммуносупрессивной терапии.

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthr Rheum 2012;65(1): 1–11.
2. Novikov P, Bulanov N, Moiseev S, et al. Testing for antineutrophil cytoplasmic anti bodies (ANCAs) in patients with systemic vasculitides and other diseases. Ann RheumDis 2017;76:e23
3. Bakoush O, Segelmark M, Torffvit O, et al. Urine IgM excretion predicts outcome in ANCA-associated renal vasculitis. Nephrol Dial Transplant 2006;21: 1263–9.
4. Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B, et al. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. Ann Rheum Dis 2008;67:1004–10.
5. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. N Engl J Med 2003;349:36–44.
6. Stopper A, Scatizzi L, Klinkner G, et al. Adopting on-line hemodiafiltration as stan dard therapy in EMEA NephroCare centers. Contrib Nephrol 2011;175:152-62.
7. Tang W, Bose B, McDonald SP, et al. The outcomes of patients with ESRD and ANCA-associated vasculitis in Australia and New Zealand. Clin J Amer Soc Nephrol 2013;8(5):773–80.
8. Bossuyt X, Cohen Tervaert J-W, Arimura Y, et al. Position paper: Revised 2017 international consensus on testing of ANCAs in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. Nature Rev Rheumatol 2017;13(11):683–92.
9. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, et al. Modification and validation of the Bir mingham Vasculitis Activity Score (version 3). Ann Rheum Dis, 2009;68(12):1827-32.
10. Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA et al. Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. Arthritis Rheum 1997;40:37180.
11. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Int Suppl. 2012;2(1):1-141.
12. Шилов Е.М., Смирнов А.В., Козловская Н.Л. Нефрология. Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
13. Furuta S, Chaudhry AN, Hamano Y, et al. Comparison of phenotype and outcome in microscopic polyangiitis between Europe and Japan. J Rheumatol 2014; 41(2):325–33.
14. Sugiyama K, Sada K, Kurosawa M, et al. Current status of the treatment of microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis in Japan. Clin Exper Nephrol 2013;17(1):51–8.
15. Schirmer JH, Wright MN, Vonthein R, et al. Clinical presentation and long-term outcome of 144 patients with microscopic polyangiitis in a monocentric German cohort. Rheumatol 2016;55(1): 71–9.
16. Бекетова Т.В Микроскопический полиангиит ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: особенности клинического течения. Терапевтический архив 2015;87(5):33.
17. Corral-Gudino L, Borao-Cengotita-Bengoa M, Del Pino-Montes J, Lerma-Marquez JL. Overall survival, renal survival and relapse in patients with microscopic polyangiitis: a systematic review of current evidence. Rheumatology 2011; 50:141423.
18. Буланов Н.М., Моисеев С.В., Новиков П.И. и др. Клинические особенности поражения почек при АНЦА-ассоциированных васкулитах. Клин фармакол тер 2016;25:23-9.
19. Bulanov N, Shchegoleva E, Kuznetsova E, et al. Kidney involvement in micro scopic polyangiitis – Russian experience. Ann Rheum Dis 2016;75(Suppl 2).
20. Lane SE, Watts RA, Shepstone L, Scott DG. Primary systemic vasculitis: clinical features and mortality. QJM 2005;98:97-111.
21. Mohammad A, Mortensen K, Babar J, et al. Pulmonary Involvement in antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated vasculitis: The influence of ANCA subtype. J Rheumatol 2017;44(10):1458-67.
22. Hirayama K, Kobayashi M, Usui J, et al; Japanese RPGN Study Group of Progressive Renal Disease.Pulmonary involvements of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated renalvasculitis in Japan. Nephrol Dial Transplant 2015;30 (Suppl 1):i83-93.
23. Cartin-Ceba R, Diaz-Caballero L, Al-Qadi MO, et al. Diffuse alveolar hemorrhage secondary to antineutrophil cytoplasmic antibodyassociated vasculitis. Predictors of respiratory failure and clinical outcomes. Arthritis Rheumatol 2016;68:1467–76.
24. Новиков П.И., Зыкова А.С., Смитиенко И.О., Моисеев С.В. Лечение АНЦА-ассоциированных васкулитов: рекомендации EULAR/ERA-EDTA 2016 года. Клин фармакол тер 2016;26(1):80-7
25. Щеголева Е.М., Зыкова А.С., Буланов Н.М. и др. Современные подходы к диагностике и лечению микроскопического полиангиита. Клин медицина 2018;96(1):66-72.
26. Моисеев С.В., Новиков П.И., Семенкова Е.Н. и др. Тяжелые нежелательные реакции при лечении генно-инженерными биологическими препаратами у больных ревматическими болезнями. Терапевтический архив 2013;5:37-43
27. Nada AK, Torres VE, Ryu JH, et al. Pulmonary fibrosis as an unusual clinical manifestation of a pulmonary-renal vasculitis in elderly patients. Mayo Clin Proc 1990;65(6):847–56.
28. Homma S, Matsushita H, Nakata K. Pulmonary fibrosis in myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. Respirology 2004;9(2): 190–6.
29. Tanaka T, Otani K, Egashira R, et al. Interstitial pneumonia associated with MPO-ANCA: clinicopathological features of nine patients. Respir Med 2012; 106:1765–70.
30. Fernández Casares M, Gonzalez A, et al. Pulmonary fibrosis associated with antineutrophil cytoplasmic antibody positive vasculitis. Medicina (Buenos Aires) 2012;72:329–31.
31. Travis W, Costabel U., Hanse 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.
32. Tzouvelekis A, Zacharis G, Oikonomou A, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema associated with microscopic polyangiitis. Eur Respir J 2012;40(2): 505-7.
33. Hervier B, Pagnoux C, Agard C, et al. French vasculitis study group. Pulmonary fibrosis associated with ANCA positive vasculitides: retrospective study of 12 cases and review of the literature. Ann Rheum Dis 2009;68(3):404–7.
34. Foulon G, Delaval P, Valeyre D, et al. ANCA associated lung fibrosis: analysis of 17 patients. Respir Med 2008;102(10):1392–98.
35. Mun CH, Yoo J, Jung SM, et al. The initial predictors of death in 153 patients with ANCA-associated vasculitis in a single Korean centre. Clin Exp Rheumatol 2018 Feb 14.
36. Guillevin L. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis with poor prognosis factors: a prospective trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in sixty-five patients. Arthritis Care Res 2003; 49:93-100.
37. Agard C. Microscopic polyangiitis and polyarteritis nodosa: how and when do they start? Arthritis Care Res 2003;49:709-15.
38. Oh YJ, Ahn SS, Park ES, et al. Chest and renal involvements, Birmingham vascular activity score more than 13.5 and five factor score (1996) more than 1 at diagnosis are significant predictors of relapse of microscopic polyangiitis. Clin Exp Rheumatol 2017;35(Suppl 103):47-54.

Clinical variants and outcomes of microscopic polyangiitis

E.M. Shchegoleva, N.M. Bulanov, E.S. Vinogradova, A.S. Zykova, P.I. Novikov, S.V. Moiseev

Aim. To evaluate clinical variants and outcomes of microscopic polyangiitis (MPA).

Material and methods. We recruited all consecutive patients with MPA that was established according to the EMA algorythm and CHCC nomenclature (2012).

Results. One hundred patients with MPA with a median follow-up of 28.1 months (1;231) were enrolled in our retrospective study. Kidney and lung disease were the most common manifestations of MPA (93.1% and 78.4%, respectively). Diffuse alveolar hemorrhage was reported in 30.4% of patients. In 53% of cases, kidney involvement was characterized by development of rapidly progressing glomerulonephritis (RPGN). One-year and 5-year survival was 95.9% and 91.5%, respectively. Risk of death was significantly increased in patients with diffuse alveolar hemorrhage (odds ratio [OR] 14.3; 95% confidence interval [CI] 1,7-119,0, p=0.014). Diffuse alveolar hemorrhage was also associated with a higher incidence of RPGN (OR 2.54, 95% CI 1.09-6.16), infections (OR 3.37, 95% CI 1.34-8.53), while BPGN was associated with a higher risk of end-stage renal disease (OR 1.85, 95% CI 1.40-28.84; p=0.002) that developed in 14 (13.7%) patients.

Conclustion. Long-term survival was high in our patients with MPA. Diffuse alveolar hemorrhage was the most significant predictor of death, while BPGN predicted renal survival.

Key words. *Microscopic polyangiitis, diffuse alveolar hemorrhage, rapidly progressing glomerulonephritis, pulmonary fibrosis.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2018, 27 (3), 35-40.

lecture3_Layout 1 21.05.18 9:29 Page 41

ЛЕКЦИЯ

Мукополисахаридозы — путь к диагнозу

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

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва

Мукополисахаридозы (МПС) — это группа редких наследственных заболеваний, которые обусловлены дефицитом определенных лизосомных ферментов, участвующих в разрушении гликозаминогликанов (ГАГ), и характеризуются накоплением последних в различных органах и тканях. У части больных наблюдается медленное прогрессирование МПС, а типичные фенотипические признаки появляются в подростковом или зрелом возрасте, что в значительной степени затрудняется диагностику. Одним из типичных симптомов МПС является нарастающая тугоподвижность суставах, поэтому такие больные могут обращаться за помощью к ревматологам. Особенность поражения опорно-двигательного аппарата при МПС — отсутствие локальных и системных признаков воспаления. Важное диагностическое значение имеют системные проявления, такие как пупочная и паховая грыжа, изменение черт лица, помутнение роговицы, низкий рост, увеличение печени и селезенки, рецидивирующие инфекции дыхательных путей и средний отит и др. Для подтверждения диагноза определяют экскрецию ГАГ с мочой и активность лизосомных ферментов, а также проводят молекулярно-генетическое исследование.

Ключевые слова. *Мукополисахаридоз, диагностика, лечение.*

Клин. фармакол. тер., 2018, 27 (3), 41-47.

Мукополисахаридозы (МПС) — это группа редких лизосомных болезней накопления, характеризующихся нарушением обмена гликозаминогликанов (ГАГ). Причиной каждого МПС является генетически обусловленный дефицит определенного лизосомного фермента, участвующего в разрушении ГАГ. Практически все МПС (за исключением МПС II) наследуются по аутосомно-рецессивному типу и с равной частотой встречаются у мальчиков и девочек. МПС II — это Х-сцепленное рецессивное заболевание, которое развивается у мальчиков, хотя описаны отдельные случаи и у девочек [1].

Накопление ГАГ в лизосомах различных тканей сопровождается разнообразными системными проявлениями, в том числе поражением опорно-двигательного аппарата, сердца, нервной системы, органа зрения и др., и приводит к прогрессирующему ухудшению функции внутренних органов. МПС в целом характеризуются тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом, поэтому многие пациенты умирают в детском или подростковом возрасте. Однако возможно и более легкое течение заболевания, в частности МПС I и МПС VI, когда симптомы появляются в подростковом или старшем возрасте и нарастают более постепенно, а пациенты доживают до зрелого возраста [2,3]. В таких случаях диагноз нередко устанавливают с опозданием, а МПС длительно протекает под маской других болезней, прежде всего ревматических. Выделение легкого варианта течения МПС весьма условно, так как при медленном прогрессировании заболевания в конечном итоге развивается тяжелое поражение отдельных органов, которое приводит к инвалидизации пациентов и может потребовать оперативного вмешательства (например, протезирование тазобедренного сустава, имплантация искусственного клапана сердца, декомпрессия спинного мозга) [4]. МПС — это неоднородная группа заболеваний, которые имеют как общие фенотипические признаки, так и существенные различия (табл. 1, 2).

Своевременная диагностика МПС сегодня приобрела особое значение, учитывая возможность заместительной терапии рекомбинантными ферментами, такими как идурсульфаза (МПС II), ларонидаза (МПС I), галсульфаза (МПС VI) и элосульфаза (МПС IVA), которые позволяют улучшить состояние больных или по крайней мере затормозить прогрессирование заболевания [5]. Ферментозаместительная терапия (ФЗТ) более эффективна, если ее начинают на более раннем

Адрес: Москва, 119435, Россолимо, д. 11, стр. 5, клиника им. Е.М. Тареева

lecture3_Layout 1 21.05.18 9:29 Page 42

ТАБЛИЦА 1. Спектр клинических проявлений МПС

- МПС I, II и VII – системные заболевания, поражающие различные органы и ткани, включая ЦНС; неврологические нарушения не бывают изолированными.
- МПС III характеризуется поражением ЦНС при отсутствии соматических проявлений.
- МПС IV поражает в основном опорно-двигательный аппарат и не сопровождается снижением интеллекта.
- При МПС VI наблюдается поражение различных органов и систем, интеллект остается нормальным.

этапе, когда еще отсутствуют необратимые проявления болезни.

Трудности диагностики МПС

МПС относятся к очень редким (орфанным) заболеваниям. В разных странах различные МПС регистрировали с частотой 1 на 16000-29000 живых новорожденных [6,7], а в 2007 году в Скандинавских странах распространенность МПС составила всего 4-7 случаев на 1 млн населения [8]. В связи с этим информированность врачей, особенно наблюдающих взрослых пациентов, о МПС низкая. Дополнительные сложности в диагностике возникают при более легком течении МПС, особенно при отсутствии типичных фенотипических проявлений, таких как низкий рост и характерные черты лица. Например, в зависимости от клинических проявлений и течения выделяют три формы МПС I – тяжелую (синдром Гурлера), промежуточную (синдром Гурлера-Шейе) и более легкую (синдром Шейе). Во всех случаях причиной заболевания является мутация гена, кодирующего α-L-идуронидазу. У пациентов с синдромом Гурлера симптомы появляются в раннем детском возрасте и часто наблюдается тяжелое поражение ЦНС, в то время как при синдроме Шейе симптомы менее выражены и возникают значительно позднее, а когнитивные расстройства обычно отсутствуют [9]. Два варианта течения заболевания – тяжелый и более легкий – возможны и при МПС VI (синдроме Марото–Лами), обусловленном мутациями гена, кодирующего арилсульфатазу B.

В клинике им. Е.М. Тареева за последние 3 года были обследованы 5 взрослых пациентов в возрасте от 20 до 33 лет с МПС VI. У трех из них диагноз был установлен в подростковом возрасте (от 7 до 16 лет), а у двух – в возрасте 23 и 30 лет, соответственно. Необходимо подчеркнуть, что хотя у двух последних пациенток наблюдалось замедленное прогрессирование заболевания, тем не менее, в обоих случаях на момент госпитализации в клинику имелось тяжелое поражение опорно-двигательного аппарата с резким ограничением подвижности в суставах, пороки клапанов сердца, стеноз шейного отдела позвоночника, нарушение проходимости дыхательных путей, поражение органа зрения и др. Обе пациентки были низкого роста (132 и 146 см) [4].

Замедленное прогрессирование течение иногда наблюдается и при МПС II (синдроме Хантера). Два года назад в нашу клинику был госпитализирован 42-летний пациент с МПС II, который был диагностирован в возрасте 13 лет на основании характерных изменений внешнего вида и наличия синдрома Хантера у старшего брата и подтвержден при энзимологическом (дефицит активности идуронат-2-сульфатазы) и молекулярно-генетическом (мутация *c.236C>A* гена IDS в гемизиготном состоянии) исследованиях [10]. В течение длительного времени состояние пациента оставалось удовлетворительным. Успешно закончил школу, а затем институт. Работал инженером на заводе. С 30-летнего возраста прогрессирующее снижение чувствительности и боли в кистях и стопах, ухудшение зрения и выпадение центральных полей зрения, однако продолжал работать. Резкое ухудшение состояния, связанное с развитием сердечной недостаточности на фоне тяжелого порока аортального клапана, было отмечено только за год до госпитализации, т.е. в возрасте около 40 лет.

При обращении к ревматологу на МПС может указывать поражение суставов, не сопровождающееся признаками воспаления, такими как припухание, повышение СОЭ и/или уровня С-реактивного белка [12]. T. Rocha Siqueira и соавт. измеряли экскрецию ГАГ с мочой у 55 пациентов в возрасте от 3 до 21 года (в среднем 9 лет) с невоспалительной артропатией неясного генеза. У всех больных определялись дискомфорт или боль в суставах, а у 2/3 – скованность [12]. Экскреция ГАГ была повышена у 1 из 55 больных. При дополнительном обследовании у 15-летней пациентки был

ТАБЛИЦА 2. Классификация МПС

Тип	Название	Фермент	Ген	Тип наследования	Лечение
МПС I	Синдромы Гурлера, Шейе или Гурлера-Шейе	α-L-идуронидаза	IDUA 4p16.3	Аутосомно-рецессивный	Ларонидаза
МПС II	Синдром Хантера	Идуронат-2-сульфатаза	IDS Xq28	X-сцепленный рецессивный	Идурсульфаза
МПС IIIA	Синдром Санфилиппо A	Гепаран-N-сульфатаза	SGSH 17q25.3	Аутосомно-рецессивный	Разрабатывается
МПС IIIB	Синдром Санфилиппо B	α-N-ацетилглюкозаминидаза	NAGLU 17q21	Аутосомно-рецессивный	
МПС IIIC	Синдром Санфилиппо C	Ацетил-КоА α-глюкозамин-ацетил-трансфераза	HGSNAT 8p11.1	Аутосомно-рецессивный	
МПС IIID	Синдром Санфилиппо D	N-ацетилглюкозамин-6-сульфатаза	GNS 12q14	Аутосомно-рецессивный	-
МПС IVA	Синдром Моркио A	Галактозамин-6 сульфат сульфатаза	GALNS 16q24.3	Аутосомно-рецессивный	Элосульфаза
МПС IVB	Синдром Моркио B	β-Галактозидаза	GLB1 3p21.33	Аутосомно-рецессивный	-
МПС VI	Синдром Марото-Лами	Арилсульфатаза B	ARSB 5q11.q13	Аутосомно-рецессивный	Галсульфаза
МПС VII	Синдром Слая	β-Глюкуронидаза	GUSB 7q21.11	Аутосомно-рецессивный	Разрабатывается
МПС IX	Синдром Натовича	Гиалуронидаза I	AH 3p21.3-p21.2	Аутосомно-рецессивный	-

lecture3_Layout 1 21.05.18 9:29 Page 43

установлен диагноз МПС II. Хотя очевидным ограничением этого исследования было небольшое число обследованных пациентов, тем не менее, полученные данные указывают на возможную роль скрининга в диагностике более легких форм МПС.

Как заподозрить МПС?

В настоящее время известно 11 лизосомных ферментов, дефицит которых приводит к развитию 7 типов МПС [13]. Замедленное прогрессирование заболевания и более поздняя диагностика чаще отмечаются у пациентов с МПС I, IV, VI и VII, в то время как другие типы МПС обычно характеризуются тяжелым течением и более короткой продолжительностью жизни. Следует отметить, что в задачи практического врача не входит дифференциальная диагностика различных МПС – вполне достаточно заподозрить этот диагноз и направить пациента на консультацию к генетику и/или провести скрининговое исследование (определение экскреции ГАГ с мочой).

Хотя МПС представляют собой неоднородную группу болезней и отличаются по тяжести течения и частоте поражения центральной нервной системы, тем не менее, в целом клинические проявления некоторых из них достаточно однотипны и позволяют предположить наличие заболевания, особенно у пациентов старшего возраста при наличии типичного фенотипа. При осмотре пациентов с МПС прежде всего обращают на себя внимание низкий рост, непропорциональное строение скелета (короткие туловище и шея, длинные конечности), а также грубые черты лица, толстые губы, увеличение языка, запавшее переносье, увеличение расстояния между глазами (гипертелоризм) (рис. 1, 2). При тяжелом течении МПС рост пациентов не превышает 95-100 см, хотя при медленном развитии заболевания может достигать 140-150 см. Например, в нашей серии наблюдений рост 5 взрослых пациентов с МПС VI варьировался от 132 до 153 см, а рост 42-летнего пациента с МПС II составлял 158 см. В крупном исследовании среди 121 пациента с МПС VI доля взрослых составляла около 25% [14]. Средний рост больных в возрасте 19-24 и 25-56 лет равнялся 142,7±20,1 и 157,0±8,5 см, соответственно. Таким образом, по крайней мере у части больных МПС рост может быть фактически нормальным.

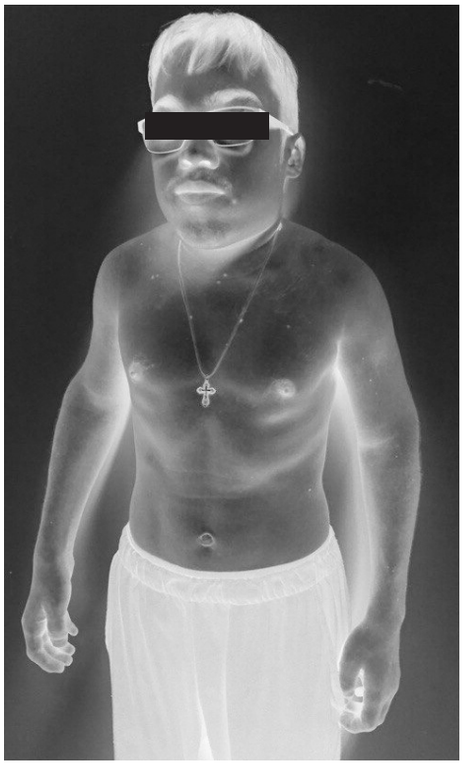


Рис. 2. Пациент с МПС VI

Рис. 1. Два брата с МПС II. Низкий рост, короткая шея, характерные черты лица, ограничение подвижности в плечевых суставах, пупочная грыжа

При всех МПС развивается тяжелое поражение опорно-двигательного аппарата (множественный дизостоз), которое проявляется тугоподвижностью и контрактурами суставов (в большей степени ухудшается разгибание), деформацией кистей (“когтистая лапа”) (рис. 3) и позвоночника (кифоз, сколиоз), воронкообразной грудной клеткой. Наблю даются недоразвитие таза, дисплазия головок бедренных костей и вальгусное положение шейки бедренной кости. Ограничение подвижности суставов отмечается уже в детском или подростковом возрасте, постепенно нарастает и в конечном итоге служит причиной инвалидизации больных.

lecture3_Layout 1 21.05.18 9:29 Page 44

Рис. 3. Характерные изменения кисти у пациента с МПС II

Для МПС IV (синдрома Моркио), в отличие от других типов МПС, типично развитие гипермобильности суставов, обусловленной деформацией метафизов, гипоплазией костей и деградацией соединительной ткани, окружающей суставы [15].

У пациентов с МПС часто наблюдаются обструкция глотки, верхних и нижних дыхательных путей, связанная с увеличением языка и миндалин, сужением трахеи, утолщением надгортанника и голосовых связок, отложением ГАГ в слизистой оболочке бронхов. Обструкция дыхательных путей сопровождается затрудненным дыханием и громким храпом с эпизодами апноэ во время сна. Характерно развитие рецидивирующего среднего отита, вызывающего прогрессирующую тугоухость, которая обусловлена как кондуктивными, так и нейросенсорными механизмами. Причинами нарушения функции дыхания могут быть также небольшие размеры и малоподвижность грудной клетки, растяжение живота в сочетании с кифозом, сколиозом и значительным поясничным лордозом, а также рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей.

Еще одно типичное проявление МПС – поражение клапанов сердца, частота которого достигает 60-90%. C. Wippermann и соавт. обследовали 84 больных в возрасте от 1 до 47 лет с различными типами МПС [16]. Частота недостаточности митрального и/или аортального клапана составила 75,0%, однако тяжелая митральная или аортальная регургитация наблюдалась только в 4,8% и 8,3% случаев, соответственно. Частота пороков клапанов сердца достигала 89-100% у больных МПС I, II и VI, но была ниже у пациентов с МПС III и IV – 33-66%. В другом исследовании у 28 больных МПС VI частота поражения митрального клапана составила 96%, трикуспидального – 71% и аортального – 43% [17]. Следует отметить, что, в отличие от некоторых других лизосомных болезней накопления, таких как болезнь Фабри, для МПС не характерно тяжелое поражение миокарда.

У большинства больных МПС I, VI и VII часто отмечается помутнение роговицы, в то время как при других типах МПС оно отсутствует [18].

У пациентов с тяжелыми формами МПС I и II наблюдается поражение ЦНС (поведенческие расстройства, задержка умственного развития, ухудшение интеллекта, тяжелая когнитивная дисфункция) [10]. Выраженные неврологические и когнитивные расстройства характерны также для МПС III. В то же время у большинства пациентов с МПС VI сохраняется нормальный интеллект.

МПС I, II и VI могут привести к развитию синдрома запястного канала, проявляющегося стойкой болью и онемением пальцев кисти в результате сдавления срединного нерва между костями и сухожилиями мышц запястья. Возможно также сдавление спинного мозга вследствие сужения спинно-мозгового канала и нестабильности атлантоаксиального канала. Компрессионная миелопатия может осложниться слабостью в нижних конечностях и спастической параплегией или квадриплегией.

Диагноз и дифференциальный диагноз

Алгоритм диагностики и дифференциальной диагностики МПС у пациентов с поражением опорно-двигательного аппарата представлен на рис. 4 [19]. Если контрактуры суставов определяются у новорожденного ребенка, то наиболее вероятен диагноз артрогрипоза – заболевания, характеризующегося врожденными контрактурами двух и более суставов несмежных областей в сочетании с мышечной гипо- или атрофией. Различают артрогрипоз с поражением верхних и/или нижних конечностей, генерализованный и дистальный варианты. Артрогрипоз – это не самостоятельная нозологическая форма, а скорее физический симптом, который может быть обусловлен различными причинами, например, ограничением движений плода во время его развития (многоводие, маловодие, пороки развития и опухоли матки, многоплодная беременность), нарушением развития мышц (вирусные инфекции), генетическими факторами и др.

Боли и тугоподвижность суставов, появляющиеся в детском или подростковом возрасте, могут имитировать ревматические заболевания, в частности юношеский идиопатический артрит, ревматоидный или псориатический артрит. Основное значение для дифференциальной диагностики с этими заболеваниями имеют отсутствие воспалительной боли (т.е. боли, возникающей по утрам и сопровождающейся скованностью, которая уменьшается на фоне физической активности), локальных (припухание и болезненность при пальпации суставов) и системных (повышение температуры тела и/или СОЭ и уровня С-реактивного белка) признаков воспаления (рис. 4) [19]. Глюкокортикостероиды неэффективны, хотя нестероидные противовоспалительные препараты могут несколько уменьшить имеющиеся симптомы.

Признаки поражения суставов, появляющиеся в более старшем возрасте, часто расценивают как первичный остеоартроз. Дифференцировать поражение опорно-двигательного аппарата при МПС с этим забо-

lecture3_Layout 1 21.05.18 9:29 Page 45

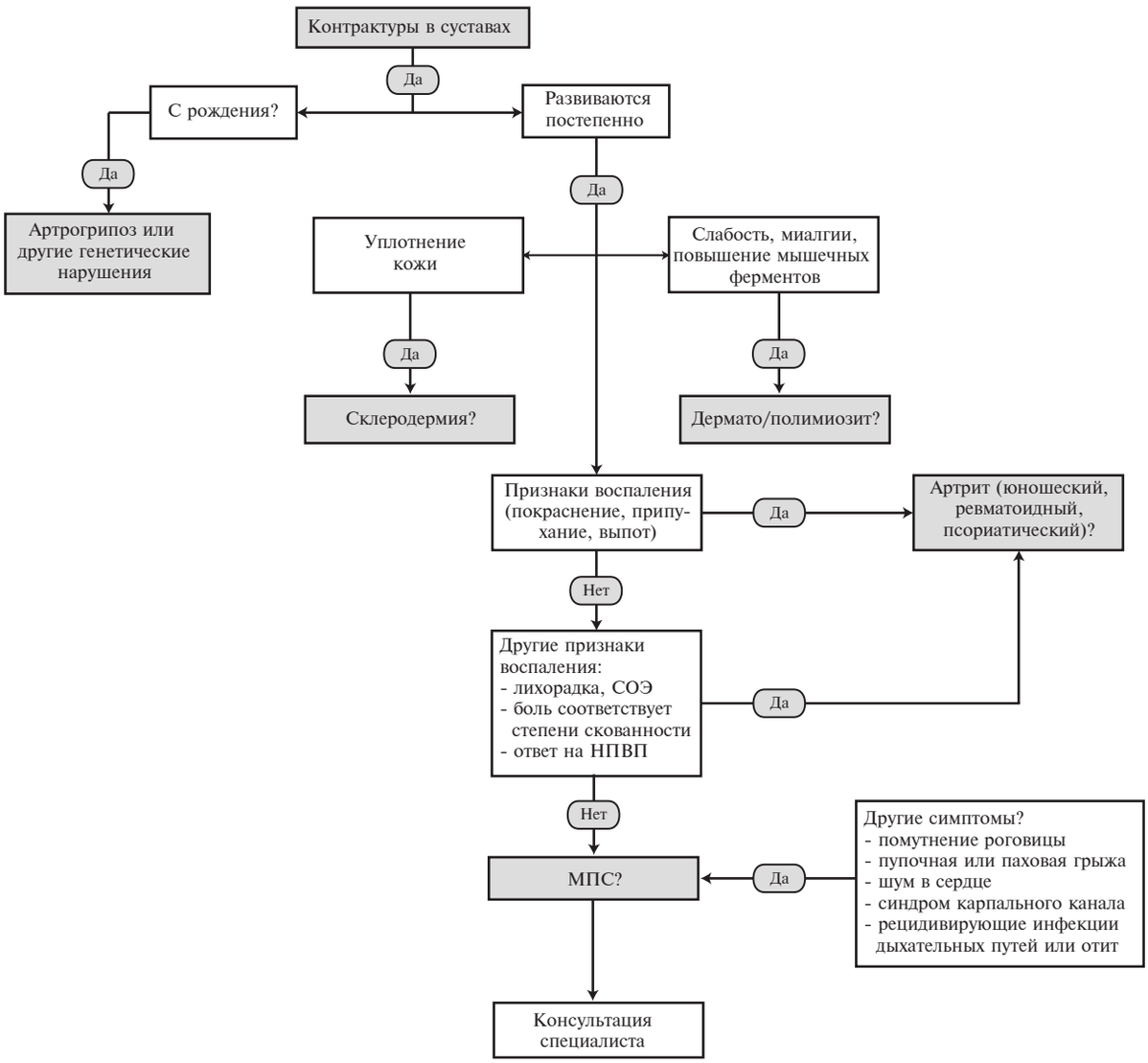


Рис. 4. Алгоритм дифференциальной диагностики у пациентов с тугоподвижностью/контрактурами суставов [19]. НПВП - нестероидные противовоспалительные препараты

леванием позволяют развитие артропатии в подростковом или молодом возрасте при отсутствии факторов риска первичного остеоартроза и наличие других типичных проявлений генетического заболевания (карликовый рост, измененные черты лица, порок клапана сердца, помутнение роговицы и т.п.) (табл. 3).

Скрининговым методом диагностики МПС является измерение экскреции ГАГ с мочой. Определение типа ГАГ в моче (дерматансульфат, гепарансульфат, хондроитинсульфат и кератансульфат) с помощью тонкослойной хроматографии или электрофореза имеет определенное значение для дифференциальной диагностики МПС, однако результаты этих исследований все же не позволяют установить окончательный диагноз. Экскреция ГАГ с мочой у детей, подростков и молодых людей с МПС обычно превышает таковую у здоровых людей сопоставимого возраста [13]. Однако у взрослых людей с МПС, особенно с более легкими и медленно прогрессирующими формами заболевания, она может оказаться близкой к норме. Соответственно, следует осторожно интерпретировать результаты этих тестов и продолжать обследование, если диагноз МПС представляется вероятным на основании клинических данных.

Следующий этап диагностики – определение активности лизосомных ферментов в высушенных пятнах крови, лейкоцитах или фибробластах. Анализ высушенных пятен крови обычно проводят в тех случаях, когда образец необходимо отправить в лабораторию, находящуюся в другом городе или стране. Более надежным считают исследование лейкоцитов, выделенных из цельной крови, или культивированных фибробластов.

Для подтверждения диагноза проводят молекулярно-

lecture3_Layout 1 21.05.18 9:29 Page 46

ТАБЛИЦА 3. Симптомы, позволяющие заподозрить МПС [19]

Поражение опорно-двигательного аппарата
Контрактуры суставов, развивающиеся в раннем возрасте и не сопровождающиеся признаками воспаления или эрозивными изменениями костей
"Когтистая лапа"
Деформация позвоночника (сколиоз, кифоз, лордоз)
Рентгенологические признаки множественного дизостоза
Другие клинические проявления
Нарастающая "грубость" черт лица
Помутнение роговицы
Короткая ригидная шея
Частые респираторные инфекции, рецидивирующий средний отит, заложенность носа, шумное дыхание/храп
Шум в сердце
Пупочные и/или паховые грыжи
Низкий рост
Нарушение походки
Увеличение живота за счет печени и селезенки

генетическое исследование, которое необходимо также для выявления носителей мутантных генов и пренатальной диагностики.

Лечение мукополисахаридозов

Для патогенетической терапии МПС применяют рекомбинантные формы ферментов, дефицит которых лежит в основе развития соответствующего заболевания, в том числе ларонидазу для лечения МПС I, идурсульфазу – МПС II, галсульфазу – МПС VI, элосульфазу альфа – МПС IVa (в Российской Федерации последний препарат не зарегистрирован). Все препараты предназначены для внутривенного введения. Их эффективность и безопасность установлены как в рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях, так и длительных наблюдательных исследованиях, позволивших изучить отдаленные эффекы ФЗТ [20].

Эффективность и безопасность галсульфазы оценивали в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом, 24-недельном исследовании 3 фазы у 39 больных МПС VI [21]. Критериями эффективности были толерантность к физической нагрузке и экскреция ГАГ с мочой. Лечение галсульфазой в течение 24 недель по сравнению с плацебо привело к значительному увеличению пройденной за 12 минут дистанции (p=0,025) и скорости подъема по лестнице (p=0,053) и достоверному снижению экскреции ГАГ с мочой (p<0,001).

P. Harmatz и соавт. изучали эффективность длительной терапии галсульфазой (97-260 недель) у 56 пациентов (средний возраст 12 лет; от 5 до 29 лет) с МПС VI, которые принимали участие в трех клинических исследованиях [22]. Экскреция ГАГ с мочой достоверно снизилась после начала лечения галсульфазой, а дос - тиг нутый эффект сохранялся в отдаленном периоде. К концу наблюдения средняя степень снижения экскреции ГАГ составила от 71% до 79%. У подавляющего большинства пациентов (84-89%) наблюдалось стойкое увеличение толерантности к физической нагрузке, которую оценивали на основании пройденной за 6 или 12 минут дистанции и скорости подъема по лестнице. Переносимость ФЗТ была хорошей. Доля завершенных инфузий галсульфазы составила 98%. Лечение было прекращено только у 3 пациентов (один из группы плацебо). Нежелательные явления отмечались у всех пациентов, однако чаще всего были легкими или умеренно выраженными и не связанными с исследуемым препаратом.

R. Giugliani и соавт. проанализировали результаты 10-летнего наблюдения 117 пациентов с МПС VI [23]. У 55 больных проводилась ФЗТ галсульфазой в среднем в течение 6,8±2,2 лет. Через 10 лет экскреция ГАГ с мочой снизилась в среднем на 87,9%. Средний рост увеличился на 20,4±12,4 и 16,8±6,3 см у пациентов, которые начали лечение в возрасте 4-7 лет и 8-12 лет, соответственно. У пациентов, которые завершили 6-минутную пробу, пройденная дистанция увеличилась на 65,7±100,6 м, а форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) и объем форсированного выдоха за 1 с ($ОФВ_1$) – на 29% и 18%, соответственно. С помощью метода Каплана-Мейера было показано, что лечение галсульфазой приводит к значительному увеличению выживаемости больных МПС VI. Сходные данные были получены с помощью модели пропорционального риска Кокса. Таким образом, результаты исследования показали, что длительная терапия галсульфазой не только улучшает рост, толерантность к физической нагрузке и показатели функции легких, но и увеличивает выживаемость больных МПС VI.

Эффективность и безопасность идурсульфазы были установлены в двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании у 96 больных в возрасте от 5 до 31 года с МПС II [24]. Первичным критерием эффективности была комбинированная конечная точка, включавшая в себя пройденную за 6 минут дистанцию и ФЖЕЛ в процентах от должной. По этому показателю через 1 год идурсульфаза достоверно превосходила плацебо. Кроме того, ФЗТ привела к достоверному увеличению объема движений в локтевом суставе, пройденной за 6 минут дистанции и ФЖЕЛ, а также достоверному уменьшению размеров печени и селезенки. Экскреция ГАГ с мочой достоверно снизилась по сравнению с плацебо. При продолжении лечения открытым методом в течение еще 2 лет были отмечены дальнейшее увеличение ФЖЕЛ и нормализация экскреции ГАГ [25]. Значительное увеличение роста при лечении идурсульфазой было выявлено при ретроспективном анализе результатов терапии у больных, включенных в регистр Hunter Outcome Survey [26].

Эффективность и безопасность ларонидазы (0,58 мг/кг/нед) изучались в 26-недельном рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании у 45 больных МПС I [27]. Лечение ларонидазой по сравнению с плацебо привело к достоверному увеличению медианы ФЖЕЛ (p=0,009) и пройденной за 6 минут дистанции (p=0,039), а также уменьшению размеров печени и экскреции ГАГ с мочой, а у пациентов с более тяжелой формой заболева-

lecture3_Layout 1 21.05.18 9:29 Page 47

ния – к уменьшению апноэ во время сна и увеличению объема движения в плечевых суставах. Эффективность препарата была также подтверждена при мета-анализе 4 исследований, которые показали, что препарат вызывает уменьшение экскреции ГАГ с мочой, гепатомегалии и индекса массы левого желудочка и улучшение объема движений в суставах у больных МПС I [28].

Заключение

МПС – это группа редких заболеваний, которые обычно диагностируют поздно вследствие низкой информированности врачей о лизосомных болезнях накопления. Наибольшие диагностические трудности возникают при более легких формах МПС, которые характеризуются медленным развитием соматических проявлений и стертостью типичных внешних признаков. Выделение легких, или ослабленных (*attenuated*), форм МПС весьма условно, так как в конечном итоге у таких больных развиваются инвалидизирующие осложения, часто требующие оперативного лечения. Одним из типичных симптомов МПС I, II и VI является нарастающая тугоподвижность в суставах, поэтому такие больные могут обращаться за помощью к ревматологам. Особенность поражения опорно-двигательного аппарата при МПС – отсутствие локальных (припухания суставов и болезненности при их пальпации) и системных (повышения температуры тела и/или СОЭ и уровня С-реактивного белка) признаков воспаления. Исключить остеоартроз позволяют молодой возраст пациента и отсутствие типичных факторов риска дегенеративных заболеваний суставов. Важное диагностическое значение имеют системные проявления, такие как пупочная и паховая грыжа, изменение черт лица, помутнение роговицы, низкий рост, увеличение печени и селезенки, рецидивирующие инфекции дыхательных путей и средний отит и др. Если заподозрен диагноз МПС, то необходимо определить экскрецию ГАГ с мочой, а также измерить активность лизосомных ферментов и провести молекулярно-генетическое исследование для подтверждения диагноза.

1. Tuschl K, Gal A, Paschke E et al. Mucopolysaccharidosis type II in females: case report and review of literature. Pediatr Neurol 2005;32:270-2.
2. Valayannopoulos V, Nicely H, Harmatz P, Turbeville S. Mucopolysaccharidosis VI. Orphanet J Rare Dis 2010;5:5.
3. Bruni S, Lavery C, Broomfield A. The diagnostic journey of patients with mucopolysaccharidosis I: A real-world survey of patient and physician experiences. Mol Genet Metab Rep 2016;8:67-73.
4. Моисеев С.В., Новиков П.И., Мешков А.Д., Фомин В.В. Муко полиса харидоз VI типа у взрослых. Клин фармакол тер 2017;26(1):72-9.
5. Моисеев С.В., Фомин В.В. Ферментозаместительная терапия лизосомных болезней накопления. Клин фармакол тер 2016;25(1):5-6.
6. Nelson J. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Northern Ireland. Hum Genet 1997;101(3):355–8.
7. Nelson J, Crowhurst J, Carey B, Greed L. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Western Australia. Am J Med Genet 2003;123A(3):310–3.
8. Malm G, Lund AM, M ånsson J-E, Heiberg A. Mucopolysaccharidoses in the Scandinavian countries: incidence and prevalence. Acta Paediatr Oslo Nor 2008; 97(11):1577–81.
9. Vijay S, Wraith JE. Clinical presentation and follow-up of patients with the attenuated phenotype of mucopolysaccharidosis type I. Acta Paediatr 2005;94:872-7.
10. Моисеев С.В., Новиков П.И., Федоров К.Е. и др. Мукополисахаридоз II типа (синдром Хантера). Клин фармакол тер 2015;24(1):76-82.
11. Cimaz R, Coppa GV, Kon é-Paut I, et al. Joint contractures in the absence of inflammation may indicate mucopolysaccharidosis. Pediatr Rheumatol Online J 2009;7:18.
12. da Rocha Siqueira TC, de Souza CFM, Lompa P, et al. Screening for attenuated forms of mucopolysaccharidoses in patients with osteoarticular problems of unknown etiology. JIMD Rep 2016;26:99–102.
13. Mitrovic S, Gouze H, Gossec L, et al. Mucopolysaccharidoses seen in adults in rheumatology. Joint Bone Spine 2017;84(6):663-70.
14. Swiedler SJ, Beck M, Bajbouj M, et al. Threshold effect of urinary glycosaminoglycans and the walk test as indicators of disease progression in a survey of subjects with Mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). Am J Med Genet 2005;134A:144-50.
15. Montaño AM, Tomatsu S, Gottesman GS, et al. International Morquio A Registry: clinical manifestation and natural course of Morquio A disease. J Inherit Metab Dis. 2007;30(2):165–74.
16. Wippermann CF, Beck M, Schranz D, et al. Mitral and aortic regurgitation in 84 patients with mucopolysaccharidoses. Eur J Pediatr 1995;154(2):98-101.
17. Azevedo AC, Schwartz IV, Kalakun L, et al. Clinical and biochemical study of 28 patients with mucopolysaccharidosis type VI. Clin Genet 2004;66:208-13.
18. Summers CG, Ashworth JL. Ocular manifestations as key features for diagnosing mucopolysaccharidoses. Rheumatology 2011;50(Suppl 5):v34-v40.
19. Lehman T, Miller N, Norquist B, et al. Diagnosis of the mucopolysaccharidoses. Rheumatology 2011;50:41-8.
20. Намазова-Баранова Л.С., Вашакмадзе Н.Д., Бабайкина М.А. и др. Эффективность современных методов лечения пациентов с мукополисахаридозом I типа. Педиатрическая фармакология 2014;11(6):76-9.
21. Harmatz P, Giugliani R, Schwartz I, et al; MPS VI Phase 3 Study Group. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase (recombinant human arylsulfatase B or rhASB) and follow-on, open-label extension study. J Pediatr 2006;148(4):533-9.
22. Harmatz P, Giugliani R, Schwartz IV, et al; MPS VI Study Group. Long-term follow-up of endurance and safety outcomes during enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: Final results of three clinical studies of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. Mol Genet Metab 2008;94(4): 469-75.
23. Giugliani R, Lampe C, Guffon N, et al. Natural history and galsulfase treatment in mucopolysaccharidosis VI (MPS VI, Maroteaux-Lamy syndrome) — 10 year follow-up of patients who previously participated in an MPS VI survey study. Am J Med Genet 2014;164(8):1953–64.
24. Muenzer J, Wraith JE, Beck M, et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). Genet Med 2006;8(8):465–73.
25. Muenzer J, Beck M, Eng C, et al. Long-term, open-labeled extension study of idursulfase in the treatment of Hunter syndrome. Genet Med 2011;13(2):95-101.
26. Jones SA, Parini R, Harmatz P, et al; HOS Natural History Working Group on behalf of HOS Investigators. The effect of idursulfase on growth in patients with Hunter syndrome: data from the Hunter Outcome Survey (HOS). Mol Genet Metab 2013;109(1):41-8.
27. Wraith JE, Clarke LA, Beck M, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). J Pediatr 2004;144(5):581-8.
28. Dornelles AD, Artigalás O, da Silva AA, et al. Efficacy and safety of intravenous laronidase for mucopolysaccharidosis type I: A systematic review and meta-analysis. PLoS One 2017;12(8):e0184065.

A diagnostic journey in mucopolysaccharidosis

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

Mucopolysaccharidoses (MPS) are a group of rare, inherited lysosomal storage disorders that are clinically characterized by abnormalities in multiple organ systems. Each MPS is caused by a deficiency in the activity of a single, specific lysosomal enzyme required for glycosaminoglycan (GAG) degradation. A proportion of patients with MPS present with attenuated disease, have fewer signs and symptoms that occur later, and may remain undiagnosed for years. Patients with MPS typically show loss of joint range of motion and restricted mobility, and are frequently referred to rheumatologists. Joint disease in MPS is characterized by the absence of the local and systemic signs of inflammation. Other clinical signs include corneal clouding, umbilical or inguinal hemia, heart murmur, carpal tunnel syndrome, recurrent respiratory or ear infections. An MPS diagnosis is based on urinary GAG analyses, enzyme activity assays, and molecular testing.

Key words. *Mucopolysaccharidosis, diagnosis, treatment.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2018, 27 (3), 41-47.

review3_Layout 1 20.05.18 12:03 Page 48

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Изолированный предсердный амилоидоз — состояние проблемы

И.В. Жиров[1,2], А.А. Сафиуллина[1], А.В. Неволина[1], В.Б. Сергиенко[1], С.Н. Терещенко[1,2]

[1]НИИ кардиологии им А.Л. Мясникова ФГБУ "НМИЦ кардиологии" Минздрава России,
[2]Кафедра кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Амилоидоз — группа заболеваний, отличительным признаком которых является отложение в тканях и органах фибриллярного гликопротеида — амилоида. При системном амилоидозе часто поражается сердце, а иногда встречается его изолированное вовлечение. Очень важна ранняя диагностика амилоидоза, учитывая крайне неблагоприятный прогноз при клинически значимом поражении сердца. Диагноз амилоидоза сердца должен быть подтвержден гистологическим исследованием эндомиокарда. В настоящее время современная неинвазивная диагностика амилоидоза сердца основана на проведении эхокардиографии, магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с контрастированием и радионуклидных методов исследования. Дополнительно необходимо определять тип моноклональных иммуноглобулинов в сыворотке крови и мочи. Лечение амилоидоза сердца включает терапию сердечной недостаточности и подавление синтеза патологических белков-предшественников. Настоящий обзор посвящен особой форме амилоидоза сердца — изолированному предсердному амилоидозу.

Ключевые слова. *Амилоидоз, изолированный предсердный амилоидоз, диагностика.*

Клин. фармакол. тер., 2018, 27 (3), 48-52.

Впервые термин "амилоид" был использован в 1831 году немецким ученым М. Шлейденом, который обнаружил аморфное внеклеточное вещество и ошибочно посчитал его крахмалоподобным из-за характерной реакции с йодом [1]. Немецкий патолог Рудольф Вирхов в 1853 г. предложил термин "амилоид" для обозначения вещества, откладывающегося в органах больных "сальной болезнью" (так называли амилоидоз в начале XIX века) при туберкулезе, сифилисе, лепре [2]. В настоящее время установлено, что полисахариды составляют не более 4% от массы амилоида, однако термины "амилоид" и "амилоидоз" закрепились.

Отличительным свойством всех типов амилоида является способность к двойному лучепреломлению в сочетании с дихроизмом, что проявляется свечением в поляризованном свете предварительно окрашенных конго-красным конгофильных амилоидных отложений с изменением красного цвета на яблочно-зеленый (дихроизм) (рис. 1). Окраска тиофлавином Т, позволяющая определить светло-зеленую флюоресценцию, более чувствительна, чем окраска конго-красным, но менее специфична, поэтому для более точной диагностики амилоидоза рекомендуют применять оба этих метода [3-6].

В настоящее время особое значение придают установлению типа амилоидоза, так как некоторые его формы нуждаются в срочном лечении, а также отличаются в отношении прогноза [3-6]. В то же время, несмотря на достижения в понимании патогенеза и генетических аспектов, вопрос о тактике лечении больных амилоидозом остается нерешенным [7,8].

Типы амилоидоза

Классификация и терминология в отношении амилоидоза не до конца однозначны. С клинической точки зрения различают системные (генерализованные) и

Адрес: Москва, 121552, 3-я Черепковская ул., 15А

review3_Layout 1 20.05.18 12:03 Page 49

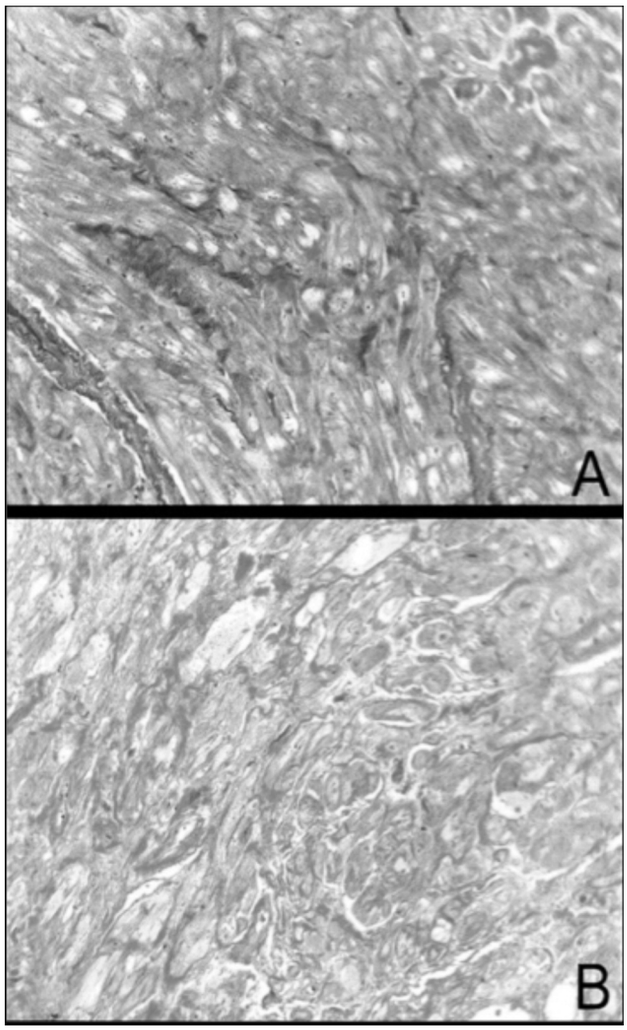


Рис. 1. Окрашенные конго красным образцы из правого предсердия [12]. Визуализируются участки накопления амилоида разной степени выраженности (флуоресцентная микроскопия)

локальные формы амилоидоза. Накопление AL-амилоида приводит к развитию первичного амилоидоза, ATTR-амилоида – семейного и старческого (сенильного) амилоидоза, AA-амилоида – вторичного амилоидоза [3]. Наиболее часто встречающиеся типы системного амилоидоза представлены в табл. 1.

Самой частой причиной развития амилоидоза сердца является отложение фрагментов легких цепей иммуно - глобулинов (так называемый первичный, или AL-амилоидоз), продуцируемых клональными клетками в красном костном мозге у пациентов как с миеломной болезнью, так и без нее [9].

Семейная форма амилоидоза является следствием накопления мутантного белка транстиретина, который ранее называли преальбумином [10]. Транстиретин является растворимым белком, участвующим в транспорте тироксина и витамина А. С течением времени даже нормальный (немутантный) транстиретин способен откладываться в сердце, особенно у пожилых людей, что приводит к развитию сенильного амилоидоза [6]. В редких случаях поражение сердца отмечается при вторичном амилоидозе, развивающемся при таких воспалительных заболеваниях, как ревматоидный артрит, болезнь Крона, туберкулез или лепра (отложение AA-амилоида или протеина А). Амилоидоз, ассоциированный с проведением диализа, в том числе с вовлечением сердца, развивается в результате накопления депозитов микроглобулина [11]. Кроме того, выделяют изолированный предсердный амилоидоз, или AANF-амилоидоз, – особую форму амилоидоза, при которой белком предшественником амилоида является предсердный натрийуретический пептид (ПНП) [11]. Место AANF-амилоидоза в классификации не установлено, его относят как к генерализованным, так и к локальным формам амилоидоза. Именно о данной форме амилоидоза и пойдет речь в настоящем обзоре.

Распространенность AANF-амилоидоза

C. Röcken и соавт. проанализировали 245 образцов ткани предсердий, полученных во время кардиохирургических вмешательств (средний возраст пациентов – 64 года). AANF-амилоидоз был выявлен у 16,3% больных [12]. O. Leone и соавт. исследовали 128 образцов миокарда ушек предсердия (66 – левого и 62 – правого) у 72 пациентов с постоянной или персистирующей фибрилляцией предсердий и 104 образца ушек предсердий у 52 пациентов с синусовым ритмом (контроль). Распространенность AANF-амилоидоза достоверно отличалась между двумя группами и составила 46% у пациентов с фибрилляцией предсердий и 12% в контрольной группе [13]. И, наконец, при прицельном исследовании миокарда предсердий у 100 пациентов в возрасте старше 80 лет AANF-амилоидоз был выявлен в 91% случаев [14]. У 4% пациентов отмечено сочетание ATTR- и AANF-амилоидоза [14]. Накопление амилоида подтверждалось при гистологическом изучении образца, окрашенного конго красным. Типирование амилоида проводилось при иммуногистохимическом исследовании с применением антител к ПНП человека и для дифференциальной диагностики – к человеческому транстиретину и компоненту амилоида Р.

Депозиты амилоидоза были выявлены во всех участках миокарда предсердий, в особенности в интерстиции субэндокардиального слоя и субэндокардиальном миокарде, а также в зонах анатомического расположения путей проведения нервного импульса в предсердиях. Интенсивность накопления в левом предсердии была выше, чем в правом [12,14].

Клиническое значение AANF-амилоидоза

Наличие AANF-амилоидоза в проведенных исследованиях коррелировало с длительностью зубца Р и возрастом. Независимыми предикторами его выявления служили фибрилляция предсердий и ревматические пороки сердца. По данным множественного регрессионного анализа, AANF-амилоидоз был единствен-

review3_Layout 1 20.05.18 12:03 Page 50

ТАБЛИЦА 1. Классификация наиболее распространенных форм амилоидоза

Тип амилоидоза	Частота поражения сердца (%)	Частота клинических проявлений поражения сердца (%)	Тип белка*	Предшественник амилоида	Лечение
Первичный	85	33	AL	Igλ, Igκ	Химиотерапия, аутотрансплантация стволовых клеток
Семейный	10	25	ATTR	Транстиретин	Трансплантация печени
Вторичный	редко	редко	AA	ApoSAA	Контроль воспаления
Сенильный	<5	10	ATTR	Транстиретин	Поддерживающая
Изолированный предсердный	-	-	AANF	МНУП	-

Примечание: *первой буквой А обозначают амилоид, следующие за ней буквы указывают на белок-предшественник. AL: амилоид легких цепей; ATTR: транстиретиновый амилоид; AA: амилоид сывороточного протеина А; AANF: амилоид мозгового натрийуретического пептида. Сенильный (старческий) амилоидоз обнаруживается у большинства пациентов после 80 лет, однако лишь у незначительной части приводит к значимой сердечной недостаточности. **Не всегда относят к системной форме амилоидоза. Ig – иммуноглобулины

ным, не зависимым от пола и возраста фактором, ассоциированным с наличием фибрилляции предсердий [12]. Распространенность AANF-амилоидоза у пациентов с постоянной и персистирующей формой фибрилляции предсердий выше, чем у больных с синусовым ритмом. Степень накопления амилоидного белка при данной форме амилоидоза коррелировала с длительностью фибрилляции предсердий и женским полом [13]. Клинико-демографическими предикторами AANF-амилоидоза были возраст старше 80 лет, гипертрофия миокарда левого желудочка (толщина задней стенки более 14 мм) и наличие множественных рубцов в миокарде желудочков.

Патогенез

Хроническая сердечная недостаточность является ведущей причиной заболеваемости и смертности в развитых странах [15]. Механическое повреждение и влияние циркулирующих нейрогормонов и цитокинов при сердечной недостаточности приводят к процессу, называемому ремоделированием сердца [16]. Как правило, наблюдают два типа клеточного ответа: гипертрофию, дисфункцию и гибель кардиомиоцитов и повышенное отложение и перестройку внеклеточного вещества, часто ассоциированные с отложением амилоида. Инфильтрация амилоидом приводит к разрушению внеклеточного матрикса и развитию диастолической дисфункции из-за прогрессирующего утолщения и ригидности миокарда [17].

Мозговой натрийуретический пептид (МНУП) играет важную роль в поддержании гемодинамики. Однако связи между развитием AANF-амилоидоза и ухудшением сократительной способности миокарда сердца (фракцией выброса левого желудочка) показано не было. Это позволяет предположить, что процессы, ведущие к повышению уровня МНУП, не обязательно способствуют отложению амилоида в предсердиях.

Так как распространенность AANF-амилоидоза у людей пожилого и старческого возраста очень высокая, считается, что он является неизбежным проявлением старения организма.

В проведенных недавно исследованиях была показана важная роль фиброза предсердий в развитии фибрилляции предсердий [18,19]. Участки фиброзной ткани создают электрическую неоднородность миокарда и включаются в цикл *macro re-entry* [18]. У пациентов с фибрилляцией предсердий и выраженным фиброзом предсердий также было показано повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [20,21]. Именно поэтому предполагается потенциальная эффективность терапии ингибиторов АПФ при фибрилляции предсердий [19,22]. Однако C. R öcken и соавт. выявили значимую обратную зависимость между количеством амилоида и степенью фиброза (рис. 2) [12]. Кроме того, в этом исследовании фиброз не оказывал влияния на частоту фибрилляции предсердий, поэтому авторы выделили группу пациентов, у которых терапия ингибиторами АПФ будет малоэффективной: пациенты с митральными и аортальными пороками или продвинутыми стадиями AANF-амилоидоза. Эти данные согласуются с результатами исследования F. Yo shihara и соавт. [23], которые продемонстрировали обратную зависимость между уровнем МНУП и распространенностью коллагена в левом предсердии [12]. В

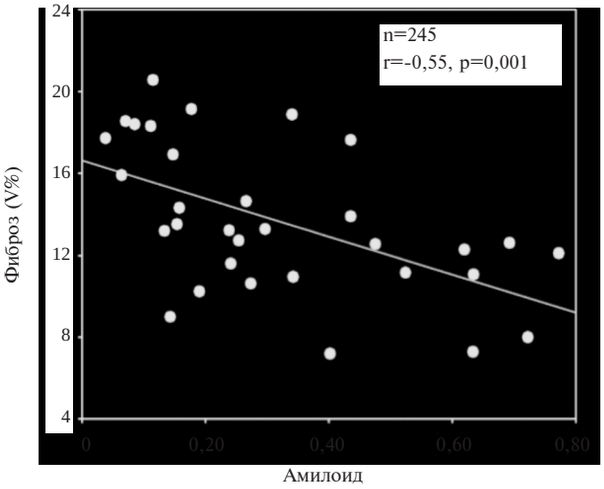


Рис. 2. Достоверная обратная корреляция между степенью фиброза (V %) и отдложением амилоида

review3_Layout 1 20.05.18 12:03 Page 51

любом случае, амилоид вызывает структурные изменения миокарда предсердий, нарушающие сократимость и проводимость кардиомиоцитов, а также токсическое повреждение путем накопления свободных радикалов, перекисного окисления липидов и апоптоза клеток. [24].

Хотя AANF-амилоидоза встречается намного чаще AL-амилоидоза, его роль в патогенезе сердечных аритмий у пожилых людей остается не до конца ясной [24].

Изолированный предсердный амилоидоз: причина или следствие?

Вышеуказанные исследования поднимают закономерный вопрос, является ли AANF-амилоидоз причиной фибрилляции предсердий у пожилых людей. Многочисленные регрессионные анализы показали, что возраст, коронарная болезнь сердца, тип проведенной кардиохирургической операции, но не амилоидоз были значимыми предикторами развития фибрилляции предсердий. Присутствие амилоида коррелировало с возрастом пациентов, длительностью волны P и типом кардиохирургической операции. При этом фибрилляция предсердий не являлась значимым фактором риска формирования амилоида. Более того, AANF-амилоидоз встречается намного чаще, чем фибрилляция предсердий: среди восьмидесятилетних пациентов около 10% страдают фибрилляцией предсердий, а частота AANF-амилоидоза в этой популяции достигает 90% [25-28]. В исследовании C. Röcken и соавт. [12] было показано, что фибрилляция предсердий ассоциирована с более высоким содержанием амилоида по сравнению с таковым при синусовом ритме. Это свидетельствует о том, что фибрилляция предсердий способствует накоплению амилоида, но не запускает его формирование.

В нескольких исследованиях выявлено значимое повышение уровня МНУП пациентов с фибрилляцией предсердий [29-32], особенно ее клапанной формой [33-34]. Содержание мРНК МНУП повышено у пациентов с клапанной патологией [34], что еще раз подтверждает предположение о том, что положительная корреляция между AANF-амилоидозом, типом хирургической операции и фибрилляцией предсердий обусловлена повышенным синтезом и секрецией МНУП, усиливающим накопление амилоида. В опытах на животных уровень МНУП повышался после индукции фибрилляции предсердий [35,36]. C. Röcken и соавт. сделали вывод о влиянии возраста и других неясных в настоящее время причин на формирование AANF-амилоидоза [12]. На развитие AANF-амилоидоза оказывают также влияние заболевания сердца (патология митрального клапана, персистирующая фибрилляция предсердий). В 1988 году H. Hodkinson and A. Pomerance [37] описали связь между сенильным сердечным амилоидозом и фибрилляцией предсердий, однако они не представили информацию о типе амилоидного белка и не анализировали влияние пола и возраста. C. Röcken и соавт. также полагают, что присутствие амилоида предрасполагает к развитию фибрилляции предсердий, которая, в свою очередь, способствует накоплению амилоида в миокарде, что ведет к формированию "порочного круга" [12]. Любопытно, что авторы показали также обратную корреляцию между терапией блокаторами кальциевых каналов и амилоидозом. Точная причина таких взаимосвязей до сих пор не ясна и нуждается в уточнении [12].

Диагностика

Несмотря на сложности в диагностике амилоидоза, особенно на ранних стадиях заболевания, для некоторых типов амилоидоза все же существуют диагностические алгоритмы. Однако ни в одном из проанализированных исследований не была освещена проблема диагностики AANF-амилоидоза, вероятно, ввиду малой его изученности. Во всех ранее проведенных работах AANF-амилоидоз диагностировали путем исследования образцов периоперационных тканей миокарда.

"Золотым" стандартом диагностики амилоидоза сердца является эндомиокардиальная биопсия с гистологическим анализом препарата. Среди неинвазивных методов исследования особое значение имеют эхокардиография, МРТ сердца с гадолинием и радионуклидные методы диагностики. Эхокардиография не имеет высокой ценности на ранних стадиях заболевания, однако позднее позволяет выявить ряд признаков, таких как концентрическое симметричное утолщение стенок обоих желудочков и межжелудочковой перегородки без дилатации и утолщение стенок увеличенных в размерах предсердий, а также зернистую инфильтрацию миокарда [38].

При МРТ сердца снижение интенсивности сигнала от миокарда в сочетании с отсроченным контрастированием сигнала от суб эндокарда после введения гадолиния (из-за наличия амилоидных отложений) позволяет провести дифференциальную диагностику амилоидоза от других кардиомиопатий [39].

Радионуклидная диагностика амилоидоза сердца представляет особый интерес в оценке тяжести заболевания и прогноза [40]. Ряд радиофармпрепаратов обладают способностью накапливаться в амилоиде (^{99m}Tc-пирофосфат, mTc-3,3 дифосфоно-1,2-пропанокарбоксиловая кислота) [41,42]. Учитывая важную роль в патогенезе амилоидоза сердца нарушений ритма и проводимости сердца, особое значение имеют исследования миокарда с ^{123}I мета-йод-бензил-гуанидином [43,44].

Лечение

Специфическая терапия AANF-амилоидоза не разработана. Более того, ее необходимость остается спорной, учитывая недостаточную изученность AANF-амилоидоза и его роли в формировании фибрилляции предсердий. В будущих исследованиях необходимо уточнить влияние AANF-амилоидоза на стратегии таких вмешательств, как катетерная аблация при фибрилляции предсердий и операция по типу "лабиринт" [19,22].

review3_Layout 1 20.05.18 12:03 Page 52

Заключение

Таким образом, в настоящее время не до конца понятна роль AANF-амилоидоза в формировании нарушений ритма сердца, в том числе фибрилляции предсердий, и сердечной недостаточности, не существует алгоритмов диагностики и лечения этого состояния, что требует дальнейших исследований.

1. Schleiden MJ. Grundzige der wissenschaftlichen Botanik. Leipzig: Verlag vonWilhelm Engelmann; 1842.
2. Virchow R. Virchow's Archiv fur pathologische Anatomie und fur klinische Medicin. 1854;135–8.
3. Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidoses. N Engl J Med 1997;337:898–909.
4. Khan MF, Falk RH. Amyloidosis. Postgrad Med J 2001;77:686–93.
5. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A. Amyloidosis. Hematol Oncol Clin North Am 1999;13:1211–33.
6. Merlini G, Westermark P. The systemic amyloidoses: clearer understanding of the molecular mechanisms offers hope for more effective therapies. J Intern Med 2004;255:159–78.
7. Buxbaum JN. The systemic amyloidoses. Curr Opin Rheumatol 2004;16:67–75.
8. Hirschfield GM, Hawkins PN. Amyloidosis: new strategies for treatment. Int J Biochem Cell Biol 2003;35:1608–13.
9. Dubrey SW, Cha K, Anderson J, et al. The clinical features of immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis with heart involvement. QJM 1998;91:141–57.
10. Hattori T, Takei Y, Koyama J, Nakazato M, Ikeda S. Clinical and pathological studies of cardiac amyloidosis in transthyretin type familial amyloid polyneuropathy. Amyloid 2003;10:229–39.
11. Dubrey SW, Cha K, Anderson J, et al. The clinical features of immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis with heart involvement. QJM 1998;91:141–57.
12. Rocken C, Peters B, Juenemann G, et al. Atrial amyloidosis: an arrhythmogenic substrate for persistent atrial fibrillation. Circulation 2002;106:2091–97.
13. Leone O, Boriani G, Chiappini B, et al. Amyloid deposition as a cause of atrial remodelling in persistent valvular atrial fibrillation. Eur Heart J 2004;25:1237-41.
14. Kawamura S, Takahashi M, Ishihara T, Uchino F. Incidence and distribution of isolated atrial amyloid: histologic and immunohistochemical studies of 100 aging hearts. Pathol Int 1995;45(5):335-42.
15. Beauchamp A, Peeters A, Tonkin A, Turrell G. Best practice for prevention and treatment of cardiovascular disease through an equity lens: a review. Europ J Cardiovasc Prevention Rehab 2010;17(5):599–606.
16. Corradi D, Maestri R, MacChi E, Callegari S. The atria: from morphology to function. J Cardiovasc Electrophysiol 2011;22(2):223–35.
17. Biolo A, Ramamurthy S, Connors LH, et al. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in cardiac amyloidosis: relationship to structural, functional myocardial changes and to light chain amyloid deposition. Circulation: Heart Failure. 2008;1(4):249–57.
18. Li D, Fareh S, Leung TK, et al. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. Circulation 1999;100:87–95.
19. Li D, Shinagawa K, Pang L, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. Circulation 2001;104:2608–14.
20. Goette A, Staack T, Röcken C, et al. Increased expression of extracellular-signal regulated kinases and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2000;35:1669–77.
21. Davies MJ, Pomerance A. Pathology of atrial fibrillation in man. Br Heart J 1972;34:520–5.
22. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. Nature 2002;415:219–26.
23. Yoshihara F, Nishikimi T, Sasako Y, et al. Plasma atrial natriuretic peptide concentration inversely correlates with left atrial collagen volume fraction in patients with atrial fibrillation: plasma ANP as a possible biochemical marker to predict the outcome of the maze procedure. J Am Coll Cardiol 2002;39:288–94.
24. Romero FJ, Bosch-Morell F, Romero MJ, et al. Lipid peroxidation products and antioxidants in human disease. Environm Health Perspectiv 1998;106(5):1229–33.
25. Westermark P, Johansson B, Natvig JB. Senile cardiac amyloidosis: evidence of two different amyloid substances in the ageing heart. Scand J Immunol 1979; 10:303–8.
26. Steiner I. The prevalence of isolated atrial amyloid. J Pathol 1987;153:395–8.
27. Kawamura S, Takahashi M, Ishihara T, et al. Incidence and distribution of isolated atrial amyloid: histologic and immunohistochemical studies of 100 aging hearts. Pathol Int 1995;45:335–42.
28. Cornwell GGI, Murdoch W, Kyle RA, et al. Frequency and distribution of senile cardiovascular amyloid: a clinicopathologic correlation. Am J Med 1983;75: 618–23.
29. Wallen T, Landahl S, Hedner T, et al. Atrial peptides, ANP(1–98) and ANP(99–126) in health and disease in an elderly population. Eur Heart J 1993;14:1508–13.
30. Berglund H, Boukter S, Theodorsson E, et al. Raised plasma concentrations of atrial natriuretic peptide are independent of left atrial dimensions in patients with chronic atrial fibrillation. Br Heart J 1990;64:9–13.
31. Rossi A, Enriquez-Sarano M, Burnett JC Jr, et al. Natriuretic peptide levels in atrial fibrillation: a prospective hormonal and Doppler-echocardiographic study. J Am Coll Cardiol 2000;35:1256–62.
32. Tuinenburg AE, Van Veldhuisen DJ, Boomsma F, et al. Comparison of plasma neurohormones in congestive heart failure patients with atrial fibrillation versus patients with sinus rhythm. Am J Cardiol 1998;81:1207–10.
33. Hryniewiecki T, Rawczynska-Englert I, Orlowska-Baranowska E, et al. Atrial natriuretic peptide in rheumatic mitral valve disease. Pol Arch Med Wewn 1993;89:293–7.
34. Tuinenburg AE, Brundel BJ, Van Gelder IC, et al. Gene expression of the natriuretic peptide system in atrial tissue of patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol 1999;10:827–35.
35. Willems R, Sipido KR, Holemans P, et al. Different patterns of angiotensin II and atrial natriuretic peptide secretion in a sheep model of atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol 2001;12:1387–92.
36. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, et al. Electrical remodeling due to atrial fibrillation in chronically instrumented conscious goats: roles of neurohumoral changes, ischemia, atrial stretch, and high rate of electrical activation. Circulation 1997;96:3710–20.
37. Hodkinson HM, Pomerance A. The clinical significance of senile cardiac amyloidosis: a prospective clinico-pathological study. Q J Med 1977;183:381–7.
38. Selvanayagam J., Hawkins P., Paul B. et al. Evaluation and management of the cardiac amyloidosis. J Am Coll Cardiol 2007;50(2):2101–10.
39. Zhao L, Tian Z, Fang Q. Diagnostic accuracy of cardiovascular magnetic resonance for patients with suspected cardiac amyloidosis: a systematic review and meta-analysis. BMC Cardiovasc Disord 2016;16:129.
40. Сергиенко В.Б., Терещенко С.Н., Аншелес А.А. и др. Радионуклидные методы в диагностике амилоидоза сердца. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2018;14(1):94-100.
41. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. J Am Coll Cardiol 2005;46(6):1076-84.
42. Rapezzi C, Quarta CC, Guidalotti PL, et al. Usefulness and limitations of 99mTc-3,3-diphosphono1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy in the aetiological diagnosis of amyloidotic cardiomyopathy. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2011;38(3):470-8.
43. Сергиенко В.Б., Аншелес А.А. Радионуклидная диагностика с нейротропными радиофармпрепаратами. М.: Инфра-М; 2014.
44. Швалев В.Н., Реутов В.П., Сергиенко В.Б. и др. Механизмы развития кардиологических заболеваний при возрастных нарушениях состояния нервной системы. Казанский мед журнал 2016;97(4):598-606.

Isolated atrial amyloidosis - current state

I.V. Zhirov, A.A. Safiullina, A.V. Nevolina, V.B. Sergienko, S.N. Tereshenko

Amyloidosis is a group of diseases characterized by the deposition of fibrillar glycoprotein in different tissues and organs. Systemic amyloidosis frequently involves the heart. However, myocardial disease can be isolated. Early diagnosis of amyloidosis is essential given the poor prognosis in patients with clinically significant heart involvement. Cardiac amyloidosis should be confirmed histologically by myocardial biopsy. Modern non-invasive methods include echocardiography, MRI with late gadolinium enhancement and radionuclide methods. In patients with amyloidosis, monoclonal immunoglobulines should be determined in serum and urine. Patients with cardiac amyloidos should receive treatment for heart failure and therapy aimed at suppression of synthesis of precursors of amyloid. The authors review isolated atrial amyloidosis.

Keywords. *Amyloidosis, isolated atrial amyloidosis, diagnosis.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2018, 27 (3), 48-52.

review3_Layout 1 20.05.18 12:03 Page 53

Краткосрочная и долгосрочная безопасность терапии как главный фактор выбора нестероидного противовоспалительного препарата

Д.С. Касаткин

ФГБОУ ВО Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России

В данном обзоре приводятся данные о безопасности использования нестероидных противовоспалительных препаратов при патологии костно-мышечной системы. Особое внимание уделяется долгосрочным нежелательным эффектам, таким как воздействие на хрящ и ускорение старения костной ткани. Рассматриваются механизмы старения хряща, а также протективного и повреждающего эффектов препаратов данной группы.

Ключевые слова. *НПВП, старение хряща, ацеклофенак, безопасность.*

Клин. фармакол. тер., 2018, 27 (3), 53-57.

В течение последних десятилетий, благодаря достижениям медицины, контролю инфекционных заболеваний и улучшению питания населения, существенно увеличился процент людей, доживающих до пожилого и старческого возраста. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, число людей старше 65 лет к 2050 году достигнет полутора миллиардов, при этом средний возраст также увеличится [1]. В связи с этим все острее встают вопросы об улучшении качества жизни людей пожилого возраста, продлении эффективной трудоспособности до зрелого возраста, а также потенциальных мерах по замедлению старения организма. Старение рассматривается в настоящее время как прогрессирующее нарушение функции регуляторных систем – нервной, эндокринной и иммунной. Именно рассогласование деятельности систем и отдельных их компонентов, вероятно, приводит к ускоренному старению органов.

Несмотря на общее снижение физической нагрузки на организм современного человека в течение всей жизни, уменьшение представленности тяжелого физического труда в большинстве развивающихся и развитых стран, проблема старения позвоночника остается актуальной, что, вероятно, связано с изменениями стереотипа движений, длительными статическими нагрузками и ограничением общей двигательной активности человека. Одними из наиболее распространенных возраст-зависимых заболеваний являются остеоартроз/остеоартрит крупных суставов, спондилез, спондилоартроз и грыжи межпозвонковых дисков [2]. В свою очередь, нарушение функции крупных суставов нижних конечностей, а также нарушение подвижности позвоночного столба играют существенную роль в ограничении двигательной активности [3], способности к самостоятельному перемещению и самообслуживанию в пожилом и зрелом возрасте [4].

Согласно принятым клиническим рекомендациям по терапии боли при остеоартрозе и патологии позвоночника ведущую роль по-прежнему играют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые блокируют синтез простагландинов, важнейших медиаторов боли и воспаления, оказывая патогенетическое действие при патологии опорно-двигательного аппарата. Комбинация анальгетического и противовоспалительного потенциала выделяет данную группу препаратов среди других анальгетиков и делает их средством первой линии для симптоматической терапии при любой патологии, связанной с повреждением и воспалением ткани [5].

Однако, несмотря на несомненную клиническую эффективность, применение НПВП имеет определенные ограничения с позиции краткосрочной и долгосрочной безопасности. Это связано с тем, что даже кратковременный прием этих препаратов в небольших дозах может приводить к развитию побочных эффектов, которые, в целом, встречаются примерно в 25% случаев, а у 5% больных могут представлять серьезную угрозу для жизни [6]. Согласно определению ВОЗ, неблагоприятная побочная реакция – это неблагоприятный и неожиданный ответ на введение в организм лекарственного средства, который проявляется при использовании обычных доз препарата для профилактики, диагностики, лечения заболевания или изменения физиологических функций [7]. Побочная реакция имеет причинно-следственную связь с использованием лекарственного препарата и может приводить к уменьшению его дозы или отмене и препятствовать повторному назначению в будущем [8]. К числу наиболее изученных нежелательных побочных реакций класса А, т.е. непосредственно связанных с основным механизмом действия, относят НПВП-гастропатию, включая эрозии желудка и двенадцатиперстной кишки, гепатотоксичность и кардиотоксичность. В последнее время обсуждается также потенциальная токсичность ряда НПВП в отношении клеток матрикса хряща, в том числе меж-

Адрес: 150000, Ярославль, ул.Революционная, 5

review3_Layout 1 20.05.18 12:03 Page 54

позвонкового диска. Особенно высок риск побочных эффектов у людей пожилого и старческого возраста, которые составляют более 60% потребителей НПВП. Необходимо также отметить, что при многих заболеваниях существует необходимость в длительном приеме НПВП, а частота и выраженность нежелательных реакций класса А зависят от разовой и суммарной дозы.

Несмотря на кажущуюся простоту анатомического и молекулярного строения и отсутствие сложно организованных структур, межпозвонковый диск относят к образованиям, в которых процессы старения наблюдаются достаточно рано, что подтверждается данными аутопсий [9] и исследований у животных [10,11]. Фиброзное кольцо диска, состоящее из высоко организованных ламелей коллагена I типа, расположенных под углом 30°, а также синтезирующих коллаген фиброхондроцитов, выполняет стабилизирующую функцию для основной массы диска и в высокой степени подвержено механической травматизации [12]. Пульпозное ядро, состоящее из диффузно расположенных волокон коллагена II типа и эластина, а также агрегатов протеогликанов и хондроцитоподобных клеток, выполняет роль амортизатора и обеспечивает незначительный объем движений [13]. Ядро диска не имеет собственных сосудов и нервов, поэтому энергетическое обеспечение клеток диска, а также доставка необходимых веществ для репарации диска осуществляется за счет капиллярной сети наружной части фиброзного кольца [14].

В качестве молекулярных механизмов нормального старения суставов в настоящее время рассматриваются накопление патологических белков [15], снижение функции и повышенное разрушение митохондрий [16], укорочение теломер в стволовых клетках, уменьшение или полное исчезновение клеток-предшественниц хрящевой ткани, прогрессирующее снижение способности к репарации ДНК в хондроцитах [17], что в итоге снижает репаративные способности хрящевой ткани и приводит к росту костных образований (остеофитов), анкилозированию суставов. В старении суставов можно выделить 3 основные фазы: 1) накопление повреждений в биомолекулах, 2) аномальный клеточный, в том числе иммунный ответ на повреждение, 3) нарушение морфологической структуры и снижение эффективного функционирования сустава.

Нарушение белкового гомеостаза – это наиболее раннее проявление начинающегося старения диска. Важнейшую роль в этом процессе играет снижение активности хондроцитоподобных клеток пульпозного ядра. В результате смещения баланса в сторону деградации экстрацеллюлярного матрикса молекулы аггрекана переходят в менее ассоциированные формы, укорачиваются цепи гликозаминогликанов [18], а также уменьшается количество связывающего белка и гиалуроновой кислоты [19]. Существенным моментом, снижающим механическую резистентность диска, является также деградация малых протеогликанов, богатых лейцином (бигликан, декорин), обеспечивающих соединение отдельных молекул коллагена I и II типа [20]. Все это приводит к снижению способности удерживать жидкость внутри пульпозного ядра и недостаточной сопротивляемости диска вертикальным перегрузкам. Существенным фактором, снижающим активность клеток стромы диска, является нарастающая с возрастом нестабильность мембран митохондрий [21] и активное свободнорадикальное окисление [22]. Воздействие пероксид-ионов, в частности, переводит хондроциты в стойкую интерфазу и препятствует их дальнейшему делению [23].

Нарастающие изменения молекулярного состава стареющего диска вызывают аномальный ответ как со стороны клеток матрикса диска, так и со стороны иммунной системы [24]. Попытки восстановления молекулярного гомеостаза приводят к эффекту постоянной дизрегуляции с повышением выделения ряда сигнальных молекул, таких как фактор некроза опухолей альфа (ФНО-α), интерлейкин (ИЛ)-1 β, ИЛ-6 и ИЛ-8 [25-27]. Все указанные молекулы играют существенную роль в активации пути воспаления NF-κB, которому отводится на настоящий момент наиболее значимая роль в механизмах старения диска [28]. Системная медикаментозная и генетическая блокада пути NF-κB в эксперименте на мышах существенно снижала скорость старения матрикса диска [29]. Цитокины ИЛ-1β и ФНО-α активируют также специфические пути митоген-активируемых протеинкиназ (MAPK), такие как внеклеточные киназы (ERK) и изоформы p38 (p38MAPKs), что приводит к повышению уровня катаболических молекул, в том числе матриксных металлопротеаз [30,31]. Блокада митоген-активируемых протеинкиназ прямым введением глюкозамина в матрикс диска приводит к существенному замедлению его деградации [32]. Другим важным процессом, влияющим на старение диска, является накопление дефектов ДНК хондроцитов, а также укорочение теломер, что приводит к активации киназного пути p53-p21-Rb [33] и торможению деления клеток матрикса. Таким образом, иммунный и клеточный ответ по мере старения диска сопровождается существенным снижением пула продуцирующих матрикс клеток.

Накопление аномальных молекул в матриксе диска в сочетании с аномальным клеточным ответом со стороны хондроцитов при старении приводит к общему снижению гидратации диска, внутридискового давления, уменьшению эластичности связок, повышенной склонности к формированию надрывов и трещин в пульпозном ядре и фиброзном кольце [34]. Данные изменения существенно снижают функциональную активность диска и повышают скованность движений в позвонково-двигательном сегменте.

Помимо нормального старения межпозвонковых дисков, поражающего в равной степени все сегменты, выделяют также патологически ускоренную дегенерацию дисков, возникновение которой связано с генетической предрасположенности (наличием наследственной патологии соединительной ткани), существенными одномоментными повреждениями и

review3_Layout 1 20.05.18 12:03 Page 55

хроническими микротравмами, действием факторов окружающей среды, например, курения или ожирения [35-37]. При этом главную роль в процессе развития дегенерации диска, вероятно, играет именно ИЛ-1 β [38]. Данный цитокин в условиях патологии существенно повышает продукцию матриксных металлопротеаз хондроцитами, включая коллагеназы (MMP-1, -8, -13), аггреканазы (ADAM-TS4 и -TS5) и желатиназы (MMP-2, -9), тормозит экспрессию ингибиторов матриксных металлопротеаз, способствует синтезу активатора плазминогена, а также стимулирует синтез и высвобождение некоторых эйкозаноидов, включая простагландины, в том числе простагландин Е, и лейкотриены [39].

Биологическая активность НПВП обусловлена различными механизмами, многие из которых не связаны с ингибированием циклооксигеназ и подавлением продукции продуктов обмена арахидоновой кислоты. Дополнительными эффектами могут быть подавление функции нейтрофилов и взаимодействия лейкоцитов с эндотелием сосудов, угнетение активности пути нейрогенного воспаления NF- κB, подавление пролиферации и индукция апоптоза некоторых клеток, а также угнетение активности матриксных металлопротеаз. Классическим примером неоднородности действия НПВП является эффективность лечения ряда головных болей исключительно с использованием индометацина [40].

НПВП характеризуются различными механизмами действия на клеточные компоненты матрикса хрящевой ткани [41,42]. Так, салицилаты и ибупрофен при систематическом применении ингибируют синтез основных компонентов матрикса хряща, включая синтез протеогликанов, гликозаминогликанов и гиалуроната, а также приводят к снижению пролиферации хондроцитов [43,44]. Индометацин и целекоксиб при продолжительном использовании могут снижать продукцию коллагена II типа, а ибупрофен – коллагена I типа [45], что может оказывать неблагоприятное действие на матрикс стареющего хряща. Негативное влияние НПВП на хрящ происходит также за счет нарушения окислительного фосфорилирования в митохондриях, ингибирования NO-индуцированного апоптоза, причем независимо от циклооксигеназы-2 и продукции простагландина Е2. Действие НПВП на метаболические процессы в хондроцитах в каждом конкретном случае связано с их метаболической активностью, дозой препарата и изначальной степенью повреждения хряща. Таким образом, многие НПВП дают потенциально негативный эффект на хрящевую ткань, ускоряя тем самым процесс ее старения, что может оказаться существенным с увеличением возраста.

Одним из наиболее перспективных препаратов группы НПВП с благоприятным профилем безопасности в отношении желудочно-кишечного тракта, гепато- и кардиотоксичности является ацеклофенак (Аэртал ®) – производное фенилацетиловой кислоты и ближайший “родственник” диклофенака. Однако в его формулу включена 2,6-дихлорфениламиногруппа, а это небольшое отличие существенно изменяет фармакологические свойства препарата [47].

Наряду с достаточной эффективностью в терапии острых, в том числе послеоперационных болей, препарат оказывает значимое обезболивающее и противовоспалительное действие при хронической патологии позвоночника и суставов. В мета-анализ клинических исследований ацеклофенака (Аэртал®) у 2242 пациентов с остеоартрозом [48] были включены 9 рандомизированных клинических исследований длительностью от 6 до 12 недель, в которых препарат в дозе 200 мг/сут сравнивали с диклофенаком 150 мг, напроксеном 1000 мг, пироксикамом 20 мг и парацетамолом 3 г/сут. Все изученные НПВП не имели достоверных различий по анальгетическому эффекту и улучшению функции суставов. Однако частота НПВП-гастропатии и других желудочно-кишечных осложнений на фоне терапии ацеклофенаком была достоверно ниже, чем при лечении другими препаратами. Аналогичные данные получены и в других клинических исследованиях препарата [49].

Вторым фактором, ограничивающим применение НПВП, является потенциальное увеличение риска развития инфаркта миокарда и ишемического инсульта. Впервые данные о безопасности ацеклофенака (Аэртал®) в отношении данной группы событий были получены A. Helin-Salmivaara и соавт. [50], которые анализировали наличие опыта применения НПВП у 33309 пациентов с инфарктом миокарда и 138949 человек сходного пола и возраста, составивших контрольную группу. При лечении ацеклофенаком относительный риск развития инфаркта миокарда (1,23; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,97–1,62) был ниже, чем при применении индометацина (1,56; 95% ДИ 1,21–2,03), ибупрофена (1,41; 95% ДИ 1,28–1,55) и диклофенака (1,35; 95% ДИ 1,18–1,54). По данным мета-анализа SOS Project (Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs) [51] ацеклофенак (Аэртал ®) характеризовался более низким риском инсульта (1,06) по сравнению с напроксеном (1,24). Сходные данные были получены при анализе риска инфаркта миокарда (0,97 против 1,18 у напроксена), что подтверждает возможность применения препарата у пациентов с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений.

С учетом неоднородности влияния НПВП на компоненты матрикса хряща интересным представляется изучение влияния ацеклофенака (Аэртал ®) на дегенерацию и ускоренное старение хряща. Одним из существенных механизмов действия препарата, помимо собственно блокады циклооксигеназ, является повышение внутрихрящевого синтеза антагониста рецептора к интерлейкину-1, что приводит к дезактивации основных путей деградации хряща, в том числе блокаде NF-κB пути и снижению активности матриксных металлопротеаз [52]. Данное свойство относится к числу главных достоинств ацеклофенака и является веским доводом в пользу его применения у пациентов зрелого и пожилого возраста, имеющих признаки дегенерации хряща, а также у людей молодого возраста

review3_Layout 1 20.05.18 12:03 Page 56

с факторами риска преждевременного старения хряща, такими как ожирение, курение, частые микротравмы связок. Позитивное влияние ацеклофенака на суставной хрящ было показано J. Dingle и M. Parker [54], которые сравнивали эффекты 13 НПВП на хрящевую ткань. Всего было исследовано 650 проб, взятых у больных остеоартрозом, и 180 проб, полученных у лиц без патологии суставов (контроль). Некоторые препараты, в том числе индометацин, ибупрофен и диклофенак, оказывали негативное влияние на матрикс хряща, в в то время как ацеклофенак способствовал активному восстановлению ткани, подавляя катаболизм.

Таким образом, Аэртал® – оригинальный ацеклофенак компании "Гедеон Рихтер" зарекомендовал себя в рамках клинических исследований и в реальной клинической практике как эффективный НПВП в отношении патологии опорно-двигательного аппарата, безопасный в отношении желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы даже при длительном использовании у пациентов с сопутствующими заболеваниями. Отдельным важным эффектом является положительное действие на хрящевой матрикс, в том числе межпозвонкового диска, что позволяет говорить о протективном эффекте данного препарата в отношении преждевременного старения хрящевой ткани позвоночника. Данный эффект может оказаться решающим фактором при выборе НПВП для терапии, так как, наряду с непосредственным уменьшением болей в шее и нижней части спины и повышением двигательной активности в краткосрочной перспективе, он может потенциально отдалить наступление стойкой малоподвижности позвоночника в зрелом и пожилом возрасте.

1. The Department of Economic and Social Affairs of the United Nations Secretariat. World Population Prospects. The 2015 Revision. Available from: http://esa.un.org/unpd/wpp/Publications/FIles/Key_FIndings_WPP_2015.pdf
2. Dillon C, Rasch E, Gu Q, Hirsch R. Prevalence of knee osteoarthritis in the United States: arthritis data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey 1991–1994. J Rheumatol 2006;33:2271–9.
3. Morone NE, Karp JF, Lynch CS. Impact of chronic musculoskeletal pathology on older adults: a study of differences between knee OA and low back pain. Pain Med 2015;10:693–701.
4. Hirvensalo M, Rantanen T, Heikkinen E. Mobility difficulties and physical activity as predictors of mortality and loss of independence in the community - living older population. J Am Geriatr Soc 2000;48:493-8.
5. Эрдес Ш.Ф., Галушко Е.А. Медико-социальное значение патологии суставов и позвоночника среди взрослого населения РФ. Боль 2009;3:19–20.
6. Насонов Е.Л., Цветкова Е.С., Балабанова Р.М. Новые аспекты противовоспалительной терапии ревматических заболеваний: теоретические предпосылки и клиническое применение мелоксикама. Клин медицина 1996;4:4-8.
7. WHO. International drug monitoring: the role of national centres. Rep Ser WHO 1972, no 498.
8. Laurence DA. Dictionary of pharmacology and allied topics, 2nd ed. Amsterdam, Elsevier, 1998: 8-9.
9. Miller JA, Schmatz C, Schultz AB. Lumbar disc degeneration: correlation with age, sex, and spine level in 600 autopsy specimens. Spine 1988;13:173–8.
10. Laing AC, Cox R, Tetzlaff W. Effects of advanced age on the morphometry and degenerative state of the cervical spine in a rat model. Anat Rec (Hoboken) 2011; 294:1326–36.
11. Duncan AE, Colman RJ, Kramer PA. Longitudinal study of radiographic spinal osteoarthritis in a macaque model. J Orthop Res 2011;29:1152–60.
12. Boos N, Weissbach S, Rohrbach H. Classification of age- related changes in lumbar intervertebral discs: 2002 Volvo Award in basic science. Spine 2002;27: 2631–44.
13. Roughley PJ, Alini M, Antoniou J. The role of proteoglycans in aging, degeneration and repair of the intervertebral disc. Biochem Soc Trans 2002;30:869–74.
14. Urban JPG, Smith S, Fairbank JCT. Nutrition of the intervertebral disc. Spine 2004;29:2700–9.
15. Niedernhofer LJ, Robbins PD. Signaling mechanisms involved in the response to genotoxic stress and regulating lifespan. Int J Biochem Cell Biol 2008;40:176–80.
16. Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. Nature 2000;408:239–47.
17. Hasty P, Campisi J, Hoeijmakers J. Aging and genome maintenance: lessons from the mouse? Science 2003;299:1355–59.
18. Roughley PJ. Biology of intervertebral disc aging and degeneration: involvement of the extracellular matrix. Spine 2004;29:2691–9.
19. Tengblad A, Pearce RH, Grimmer BJ. Demonstration of link protein in proteoglycan aggregates from human intervertebral disc. Biochem J 1984;222:85–92.
20. Roughley PJ, White RJ, Magny MC. Non- proteoglycan forms of biglycan increase with age in human articular cartilage. Biochem J 1993;295:421–6.
21. Gruber HE, Watts JA, Hoelscher GL, et al. Mitochondrial gene expression in the human annulus: in vivo data from annulus cells and selectively harvested senescent annulus cells. Spine J 2011;11:782-91.
22. Kim KW, Chung HN, Ha KY, et al. Senescence mechanisms of nucleus pulposus chondrocytes in human intervertebral discs. Spine J 2009;9:658-66.
23. Dimozi A, Mavrogonatou E, Sklirou A, Kletsas D. Oxidative stress inhibits the pro liferation, induces premature senescence and promotes a catabolic phenotype in human nucleus pulposus intervertebral disc cells. Euro Cell Mater 2015;30:89-102.
24. López- Otín C, Blasco MA, Partridge L. The hallmarks of aging. Cell 2013;153: 1194–217.
25. Bachmeier BE, Nerlich AG, Weiler C. Analysis of tissue distribution of TNF- alpha, TNF - alpha- receptors, and the activating TNF - alpha- converting enzyme suggests activation of the TNF - alpha system in the aging intervertebral disc. Ann NY Acad Sci 2007;1096:44–54.
26. Phillips KL, Cullen K, Chiverton N. Potential roles of cytokines and chemokines in human intervertebral disc degeneration: interleukin - 1 is a master regulator of catabolic processes. Osteoarthritis Cartilage 2015;77:1165.;
27. Le Maitre CL, Hoyland JA, Freemont AJ. Catabolic cytokine expression in degenerate and herniated human intervertebral discs: IL-1beta and TNFalpha expression profile. Arthritis Res Ther 2007;9:R77
28. Wuertz K, Vo N, Kletsas D. Inflammatory and catabolic signalling in intervertebral discs: the roles of NF-κ B and MAP kinases. Eur Cell Mater 2012;23:103–19.
29. Nasto LA, Seo HY, Robinson AR. ISSLS prize winner: inhibition of NF - κB activity ameliorates age- associated disc degeneration in a mouse model of accelerated aging. Spine 2012;37:1819–25.
30. Wang X, Wang H, Yang H. Tumor necrosis factor α- and interleukin- 1β- dependent matrix metalloproteinase - 3 expression in nucleus pulposus cells requires cooperative signaling via syndecan 4 and mitogen- activated protein kinase-NF- κB axis: implications in inflammatory disc disease. Am J Pathol 2014;184: 2560–72.
31. Yang W, Yu XH, Wang C. Interleukin- 1β in intervertebral disk degeneration. Clin Chim Acta 2015;450:262–72.
32. Studer RK, Gilbertson LG, Georgescu H. P38 MAPK inhibition modulates rabbit nucleus pulposus cell response to IL- 1. J Orthop Res 2008;26:991–8.
33. Kim KW, Chung HN, Ha KY, et al. Senescence mechanisms of nucleus pulposus chondrocytes in human intervertebral discs. Spine J 2009;9:658-66.
34. Scharf B, Clement CC, Yodmuang S. Age - related carbonylation of fibrocartilage structural proteins drives tissue degenerative modification. Chem Biol 2003;20: 922–34.
35. Nasto LA, Ngo K, Leme AS. Investigating the role of DNA damage in tobacco smoking- induced spine degeneration. Spine J 2014;14:416–23.
36. Sambrook PN, MacGregor AJ, Spector TD. Genetic influences on cervical and lumbar disc degeneration: a magnetic resonance imaging study in twins. Arthritis Rheum 1999;42:366–72.
37. Samartzis D, Karppinen J, Chan D. The association of lumbar intervertebral disc degeneration on magnetic resonance imaging with body mass index in overweight and obese adults: a population- based study. Arthritis Rheum 2012;64:1488–96.
38. Martel-Pelletier J, Pelletier J-P. Inflammatory factors involved in osteoarthritis. In: Osteoarthritis, Inflammation and Degradation: A Continuum. IOS Press. 2007, 3–13.
39. Huskinsson EC, Berry P, Gishen P. Effects of antiinflamm:atory drugs on the progression of osteoarthritis of the knee. J Rheumatol 1995;22:1941–6.
40. Summ O, Evers S. Mechanism of action of indomethacin in indomethacin-responsive headaches. Curr Pain Headache Rep 2013;17(4):327.
41. Ding C. Do NSAID affect the progression of osteoarthritis? Inflammation 2002;26:139–42.
42. Mastbergen SC, Biijlsma JW, Lefeber FP. Selective COX-2 inhibition is favorable to human early and latestage osteoarthritis cartilage: a human in vitro study. Osteoarthritis Cartilage 2005;13:519–26.
43. Ostensen M. Cartilage changes in arthritis do non-steroidal antiphlogistics have positive or negative effects? Tiddsskr NorLaegeforen 1991;111:838-40.
44. Sun F, Zhang Y, Li Q. Therapeutic mechanisms of ibuprofen, prednisone and betamethasone in osteoarthritis. Molecular Med Rep 2017;15:981-7.
45. Ou YS, Tan C, An H, et al. The effects of NSAIDs on types I, II, and III collagen metabolism in a rat osteoarthritis model. Rheumatol Int 2012;32(8):2401-5.
46. Saraf S. Aceclofenac: A potent non-steroidal anti-inflammatory drug in latest reviews. Latest Rev 2006;4(3).
47. Patel PB, Patel TK. Efficacy and safety of aceclofenac in osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Rheumatol 2017;4(1):11-8.
48. Каратеев А.Е., Мисиюк А.С. Нестероидные противовоспалительные препараты как первая ступень при лечении скелетно-мышечной боли. Совре - менная ревматология 2015;3:61-9.
49. Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Vesalainen R. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case control study from Finland. Eur Heart J 2006;27(14);1657–63.
50. Salvo F, Fourrier-R églat A, Bazin F, et al. Cardiovascular and gastrointestinal safety of NSAIDs: a systematic review of meta-analyses of randomized clinical trials. Clin Pharmacol Ther 2011;89(6):855-66.
51. Maneiro E, López-Armada MJ, Fernández-Sueiro JL, et al. Aceclofenac increases the synthesis of interleukin 1 receptor antagonist and decreases the production of nitric oxide in human articular chondrocytes. J Rheumatol 2001;28(12):2692-9.
52. Dingle JT, Parker M. NSAID stimulation of human cartilage matrix synthesis: a

review3_Layout 1 20.05.18 12:03 Page 57

study of the mechanism of action of aceclofenac. Clin Drug Invest 1997;14:353–62.

Short-term and long-term safety as a main criterium for the choice of anti-inflammatory agent

D.S. Kasatkin

This review provides data on the safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with the diseases of the musculoskeletal system. Particular attention is paid to the long-term side effects, such as effects on cartilage and accelerated aging of bone tissue. The mechanisms of cartilage aging, as well as the mechanisms of protective and damaging effect of drugs of this group are discussed.

Key words. *NSAIDs, cartilage aging, aceclofenac, safety.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2018, 27 (3), 53-57.

razbor3_Layout 1 20.05.18 12:04 Page 58

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

Современные представления о болезни Бехчета

С.В. Моисеев[1,2], Н.М. Буланов[1], Е.А. Каровайкина[1], Н.Р. Носова[1], Е.А. Макаров[1], А.С. Зыкова[2], Е.И. Кузнецова[1], О.О. Бородин[1], Н.В. Никифорова[1], П.И. Новиков[1]

[1]Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний им. Е.М. Тареева, УКБ №3,
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет),
[2]Факультет фундаментальной медицины, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

Болезнь Бехчета, это редкое системное заболевание, которое относят к группе системных васкулитов без преобладающего типа сосудистого поражения (с вариабельным диаметром пораженных сосудов). Критерии диагноза включают в себя афтозный стоматит или герпетиформные язвы, рецидивирующие не менее 3 раз в год, в сочетании по крайней мере с двумя симптомами: рецидивирующие язвы гениталий, поражение глаз (передний, задний увеит, клетки в стекловидном теле, васкулит сетчатки); поражение кожи (узловатая эритема, псевдофолликулит и папулопустулезные высыпания, акнеподобная сыпь у пациента в постпубертатном периоде, не получающего глюкокортикостероиды); положительный тест патергии.

Ключевые слова. *Болезнь Бехчета, системный васкулит, диагностика, лечение.*

Клин. фармакол. тер., 2018, 27 (3), 58-66.

Моисеев С.В.: Болезнь Бехчета (ББ) – это редкое системное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся развитием острых эпизодов системной воспалительной активности и протекающее с поражением различных органов и систем. В соответствии с современной классификацией, принятой на конференции в Чапел-Хилле в 2012 г., ББ относят к группе системных васкулитов без преобладающего типа сосудистого поражения (васкулит с вариабельным диаметром пораженных сосудов), поскольку при этом заболевании в патологический процесс могут вовлекаться сосуды почти любого диаметра и локализации [1,2]. Заболевание впервые было выделено в отдельную нозологическую форму турецким дерматологом Хулуси Бехчетом в 1937 г., который на основании длительного наблюдения за тремя пациентами описал классическую триаду симптомов: увеит, афтозный стоматит и язвенное поражение гениталий. Однако первое описание этого симптомокомплекса было сделано еще Гиппократом в V веке до нашей эры.

Адрес: Москва, 119435, Россолимо, 11/5

Буланов Н.М.: Патогенез ББ до настоящего времени остается не до конца изученным. Полученные в различных исследованиях данные позволяют предположить вклад в развитие заболевания комплексных нарушений врожденного (*innate*) и приобретенного иммунитета, возникающих у пациентов с генетической предрас по - ложенностью под действием различных факторов окружающей среды. Обсуждалась триггерная роль бактериальных и вирусных инфекций, а также нарушения микробиома ротовой полости и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые могут влиять на активность регуляторных Т-лимфоцитов и способствовать пролиферации их аутореактивных клонов [3]. Высказано предположение о том, что в патогенезе ББ ключевую роль может играть аутоиммунный каскад, который поддерживают сигналы от поврежденных клеток организма хозяина [4,5]. Вследствие этого развивается гиперреактивность иммунной системы на внешние стимулы, что ведет к неконтролируемой активации приобретенного иммунитета, опосредованной нарушением функции Т-лимфоцитов и антиген-презентирующих клеток. Избыточная экспрессия провоспалительных цитокинов Th1 и Th17 поддерживает воспалительные реакции при ББ. Под действием лимфоцитов происходит активация эндотелиальных клеток и нейтрофилов, которые, в

razbor3_Layout 1 20.05.18 12:04 Page 59

свою очередь, демонстрируют повышенную фагоцитарную активность, хемотаксис, продуцируют свободные радикалы и лизосомальные ферменты. Нельзя также исключить вклад в развитие ББ аутовоспалительных реакций, индуцированных аутоантигенами [6].

Моисеев С.В.: За последние десятилетия произошла эволюция представлений об эпидемиологии, патогенезе, клинических проявлениях и прогнозе ББ, что привело к формированию новых подходов к лечению заболевания. Представленное далее наблюдение демонстрирует характерное течение заболевания с полиорганным поражением, которое длительное время оставалось нераспознанным, что стало причиной позднего начала патогенетической терапии.

Каровайкина Е.А.: Больная Ш., 43 года, психолог. Отец – азербайджанец (в анамнезе хориоретинит, отслойка сетчатки, язвы ротовой полости), мать – удмуртка, бабушка со стороны отца (отслойка сетчатки). Пациентка с детства отмечала периодическое появление язвочек на гениталиях и в ротовой полости, проводилось местное лечение (рис. 1). С 22 лет на фоне лихорадки до 38°С появились симметричные язвы на голенях, афтозный стоматит, боли в животе, диарея. Язвы на коже и слизистых оболочках регрессировали в течение 6 месяцев. В это же время пациентка отметила внезапное сужение полей зрения. Офтальмологом диагностирована отслойка сетчатки, проведена лазерная коррекция. В последующем наблюдалась в НИИ глазных болезней им. Гельмгольца с диагнозом тапеторетинальной абиотрофии сетчатки обоих глаз, лечения не получала.

В дальнейшем 3-4 раза в год отмечала рецидивы стоматита, боли в животе, периодически диарею. Симптоматическое лечение (лоперамид, дротаверин, омепразол) без существенного эффекта. В 25 лет очередной рецидив заболевания, сопровождавшийся увеличением количества язв в ротовой полости, усилением боли в животе, нарастанием диареи. Пациентка лечилась самостоятельно, эпизод был купирован в течение 1 месяца.

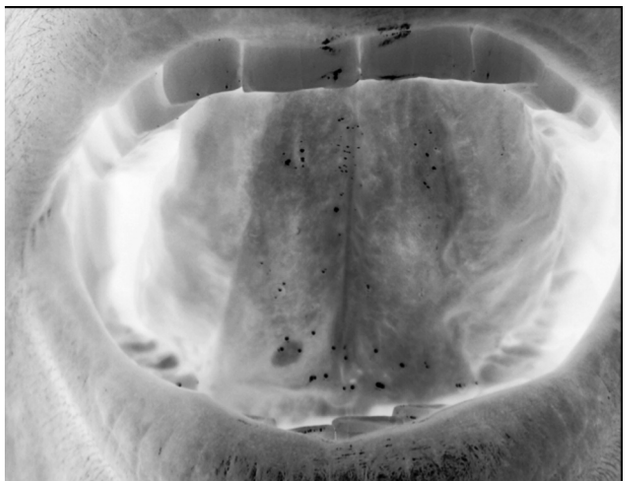


Рис. 1. Афты на слизистой оболочке ротовой полости

Рис. 2. Узловатые высыпания на коже нижних конечностей

В 32 года после инсоляции появились узловатые высыпания на коже верхних и нижних конечностей (рис. 2), выраженные боли в животе и диарея. Похудела на 10 кг. При колоноскопии были исключены воспалительные заболевания кишечника. Диагноз оставался неясным. Состояние самостоятельно улучшилось в течение 2-3 месяцев.

В 34 года в связи с выраженными болями в животе пациентка была госпитализирована в хирургическое отделение ГКБ №54 г. Москва. При лапароскопии данных за наличие острой хирургической патологии не выявлено. Через 2 года развился очередной приступ выраженных болей в животе. В ЦКБ гражданской авиации при повторной диагностической лапароскопии был исключен острый аппендицит, выполнено иссечение мелких спаек. В последующем пациентку продолжали беспокоить боли в животе и диарея, рецидивирующий стоматит.

С 2015 года (41 год) пациентка стала отмечать боли в крупных суставах. Стоматит и изъязвления половых органов рецидивировали 3-4 раза в год, проводилось лечение виферoном, ацикловиром внутрь и гексидиновой мазью местно с временным эффектом. Любая травматизация приводила к появлению стоматита, язв и высыпаний на коже. С этого времени стала отмечать болезненность кожных элементов и язв слизистых оболочек, самостоятельно принимала антигистаминные препараты. При амбулаторном обследовании отмечено повышение уровня ревматоидного фактора до 512 МЕ/мл, в то время как антитела к экстрагируемому ядерному антигену, антитела к двухспиральной ДНК, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, криоглобулины, антитела к тканевой трансглутаминазе отсутствовали. Общий анализ крови и мочи без особенностей. Иммуноэлектрофорез белков сыворотки крови и мочи не выявил моноклональной секреции. Для исключения периодической болезни проведен анализ 10 часто встречающихся мутаций гена *MEFV*, которые обнаружены не были. Выполнено типирование антигенов главного комплекса гистосовместимости. HLA B51

razbor3_Layout 1 20.05.18 12:04 Page 60

не обнаружен, выявлен антиген HLA B52.

В декабре 2017 года (43 года) после перенесенной пневмонии в S2 сегменте обоих легких впервые обнаружены единичные мягкотканные очаги, соответствующие внутрилегочным лимфатическим узлам, бронхиолит S2,3 сегментов правого легкого. На основании отрицательных результатов диаскинтеста, пробы Манту и посева мокроты был исключен туберкулез. При повторной компьютерной томографии органов грудной клетки в марте 2018 года изменения в легких сохранялась. Пациентка стала отмечать частые головные боли, ознобы по ночам, усилились боли в крупных суставах. Афтозный стоматит, генитальные и кожные язвы, а также диарея рецидивировали каждые 2 месяца.

В феврале 2018 г. обследована в НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой. Тест патергии отрицательный. Однако на основании характерных клинических проявлений диагностирована болезнь Бехчета, начато лечение сульфасалазином. На этом фоне пациентка отметила заживление язв на коже и половых органах, однако стала отмечать усиление болей в животе и диареи, в связи с чем препарат был отменен. Продолжено лечение колхицином в дозе 1 мг/сут, которое привело к регрессу афтозного стоматита. В апреле 2018 года при госпитализации в клинику им. Е.М. Тареева данных за поражение центральной нервной системы и органа зрения не получено. Принимая во внимание сохраняющиеся генитальные язвы, поражение органа зрения в анамнезе, назначены азатиоприн в дозе 100 мг/сут и метилпреднизолон в дозе 12 мг/сут, продолжен прием колхицина в дозе 1,5 мг/сут.

Окончательный диагноз при выписке был сформулирован следующим образом: *болезнь Бехчета (HLA B51-негативная) с поражением слизистых оболочек (рецидивирующий афтозный стоматит, язвы гениталий), глаз (хориоретинит, отслойка сетчатки с лазерной коррекцией от 1995 г.), кожи (узловатая эритема, акнеподобная сыпь), желудочно-кишечного тракта (боли в животе, диарея), суставов (артралгии).*

Моисеев С.В.: Представленное наблюдение демонстрирует, как недостаточно тщательная интерпретация клинических проявлений заболевания привела к задержке установления правильного диагноза на десятилетия. Следует отметить, что в диагностике ББ до настоящего времени ключевую роль играют именно клинические проявления заболевания, а не инструментальные или лабораторные тесты. За время изучения ББ были предложены десятки вариантов критериев диагностики. В течение длительного времени использовали критерии, разработанные международной группой по изучению болезни Бехчета (ISBD). В соответствии с критериями ISBD (1990 г.) заболевание может быть классифицировано как ББ при наличии у пациента афтозного стоматита или герпетиформных язв, рецидивирующих не менее 3 раз в год, в сочетании с двумя и более симптомами:

- рецидивирующие язвы гениталий – афты или рубчики;
- поражение глаз (передний, задний увеит, клетки в стекловидном теле, васкулит сетчатки);
- поражение кожи (узловатая эритема, псевдофолликулит и папулопустулезные высыпания, акнеподобная сыпь у пациента в постпубертатном периоде, не получающего глюкокортикостероиды);
- положительный тест патергии.

В 2014 г. были предложены международные критерии ББ (ICBD), в соответствии с которыми каждому клиническому проявлению присваивается определенный балл: поражение органа зрения – 2 балла, генитальные язвы – 2 балла, афтозный стоматит – 2 балла, кожные проявления – 1 балл, неврологические проявления – 1 балл, сосудистые поражения – 1 балл, положительный тест патергии – 1 балл [7]. Диагноз ББ может быть установлен при сумме баллов ≥4.

Таким образом, ББ была диагностирована у пациентки в соответствии с современными критериями, несмотря на отрицательный тест патергии и отсутствие антигена HLA-B5/51.

Буланов Н.М.: Тест патергии применяют для диагностики ББ с 1937 г. Патергию определяют как нарушение локального ответа тканей на минимальную травматизацию, что отражает избыточную активацию врожденного иммунитета. Для проведения пробы обычно используют иглу диаметром 20-26G, которой выполняют 4-6 внутрикожных уколов под углом 45° в передней области предплечья. Результат оценивают через 48 часов. Положительной пробу считают при появлении в местах уколов эритематозных папул, иногда в сочетании со стерильной пустулой, диаметром более 2 мм. Следует отметить, что чувствительность пробы снизилась за последние десятилетия. По данным одного из иранских центров она уменьшилась с 64,2% в 1970-х гг. до 35,8% в 2000-х гг., что отчасти можно объяснить совершенствованием методов асептики и антисептики, а также внедрением в практику одноразовых игл [8]. Чувствительность метода выше у пациентов с продолжительностью болезни менее 5 лет, носителей HLA-B51 и больных, не получавших патогенетическую терапию. Таким образом, отрицательный результат теста у нашей пациентки не противоречит диагнозу ББ, а в какой-то степени является закономерным.

Никифорова Н.В.: В пользу диагноза ББ свидетельствовало и происхождение пациентки. Хорошо известно, что распространенность заболевания зависит от географического расположения региона и этноса. Эндемичными по ББ являются регионы, расположенные по ходу “Великого шелкового пути” (30-40° северной широты) [9]. Самая высокая распространенность зарегистрирована в Турции и составляет по разным данным от 80 до 420 на 100 тыс. населения. Реже всего заболевание встречается в североевропейских странах (2 на 100 тыс.) и Северной Америке (4 на 100 тыс.) [10]. На территории нашей страны этнический состав заболевших неоднороден. По данным одноцентрового отечественного исследования среди 250 пациентов с ББ 23,2% составляли русские, 21,6% – выходцы из Дагестана, 12,8% –

razbor3_Layout 1 20.05.18 12:04 Page 61

из Азербайджана, 14,4% – из Армении, 8,8% – из Чечни, 19,2% – из других регионов [11].

По современным представлениям вклад в развитие заболевания вносит генетическая предрасположенность. В пользу существенного влияния генетических факторов, помимо географического распространения заболевания, свидетельствуют семейные случаи, ассоциация с носительством определенных генов главного комплекса гистосовместимости и полиморфизмом генов, контролирующих иммунный ответ [10,12]. В отечественном исследовании среди 180 пациентов с ББ было выявлено 30% случаев семейной агрегации заболевания [13]. Указание на поражение кожи и слизистых оболочек, а также органа зрения у отца пациентки позволяет предполагать семейную агрегацию заболевания и в описанном случае.

ББ ассоциируется с наличием HLA-B5/51, частота которого в различных этнических группах пациентов с ББ варьируется от 40 до 80%, в российских наблюдениях – около 60% [14]. Кроме того, ББ может ассоциироваться в некоторых семьях с HLA-B52, который был выявлен у нашей пациентки [15].

Новиков П.И.: Представленное наблюдение демонстрирует характерное для ББ чередование периодов обострения (нередко разрешающегося самостоятельно) и ремиссии с постепенным накоплением необратимых изменений пораженных органов и тканей. При этом особенности клинического течения индивидуальны и могут существенно отличаться у различных пациентов (табл. 1), что отражается и на прогнозе заболевания [16].

Поражение слизистых оболочек – это наиболее характерное клиническое проявление ББ, которое развивается у абсолютного большинства пациентов. При этом в 47-86% случаев афтозный стоматит становится первым проявлением заболевания, которое может на несколько лет опережать формирование других симптомов [17]. Язвы обычно развиваются на некератинизированных участках слизистой оболочки полости рта. Афты болезненны, имеют четкие контуры, эритематозный венчик, нередко на их дне образуется желтоватая или сероватая псевдомембрана. Афтозный стоматит может рецидивировать до 10 раз в год, при этом заживление язвенных дефектов малого размера происходит в среднем в течение 7-10 дней, крупных – до 4 недель. Поражение слизистой оболочки полости рта может приводить к появлению рубцовых изменений, дисфагии, одинофагии и одышки. К характерным особенностям поражения слизистой оболочки рта при ББ относят одновременное появление более 6 язвенных дефектов, синхронное развитие нескольких типов язв, диффузную энантему и вовлечение слизистой оболочки мягкого неба и ротоглотки [18].

Другое классическое проявление ББ – генитальные язвы, в целом сходные по внешнему виду и характеру течения с язвенным поражением слизистой оболочки полости рта. Однако они чаще приводят к формированию рубцовых изменений и в ряде случаев могут сопровождаться появлением краевого некроза. Глубокие дефекты могут осложниться образованием свищевых ходов, что чаще наблюдают у женщин. У мужчин чаще всего поражаются кожа мошонки, у женщин – большие половые губы (что наблюдалось и у нашей пациентки) [19].

ТАБЛИЦА 1. Клинические проявления болезни Бехчета

Клинические проявления	Частота, %
Афтозный стоматит	~97
Генитальные язвы	~85
Папулопустулезные высыпания	~85
Узловатая эритема	~50
Тест патергии	~60
Увеит	~50
Артриты	30-50
Тромбофлебит	~25
Тромбоз глубоких вен	~5
Артериальный тромбоз	~4
Поражение ЦНС	~5
Эпидидимит	~5
Поражение легких	~5
Поражение ЖКТ	1-30

Поражение кожи при ББ многообразно и может проявляться образованием папулопустулезных высыпаний, узловатой эритемы, тромбофлебита и др. При морфологическом исследовании на раннем этапе обычно выявляют картину лейкоцитокластического васкулита или нейтрофильных инфильтратов в стенке сосуда, для более старых ("зрелых") очагов характерна картина лимфоцитарного васкулита.

Папулопустулезные высыпания являются распространенным кожным проявлением ББ, частота которого выше у пациентов с положительным тестом патергии и поражением суставов. Сначала на коже формируются папулы, которые за 24-48 часов превращаются в стерильные пустулы. Последние клинически и гистологически напоминают обыкновенные угри (*acne vulgaris*) [20]. Отличием от последних является отсутствие комедонов, распространение высыпаний на конечности, а также неэффективность стандартной терапии, например, антибиотиками.

Узловатая эритема развивается у трети пациентов и обычно локализуется на нижних конечностях, существенно реже – в ягодичной области, на шее и лице. Высыпания сохраняются в течение 2-3 недель, при этом изъязвления кожных покровов не происходит, но могут сохраняться участки гиперпигментации. Отличием от классической узловатой эритемы является наличие картины васкулита при гистологическом исследовании [21]. Узловатую эритему необходимо дифференцировать от подкожного тромбофлебита, который сопровождается образованием эритематозных узелков, нередко располагающихся линейно и мигрирующих день ото дня, в зависимости от пораженного сегмента сосуда. Развитие подкожного тромбофлебита – важный маркер, требующий исключения поражения сосудистого русла другой локализации.

Кожные язвы различной локализации (конечности, грудь, межпальцевые промежутки, пах) относят к наи-

более редким проявлениям ББ. Они развиваются у 3% пациентов, несколько чаще – в детском возрасте. Тем не менее, некоторые авторы считают их патогномоничными кожными проявлениями заболевания [22].

В спектр проявлений кожного васкулита при ББ также входит пальпируемая пурпура, инфаркты ногтевого ложа и симптомы, внешне напоминающие проявления синдрома Свита, гангренозную пиодермию и многоформную эритему [19]. В 1987 г. Schreiner и Jorizzo предложили расценивать в качестве проявлений ББ только те варианты поражения кожи, при которых удается выявить морфологическую картину нейтрофильной инфильтрации или лейкоцитокластического васкулита [23].

В соответствии с рекомендациями EULAR 2018 г. препаратами первого ряда для лечения язв ротовой полости и гениталий считают топические препараты, в первую очередь, глюкокортикостероиды [24]. Перед началом лечения язвенного поражения кожи нижних конечностей необходимо исключить тромбоз глубоких вен и хроническую ишемию вследствие артериального поражения.

При рецидивирующем течении, особенно у пациентов с узловатой эритемой и генитальными язвами, с целью профилактики назначают колхицин, эффективность которого была продемонстрирована в нескольких рандомизированных исследованиях [25,26]. Однако препарат мало эффективен в отношении папулопустулезных и акнеподобных высыпаний. В случае частых обострений заболевания, развивающихся на фоне лечения колхицином, может обсуждаться применение азатиоприна, талидомида, интерферона- α, ингибиторов фактора некроза опухоли- α (ФНО-α) или апремиласта [27–31]. Выбор препарата требует персонифицированного подхода и определяется индивидуальными особенностями пациента, соображениями безопасности и доступностью. В отдельных клинических наблюдениях продемонстрирован хороший ответ кожных проявлений ББ на антибактериальные препараты – дапсон и азитромицин [32,33].

Эффективность других классов (не ингибиторов ФНО-α) генно-инженерных биологических препаратов в отношении язвенного поражения кожи и слизистых оболочек вариабельная: ответ на лечение антагонистами интерлейкина-1 (анакинра и канакинумаб) может быть неполным, антагонисты интерлейкина-17 (секукинумаб) в целом неэффективны, а антагонисты интерлейкина-6 (тоцилизумаб) ухудшали течение заболевания в одном наблюдении [34–37].

Зыкова А.С.: Несмотря на высокую частоту поражения слизистых оболочек и кожи, прогноз заболевания определяют другие клинические проявления – вовлечение органа зрения, сердечно-сосудистой и нервной системы, ЖКТ. Поражение сетчатки или сосудистой оболочки глаза развивается у 30-70% пациентов и приводит к потере зрения в 25% случаев, несмотря на лечение глюкокортикостероидами [16]. У мужчин поражение органа зрения встречается чаще и протекает в более тяжелой форме.

Вовлечение в патологический процесс оболочек глаза обычно развивается спустя 2-3 года после появления язвенного поражения слизистых оболочек и кожи, а у 10-20% больных является первым симптомом заболевания. Для ББ характерно рецидивирующее течение двустороннего негранулематозного хронического увеита с поражением переднего и/или заднего сегмента глаза. Панувеит чаще развивается у мужчин. У трети пациентов выявляют гипопион – скопление гноя в передней камере глаза. Также при ББ могут развиваться иридоциклит, кератит, эписклерит, склерит, витрит, кровоизлияние в стекловидное тело, васкулит сосудов сетчатки, окклюзия вены сетчатки, неоваскуляризация сетчатки и неврит зрительного нерва. Все перечисленные проявления приводят к снижению остроты зрения. Кроме того, пациенты могут предъявлять жалобы на светобоязнь, слезотечение, гиперемию и боль в периорбитальной области и глазном яблоке.

Рецидивирующее течение процесса способствует развитию вторичных осложнений: задних или передних синехий, атрофии радужной оболочки, катаракты (которая может быть ассоциирована, в том числе, и с проводимым лечением), вторичной глаукомы, атрофии сетчатки и зрительного нерва, макулярной дегенерации, пролиферативной ретинопатии и других. Прогноз при поражении органа зрения зависит от частоты обострений и тяжести клинических проявлений, выраженности локального воспаления, распространенности процесса и в целом остается неблагоприятным.

У нашей пациентки длительное неконтролируемое течение ББ привело к формированию необратимых изменений органа зрения – отслойки сетчатки, которая вызвала снижение остроты и сужение полей зрения, что позволяет расценивать его как наиболее прогностически значимое проявление заболевания.

Лечение увеита должно проводиться совместно с офтальмологами. В соответствии с последними рекомендациями EULAR всем пациентам с вовлечением заднего сегмента глаза показана иммуносупрессивная терапия азатиоприном, циклоспорином А, интерфероном-α или ингибиторами ФНО-α [24]. Лечение системными глюкокортикостероидами в высокой дозе проводят в острую фазу и только в сочетании с другими иммуносупрессантами. Результаты рандомизированных контролируемых исследований подтверждают высокую эффективность азатиоприна и циклоспорина А в отношении сохранения остроты зрения и профилактики рецидивов [27,38,39]. Однако нет четких указаний о выборе следующего препарата при их неэффективности. В отдельных сериях наблюдений показана высокая эффективность ингибиторов ФНО-α (в первую очередь, инфликсимаба, а также адалимумаба) и интерферона- α [40,41].

Лечение изолированного переднего увеита может проводиться топическими глюкокортикостероидами в режиме монотерапии. Однако при тяжелом течении заболевания (гипопион) и при наличии неблагопри-

razbor3_Layout 1 20.05.18 12:04 Page 63

ятных факторов риска (молодой возраст, мужской пол, ранний дебют) можно рассматривать присоединение системной иммуносупрессии.

Носова Н.Р.: Длительный анамнез абдоминалгии и диспепсических явлений позволяет обсуждать у нашей пациентки поражение ЖКТ в рамках ББ. Частота вовлечения ЖКТ при ББ варьируется от 3 до 26% в зависимости от популяции [42]. Отличительными признаками язв кишечника при ББ являются их округлая форма, а также расположение преимущественно в илеоцекальном отделе. Перфорация язвенных дефектов кишечника – это редкое, жизнеугрожающее осложнение заболевания, требующее хирургического лечения [43]. Поражение кишечника при ББ необходимо дифференцировать с болезнью Крона, язвенным колитом и глютеновой энтеропатией. В описанном нами случае поражение ЖКТ проявлялось диареей и интенсивной болью в животе, которая стала основанием для проведению диагностической лапароскопии. При этом язвенное поражение толстой кишки по данным колоноскопии у нашей пациентки объективно подтверждено не было. В качестве альтернативной причины абдоминального синдрома может обсуждаться поражение мезентериальных сосудов в рамках основного заболевания.

При обострении кишечного процесса показано назначение глюкокортикостероидов в сочетании с базисными препаратами – 5-аминосалициловой кислотой или азатиоприном, а при их неэффективности – ингибиторами ФНО-α и/или талидомидом [24].

Каровайкина Е.А.: Поражение легких при ББ встречается в 5% случаев. Вовлекаться в патологический процесс могут как легочные сосуды, так и паренхима легких. Клинические проявления неспецифичны и включают в себя кашель, одышку, кровохаркание. При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки выделяют следующие изменения: аневризмы и тромбоэмболию легочной артерии, инфаркт легкого, плеврит и узелковые изменения. Степень вовлечения легочных сосудов определяет прогноз пациентов. У нашей пациентки клинические симптомы со стороны дыхательной системы отсутствовали, однако по данным МСКТ определялись мягкотканные очаги, соответствующие внутрилегочным лимфатическим узлам. Связь этих изменений с основным заболеванием вызывает определенные сомнения.

Кузнецова Е.И.: Поражение суставов, которое наблюдалось и у нашей пациентки, является достаточно частым, но не специфичным симптомом ББ. В патологический процесс вовлекаются преимущественно крупные суставы, такие как коленные, голеностопные, лучезапястные и локтевые, с развитием неэрозивного моно-, олиго- и полиартрита, чаще несимметричного. Однако возможно развитие и симметричного поражения, напоминающего ревматоидный артрит. Более того, у нашей пациентки отмечалось повышение уровня ревматоидного фактора, что создавало определенные трудности в дифференциальной диагностике. Другими симптомами вовлечения костно-мышечной системы могут быть воспалительная боль в спине и фибромиалгия, которые чаще наблюдаются у женщин [44].

Основным препаратом для купирования обострений суставного синдрома является колхицин, эффективность которого подтверждена в рандомизированных исследованиях [25,26]. При развитии моноартрита возможно интраартикулярное введение глюкокортикостероидов, однако обычно подобные эпизоды разрешаются самостоятельно в течение 2-3 недель. При рефрактерном течении суставного синдрома может обсуждаться присоединение глюкокортикостероидов в низкой дозе, азатиоприна, интерферона-α или ингибиторов ФНО-α.

Бородин О.О.: В представленном наблюдении не было получено достоверных данных в пользу поражения центральной нервной системы в рамках ББ, которое наблюдают у 5-10% пациентов. При этом чаще страдают мужчины [45]. Обычно неврологические проявления возникают через 5 лет после дебюта заболевания. Поражение центральной нервной системы (ЦНС) наблюдают чаще, чем периферической. Поражение ЦНС (“нейро-Бехчет”) подразделяют на паренхиматозное (80% случаев) и непаренхиматозное, сочетание которых у одного пациента встречается достаточно редко. Существенное значение в диагностике нейро-Бехчета имеет магнитно-резонансная томография головного мозга, которая в ряде случаев позволяет дифференцировать ББ с другими заболеваниями ЦНС.

При паренхиматозном поражении вовлекаются ствол мозга и/или базальные ганглии, что ассоциировано с худшим прогнозом [46]. Наиболее частым симптомом поражения ЦНС является головная боль, которую отмечают 70% пациентов. В большинстве случаев паренхиматозное поражение ЦНС при ББ протекает в форме подострого менингоэнцефалита. Рецидивы развиваются в течение нескольких дней и могут длиться неделями. При вовлечении ствола мозга могут развиться парез глазодвигательных мышц, черепно-мозговых нервов, мозжечковые и пирамидные нарушения. Возможно формирование субкортикальной деменции в сочетании с атаксией, энцефалопатии, гемипареза, судорог, дисфазии, когнитивных нарушений и психоза [47]. Поражение спинного мозга может приводить к пирамидным чувствительным нарушениям, нарушению тазовых функций. В редких случаях возможно развитие острого нарушения мозгового кровообращения, эпилепсии, опухолеподобных образований, острого менингеального синдрома [48]. Также описано бессимптомное и малосимптомное течение.

Непаренхиматозное поражение включает в себя тромбоз вен головного мозга и венозных синусов, васкулит артерий головного мозга и асептический менингит и характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом вплоть до развития комы и летального исхода.

Прогрессирующее поражение ЦНС со временем приводит к формированию глубокого неврологического

razbor3_Layout 1 20.05.18 12:04 Page 64

дефицита, а у трети пациентов на поздних стадиях заболевания развивается деменция. Возможно формирование и других когнитивных нарушений: снижение памяти, внимания, мотивации, изменения личности. Таким образом, поражение нервной системы входит в число прогностически наиболее неблагоприятных проявлений ББ.

Паренхиматозное поражение ЦНС требует сочетанной терапии высокими дозами глюкокортикостероидов (пульс-терапия в дозе 1 г/сут до 7 дней с последующим переходом на прием 1 мг/кг/сут в пересчете на преднизолон) в комбинации с иммуносупрессивными препаратами, например, азатиоприном. Мета-анализ показал, что применение циклоспорина А повышает риск поражения центральной нервной системы (относительный риск [ОР] 12,66; 95% доверительный интервал [ДИ] 4,75-33,76), поэтому назначение препарата противопоказано пациентам с нейро-Бехчетом в анамнезе, даже при отсутствии признаков активного поражения нервной системы на момент обследования [24,49,50]. Рефрактерное и прогрессирующее течение поражения ЦНС может быть основанием для назначения ингибиторов ФНО-α, эффективность которых была доказана в ряде исследований [51,52].

Макаров Е.А.: Уникальной особенностью ББ, позволяющей выделить ее среди других системных васкулитов, является более частое поражение венозного, а не артериального русла. Заболевание ассоциировано с высоким риском тромбозов, который обусловлен, в первую очередь, высокой воспалительной активностью, приводящей к повреждению и дисфункции эндотелия, но не традиционными протромбогенными факторами или склонностью к гиперкоагуляции [53,54]. Риск тромбоэмболии обычно невысокий, однако ее развитие может быть спровоцировано внутривенным введением игл и катетеров в ходе медицинских манипуляций.

Чаще всего наблюдают тромбозы вен нижних конечностей, несколько реже – нижней и верхней полых вен, печеночных вен, мозговых синусов, полостей сердца [55]. Среди артерий наиболее часто поражаются легочные артерии, что, по всей видимости, обусловлено их анатомическим сходством с венозными сосудами (сравнительно тонкая стенка, меньшая эластичность, низкое давление). При этом вовлечение аорты и периферических артерий происходит существенно реже. Следует отметить, что в отличие от поражения вен, васкулит артерий чаще сопровождается формированием аневризм, чем тромботическими осложнениями.

Как и большинство органных поражений, вовлечение сосудистого русла при ББ чаще развивается у мужчин, а его частота по данным разных авторов составляет от 5 до 40% [56]. Более чем у 70% пациентов сосудистые проявления возникают в течение 5 лет после дебюта заболевания, однако тромбозы вен нижних конечностей и мозговых синусов могут развиться существенно раньше. Кроме того, у 20% пациентов сосудистые поражения выявляют уже в дебюте болезни, а у 10% – еще до установления диагноза и появления классических симптомов ББ (синдром Hughes-Stovin) [57].

При ББ у одного пациента нередко удается выявить несколько вариантов сосудистого поражения. В литературе описаны ассоциации между тромбозом мозговых синусов и поражением легочных артерий, тромбозом камер сердца и поражением легочных артерий, синдромом Бадда-Киари и тромбозом нижней полой вены [55]. Кроме того, тромбоз вен нижних конечностей может сочетаться с любым другим вариантом сосудистого поражения.

На долю тромбоза глубоких вен нижних конечностей приходится более 70% в структуре всех сосудистых проявлений ББ. Наиболее часто поражаются бедренные, подколенные, подкожные вены и вены голеней [58]. При тромбозе поверхностных вен при пальпации можно выявить уплотненные тяжи по ходу вен. Острый тромбоз глубоких вен, напротив, проявляется отеком, болью и хромотой. Поражение вен нижних конечностей характеризуется частыми рецидивами (до 20% за первый год наблюдения, до 40% – за два года), в связи с чем у пациентов нередко можно наблюдать признаки посттромбофлебитического синдрома и хронической венозной недостаточности – варикозные изменения вен, гиперпигментацию и уплотнение кожи, хронические боли, формирование трофических язв. Методы лучевой диагностики, в первую очередь, ультразвуковая допплерография, могут помочь дифференцировать острый процесс от хронического. Перспективным представляется применение МРТ и позитронно-эмиссионной томографии для оценки состояния сосудистой стенки [59,60].

В отличие от других заболеваний, которые могут протекать с поражением венозного русла нижних конечностей, для ББ характерно преобладание молодых мужчин среди заболевших, более высокая частота рецидивов, что ведет к неполной реканализации и активному формированию коллатералей, одновременное вовлечение как глубоких, так и поверхностных вен, а также симметричный характер поражения.

При ББ может развиться тромбоз любого отдела нижней полой вены (НПВ), однако чаще всего наблюдают вовлечение подпеченочного отдела вследствие распространения тромбоза вен нижних конечностей. Так, у пациентов с двусторонним тромбозом общей бедренной вены риск развития тромбоза подвздошной вены составляет 50%, а НПВ – 20% [58]. Пациенты могут предъявлять жалобы на боли в нижней части спины и живота, при осмотре можно выявить венозные коллатерали на передней брюшной стенке. В редких случаях развивается отек нижних конечностей и мошонки.

Поражение печеночного и надпеченочного отдела НПВ, иногда в сочетании с тромбозом печеночных вен, может приводить к развитию синдрома Бадда-Киари, который развивается у <5% пациентов с сосудистыми поражениями [61]. Поражение печени может протекать с яркой клинической картиной, представленной распространенными отеками, асцитом, признаками

razbor3_Layout 1 20.05.18 12:04 Page 65

портальной гипертензии, печеночно-клеточной недостаточности и холестаза, при этом 10-месячная выживаемость составляет порядка 60%. У части пациентов развитие синдрома Бадда-Киари происходит бессимптомно, выживаемость при таком варианте течения существенно выше – около 90% [61].

Поражение легочных артерий наблюдают менее чем у 5% пациентов с ББ, наиболее характерным является развитие аневризм пораженных сосудов, которые могут протекать бессимптомно. В связи с этим обсуждается целесообразность выполнения визуализирующих исследований ветвей грудного отдела аорты у всех пациентов с ББ. В редких случаях наблюдают вовлечение периферических артерий и сердца (перикардит, миокардит, тромбоз полостей, поражение коронарных артерий). Кроме того, у пациентов с ББ, как и при других системных васкулитах, наблюдают ускоренное прогрессирование субклинического атеросклероза [62].

Поскольку в патогенезе венозных тромбозов при ББ ведущую роль играет воспаление сосудистой стенки, а не гиперкоагуляция, препаратами первой линии являются иммуносупрессанты – азатиоприн, циклоспорин А или циклофосфамид (чаще при тромбозах крупных вен) [24]. При этом мета-анализ показал, что применение иммуносупрессантов в сочетании с антикоагулянтами более значимо снижает риск рецидива венозных тромбозов, чем монотерапия антикоагулянтами (ОР 0,17, 95% ДИ 0,08-0,35). В то же время применение иммуносупрессантов в сочетании с антикоагулянтами не имело преимуществ перед монотерапией иммуносупрессантами (ОР 0,75, 95% ДИ 0,48-1,17) [24,63–65]. Однако, следует учесть, что риск развития посттромбофлебитического синдрома был выше у больных, не получавших антикоагулянты (ОР 3,8, 95% ДИ 1,04-14,1) [58]. В целом при решении вопроса о присоединении антикоагулянтов следует взвешивать риск кровотечений и предварительно исключить наличие аневризм легочных артерий, развитие которых, как уже было указано выше, ассоциировано с тромбозами глубоких вен. У пациентов с рефрактерным течением заболевания может обсуждаться присоединение ингибиторов ФНО-α или интерферона-α.

Развитие аневризм легочных артерий или периферических артерий является показанием к проведению агрессивной иммуносупрессивной терапии глюкокортикостероидами в высоких дозах (3 сеанса пульс-терапии с последующим назначением в дозе 1 мг/кг/сут в пересчета на преднизолон) и циклофосфамидом (пульс-терапия ежемесячно) [66]. В качестве альтернативы при рефрактерном течении может рассматриваться инфликсимаб [67]. Развитие кровотечения или его высокий риск являются показанием к хирургическому лечению, при этом эмболизация артерий более предпочтительна, чем открытая операция. Перед выполнением оперативного вмешательства абсолютно показана инициация иммуносупрессивной терапии.

Моисеев С.В.: Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о выраженной полиморфности проявлений ББ: симптомы заболевания, их выраженность и сочетания широко варьируются у различных пациентов в зависимости от пола и региона проживания, а ответ на лечение как традиционными базисными, так и генно-инженерными препаратам может существенно различаться. В связи с этим в рекомендациях EULAR 2018 г. термин “болезнь Бехчета” был заменен на “синдром Бехчета”. В то же время имеющиеся результаты клинических исследований позволяют осуществлять персонализированный подход к ведению пациентов в зависимости от ведущих клинических проявлений, что способствует улучшению прогноза заболевания. Обследование и лечение больных требует междисциплинарного подхода с привлечением не только ревматологов, но и дерматологов, сосудистых хирургов, неврологов и специалистов других профилей.

1. 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.
2. Mendes D, Correia M, Barbedo M, et al. Behcet’s disease - a contemporary review. J Autoimmun 2009;32(3-4):178-88.
3. Hatemi G, Seyahi E, Fresko I, et al. One year in review 2016: Behcet’s syndrome. Clin Exp Rheumatol. 34(6 Suppl 102):10-22.
4. Lehner T. The role of heat shock protein, microbial and autoimmune agents in the aetiology of Behcet’s disease. Int Rev Immunol 1997;14(1):21-32.
5. Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self. Science 2002;296(5566): 301-5.
6. Consolandi C, Turroni S, Emmi G, et al. Behcet’s syndrome patients exhibit specific microbiome signature. Autoimmun Rev 2015;14(4):269-76.
7. Davatchi F, Assaad-Khalil S, Calamia KT, et al. The International Criteria for Behcet’s Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. J Eur Acad Dermatology Venereol 2014; 28(3):338-47.
8. Davatchi F, Chams-Davatchi C, Ghodsi Z, et al. Diagnostic value of pathergy test in Behcet’s disease according to the change of incidence over the time. Clin Rheumatol 2011;30(9):1151-5.
9. Verity DH, Marr JE, Ohno S, et al. Behcet’s disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives. Tissue Antigens 1999;54(3):213-20.
10. Savey L, Resche-Rigon M, Wechsler B, et al. Ethnicity and association with disease manifestations and mortality in Behcet’s disease. Orphanet J Rare Dis 2014; 9(1):42.
11. Lennikov A, Alekberova Z, Goloeva R, et al. Single center study on ethnic and clinical features of Behcet’s disease in Moscow, Russia. Clin Rheumatol 2015; 34(2):321-7.
12. de Menthon M, Lavalley MP, Maldini C, et al. HLA-B51/B5 and the risk of Behcet’s disease: a systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies. Arthritis Rheum 2009;61(10):1287-96.
13. Алекберова З.С. Болезнь Бехчета: этнос и семейная агрегация. Научно-практическая ревматология 2016;54(3):244-6.
14. Алекберова З.С., Измаилова Ф.И., Гусева И.А. и др. HLA-B5/51-генотип: связь с клиническими проявлениями болезни Бехчета. Научно-практичес - кая ревматология 2015;54(4):367-70.
15. Arber N, Klein T, Meiner Z, et al. Close association of HLA-B51 and B52 in Israeli patients with Behcet’s syndrome. Ann Rheum Dis 1991;50(6):351-3.
16. Kump LI, Moeller KL, Reed GF, et al. Behcet’s disease: comparing 3 decades of treatment response at the National Eye Institute. Can J Ophthalmol 2008;43(4): 468-72.
17. Alpsoy E, Donmez L, Bacanli A, et al. Review of the chronology of clinical manifestations in 60 patients with Behcet’s disease. Dermatology 2003;207(4):354-56.
18. Bac Y, Seckin HY, Kalkan G, et al. Investigation of Behcet’s disease and recurrent aphthous stomatitis frequency: the highest prevalence in Turkey. Balkan Med J 2016;33(4):390-5.
19. Alpsoy E, Zouboulis CC, Ehrlich GE. Mucocutaneous lesions of Behcet’s disease. Yonsei Med J 2007;48(4):573-85.
20. Ergun T, Garboz O, Dogusoy G, et al. Histopathologic features of the spontaneous pustular lesions of Behcet’s syndrome. Int J Dermatol 1998;37(3):194-6.
21. Kim B, LeBoit PE. Histopathologic features of erythema nodosum - like lesions in Behcet disease: a comparison with erythema nodosum focusing on the role of vasculitis. Am J Dermatopathol 2000;22(5):379-90.
22. Azizlerli G, Ozarmacan G, Ovel C, et al. A new kind of skin lesion in Behcet’s disease: extragenital ulcerations. Acta Derm Venereol 1992;72(4):286.
23. Schreiner DT, Jorizzo JL. Behcet’s disease and complex aphthosis. Dermatol Clin 1987;5(4):769-78.
24. Hatemi G, Christensen R, Bang D, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behcet’s syndrome. Ann Rheum Dis April 2018: annrheumdis-2018-213225.
25. Aktulga E, Altac M, Moftooglu A, et al. A double blind study of colchicine in Behcet’s disease. Haematologica 1980;65(3):399-402.
26. Davatchi F, Sadeghi Abdollahi B, et al. Colchicine versus placebo in Behcet’s disease: randomized, double-blind, controlled crossover trial. Mod Rheumatol 2009;19(5):542-9.

razbor3_Layout 1 20.05.18 12:04 Page 66

27. Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, et al. A controlled trial of azathioprine in Behcet's syndrome. N Engl J Med 1990;322(5):281-5.
28. Hamuryudan V, Mat C, Saip S, et al. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behcet syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1998;128(6):443-50.
29. Alpsoy E, Durusoy C, Yilmaz E, et al. Interferon alfa-2a in the treatment of Behcet disease: a randomized placebo-controlled and double-blind study. Arch Dermatol 2002;138(4):467-71.
30. Melikoglu M, Fresko I, Mat C, et al. Short-term trial of etanercept in Behcet's disease: a double blind, placebo controlled study. J Rheumatol 2005;32(1):98-105.
31. Hatemi G, Melikoglu M, Tunc R, et al. Apremilast for Behcet's syndrome — a phase 2, placebo-controlled study. N Engl J Med 2015;372(16):1510-8.
32. Sharquie KE, Najim RA, Abu-Raghif AR. Dapsone in Behcet's disease: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. J Dermatol 2002;29(5):267-79.
33. Mumcu G, Inanc N, Uzdemir FT, et al. Effects of azithromycin on intracellular cytokine responses and mucocutaneous manifestations in Behcet's disease. Int J Dermatol 2013;52(12):1561-6.
34. Grayson PC, Yazici Y, Merideth M, et al. Treatment of mucocutaneous manifestations in Behcet's disease with anakinra: a pilot open-label study. Arthritis Res Ther 2017;19(1):69.
35. Emmi G, Talarico R, Lopalco G, et al. Efficacy and safety profile of anti-interleukin-1 treatment in Behcet's disease: a multicenter retrospective study. Clin Rheumatol 2016;35(5):1281-6.
36. Dick AD, Tugal-Tutkun I, Foster S, et al. Secukinumab in the treatment of noninfectious uveitis: results of three randomized, controlled clinical trials. Ophthalmology 2013;120(4):777-87.
37. Cantarini L, Lopalco G, Vitale A, et al. Paradoxical mucocutaneous flare in a case of Behcet's disease treated with tocilizumab. Clin Rheumatol 2015;34(6):1141-3.
38. Ozyazgan Y, Yurdakul S, Yazici H, et al. Low dose cyclosporin A versus pulsed cyclophosphamide in Behcet's syndrome: a single masked trial. Br J Ophthalmol 1992;76(4):241-3.
39. Masuda K, Nakajima A, Urayama A, et al. Double-masked trial of cyclosporin versus colchicine and long-term open study of cyclosporin in Behcet's disease. Lancet 1989;1(8647):1093-6.
40. Vallet H, Riviere S, Sanna A, et al. Efficacy of anti-TNF alpha in severe and/or refractory Behcet's disease: Multicenter study of 124 patients. J Autoimmun 2015;62:67-74.
41. Wechsler B, Bodaghi B, Huong DL, et al. Efficacy of interferon alfa-2a in severe and refractory uveitis associated with Behcet's disease. Ocul Immunol Inflamm 2000;8(4):293-301. h
42. Hatemi I, Esatoglu SN, Hatemi G, et al. Characteristics, treatment, and long-term outcome of gastrointestinal involvement in Behcet's syndrome. Medicine (Baltimore) 2016;95(16):e3348.
43. Lee KS, Kim SJ, Lee BC, et al. Surgical treatment of intestinal Behcet's disease. Yonsei Med J 1997;38(6):455-60.
44. Fatemi A, Shahram F, Akhlaghi M, et al. Prospective study of articular manifestations in Behcet's disease: five-year report. Int J Rheum Dis 2017;20(1):97-102.
45. Hadfield MG, Aydin F, Lippman HR, Sanders KM. Neuro-Behcet's disease. Clin Neuropathol 16(2):55-60.
46. Noel N, Bernard R, Wechsler B, et al. Long-term outcome of neuro-Behcet's disease. Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ). 2014;66(5):1306-14.
47. Kidd D. Neurological complications of Behcet's syndrome. Curr Neurol Neurosci Rep 2012;12(6):675-9.
48. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasci B. Clinical patterns of neurological involvement in Behcet's disease: evaluation of 200 patients. The Neuro-Behcet Study Group. Brain 1999;122 (Pt 11):2171-82.
49. Akman-Demir G, Ayranci O, Kurtuncu M, et al. Cyclosporine for Behcet's uveitis: is it associated with an increased risk of neurological involvement? Clin Exp Rheumatol 2008;26(4 Suppl 50):S84-90.
50. Kotter I, Gunaydin I, Batra M, et al. CNS involvement occurs more frequently in patients with Behcet's disease under cyclosporin A (CSA) than under other medications - results of a retrospective analysis of 117 cases. Clin Rheumatol 2006;25(4):482-6.
51. Zeydan B, Uygunoglu U, Saip S, et al. Infliximab is a plausible alternative for neurologic complications of Behcet disease. Neurol Neuroimmunol Neuro - inflammation 2016;3(5):e258.
52. Borhani Haghighi A, Safari A, Nazarinia MA, et al. Infliximab for patients with neuro-Behcet's disease: case series and literature review. Clin Rheumatol 2011; 30(7):1007-12.
53. Leiba M, Seligsohn U, Sidi Y, et al. Thrombophilic factors are not the leading cause of thrombosis in Behcet's disease. Ann Rheum Dis 2004;63(11):1445-9.
54. Seyahi E, Yurdakul S. Behcet's Syndrome and Thrombosis. Mediterr J Hematol Infect Dis 2011;3(1):e2011026.
55. Tascilar K, Melikoglu M, Ugurlu S, et al. Vascular involvement in Behcet's syndrome: a retrospective analysis of associations and the time course. Rheumatology (Oxford) 2014;53(11):2018-22.
56. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, et al. The long-term mortality and morbidity of Behcet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. Medicine (Baltimore) 2003;82(1):60-76.
57. Erkan D, Yazici Y, Sanders A, et al. Is Hughes-Stovin syndrome Behcet's disease? Clin Exp Rheumatol 22(4 Suppl 34):S64-8.
58. Seyahi E, Cakmak OS, Tutar B, et al. Clinical and ultrasonographic evaluation of lower-extremity vein thrombosis in Behcet syndrome: An observational study. Medicine (Baltimore) 2015;94(44):e1899.
59. Ambrose N, Pierce IT, Gatehouse PD, et al. Magnetic resonance imaging of vein wall thickness in patients with Behcet's syndrome. Clin Exp Rheumatol 2014;32(4 Suppl 84):S99-102.
60. Trad S, Bensimhon L, El Hajjam M, et al. 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography scanning is a useful tool for therapy evaluation of arterial aneurysm in Behcet's disease. Joint Bone Spine 2013;80(4):420-3.
61. Seyahi E, Caglar E, Ugurlu S, et al. An outcome survey of 43 patients with Budd—Chiari syndrome due to Behcet's syndrome followed up at a single, dedicated center. Semin Arthritis Rheum 2015;44(5):602-9.
62. Merashli M, Ster IC, Ames PRJ. Subclinical atherosclerosis in Behcet's disease: A systematic review and meta-analysis. Semin Arthritis Rheum 2016;45(4):502-10.
63. Ahn JK, Lee YS, Jeon CH, et al. Treatment of venous thrombosis associated with Behcet's disease: immunosuppressive therapy alone versus immunosuppressive therapy plus anticoagulation. Clin Rheumatol 2008;27(2):201-5.
64. Desbois AC, Wechsler B, Resche-Rigon M, et al. Immunosuppressants reduce venous thrombosis relapse in Behcet's disease. Arthritis Rheum 2012;64(8):2753-60.
65. Alibaz-Oner F, Karadeniz A, Ylmaz S, et al. Behcet disease with vascular involvement: effects of different therapeutic regimens on the incidence of new relapses. Medicine (Baltimore) 2015;94(6):e494.
66. Hamuryudan V, Er T, Seyahi E, et al. Pulmonary artery aneurysms in Behcet syndrome. Am J Med 2004;117(11):867-70.
67. Hamuryudan V, Seyahi E, Ugurlu S, et al. Pulmonary artery involvement in Behcet's syndrome: Effects of anti-Tnf treatment. Semin Arthritis Rheum 2015;45(3):369-73.

Behcet's disease: state of art

S.V. Moiseev, N.M. Bulanov, E.A. Karovaikina, N.R. Nosova, E.A. Makarov, A.S. Zykova, E.I. Kuznetsova, O.O. Borodin, N.V. Nikoforova, P.I. Novikov

Behçet's disease is a rare systemic vasculitis which affects different types of vessels (variable vasculitis). The presence of oral aphthous ulcers that relapse at least 3 times per year with any two of the following symptoms: relapsing genital ulcers, ocular lesions (anterior and posterior uveitis, cells in corpus vitreum, retina vasculitis), skin lesions (erythema nodosum, pseudofolliculitis, papulopustular rash, acneifofm dermatitis in postadolescence patients not receiving glucocorticoids) and positive pathergy test allow to diagnose Behçet's disease.

Key words. *Behçet's disease, systemic vasculitis, diagnosis, treatment.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2018, 27 (3), 58-66.

case3_Layout 1 20.05.18 12:06 Page 67

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Поражение сердца при болезни Фабри

О.Ю. Кореннова[1], Н.А. Пасечная[1], С.Н.Старинская[1], П.В. Науменко[2], В.С. Булахова[2]

[1]БУЗ Омской области "Клинический кардиологический диспансер"
[2]ФГБОУ ВО "Омский государственный медицинский университет" Минздрава РФ, Омск

В статье рассматривается случай редкого (орфанного) заболевания – болезни Фабри, проявлявшегося выраженной гипертрофией миокарда у молодого мужчины. Диагноз подтвержден снижением активности α-галактозидазы А и наличием мутации *c. 644A>G* в гене GLA, приводящей к аминокислотной замене *p. Asn215Ser*. Низкая осведомленность врачей о заболевании часто приводит к поздней диагностике заболевания.

Ключевые слова. *Болезнь Фабри, α-галактозидаза, гипертрофия миокарда левого желудочка.*

Клин. фармакол. тер., 2018, 27 (3), 67-71.

Болезнь Фабри относится к редким лизосомным болезням накопления. Это прогрессирующее заболевание, сцепленное с Х-хромосомой, которое характеризуется нарушением обмена гликофосфолипидов вследствие недостаточности или отсутствия лизосомного фермента – α-галактозидазы А. Дефицит этого фермента приводит к накоплению глоботриазил - сфингозина и родственных гликофосфолипидов в лизосомах клеток различных органов, включая сердце, эндотелий сосудов, почек и нервную систему. Повреждение лизосом индуцирует каскад внутриклеточных реакций, которые в конечном итоге вызывают развитие необратимого фиброза жизненно важных органов и смерть пациента от сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений или почечной недостаточности [1]. Причиной дефицита α-галактозидазы А являются мутации гена, расположенного на Х-хромосоме (Xq22), поэтому классические проявления болезни Фабри чаще отмечаются у мужчин. Тем не менее, развитие клинических проявлений болезни Фабри возможно и у гетерозиготных женщин, у которых заболевание характеризуется более поздним началом, менее тяжелым течением и замедленным прогрессированием.

Хотя первые симптомы болезни Фабри обычно появляются в детском возрасте, диагноз часто устанавливают поздно (20-30 лет и старше). У значительной части пациентов заболевание остается недиагностированным вследствие недостаточной осведомленности и, соответственно, низкой настороженности врачей, прежде всего кардиологов, нефрологов и неврологов [2]. Иногда симптомы болезни Фабри появляются в зрелом возрасте, поэтому важную роль в распознании заболевания играют не только педиатры, но и врачи, работающие со взрослыми пациентами. С целью диагностики болезни Фабри определяют активность α-галактозидазы А в высушенных каплях крови или плазме и проводят генотипирования гена GLA [1,2].

Приводим наблюдение болезни Фабри, проявлявшейся поражением сердца с развитием выраженной гипертрофии миокарда.

Пациент З., 36 лет, инженер, обратился к кардиологу в поликлинику Клинического кардиологического диспансера 8 сентября 2016 г. с жалобами на головную боль, ноющие боли в области сердца, не связанные с физической нагрузкой, различной продолжительности, проходящие самостоятельно. С 17 лет периодически отмечалось бессимптомное повышение АД. Анти ги -

Адрес: 644024, г.Омск, ул. Лермонтова, 41

case3_Layout 1 20.05.18 12:06 Page 68

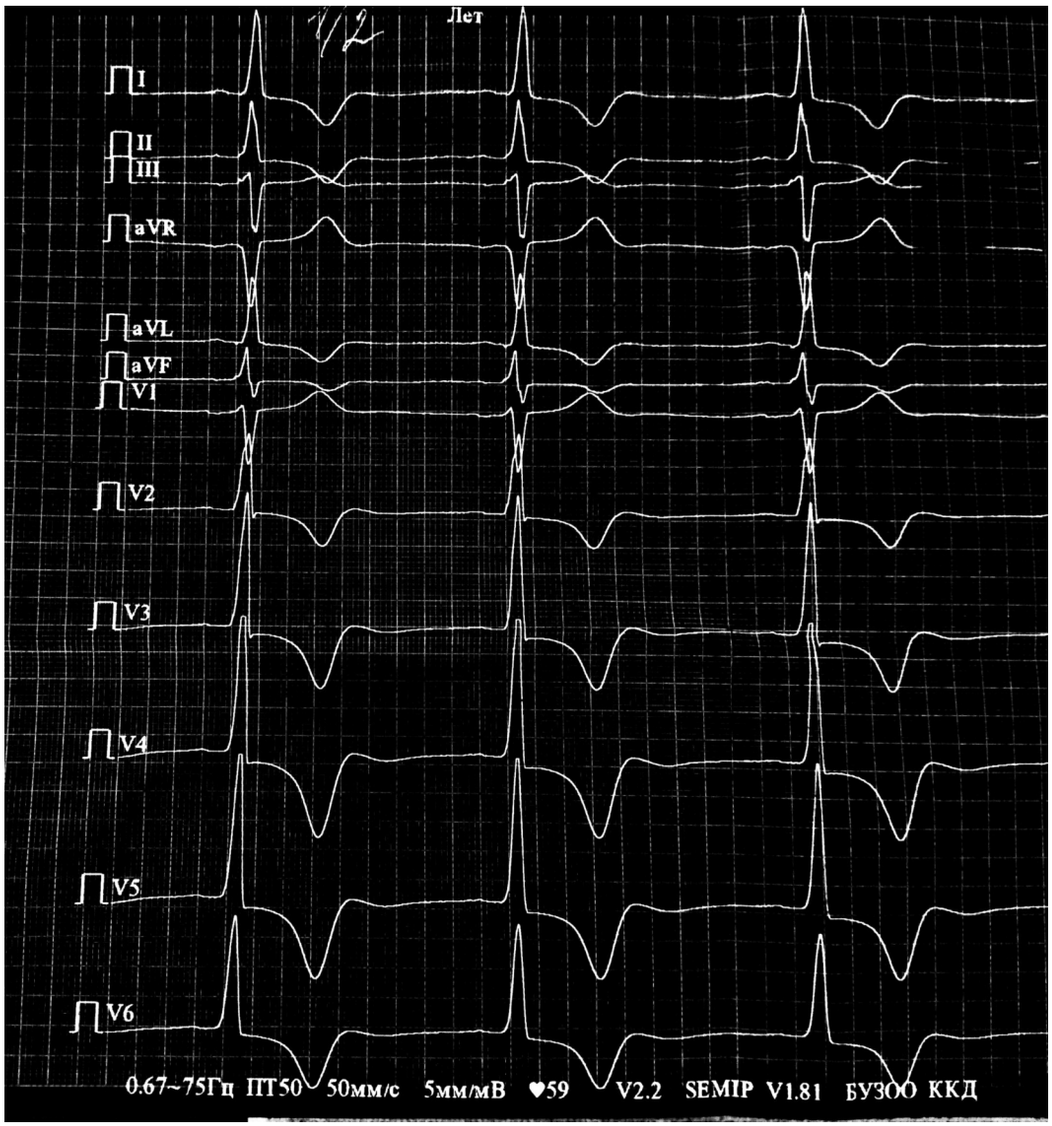


Рис. 1. ЭКГ: признаки гипертрофии миокарда левого желудочка

пертензивные препараты регулярно не принимал. С 2012 г. определялись признаки гипертрофии миокарда левого желудочка, которые связывали с артериальной гипертонией. С сентября 2016 г. зафиксировано стойкое повышение АД до 160/100 мм рт. ст., появились головные боли, слабость, одышка при быстрой ходьбе.

При осмотре обращали на себя внимание выступающие супраорбитальные дуги и лобные бугры, нижняя челюсть, увеличенные губы, запавшая переносица. Отмечалась выраженная сухость кожи. Пациент сообщил, что с подросткового возраста никогда не потеет даже при интенсивных физических нагрузках.

Индекс массы тела составлял 30 кг/м^2. При обследовании отмечено небольшое повышение активности аминотрансфераз (АЛТ – 49 ед/л, АСТ – 39 ед/л), уровня мочевой кислоты (626 мкмоль/л), глюкозы плазмы венозной крови (7,7-8,0 ммоль/л), гликированного гемоглобина (6,3%), мозгового натрийуретического пептида (290 пг/мл). Проведен ретроспективный анализ данных амбулаторной карты пациента: лабораторно однократно в общем анализе мочи в 2016 г. выявлена протеинурия 0,1 г/л, клубочковая гиперфильтрация – расчетная скорость клубочковой фильтрации составляла 137 мл/мин/1,73 м^2.

На ЭКГ имелись признаки гипертрофии левого желудочка (R_I 12 мм, R_{AVL} 14 мм, Q_{AVR} 15 мм, RV_5, RV_6 23 мм), признаки перегрузки левых отделов сердца (рис. 1). При эхокардиографии толщина межжелудочковой перегородки – 14 мм, задней стенки левого желудочка – 17 мм, резкое увеличение индекса массы миокарда левого желудочка до 259 г/м^2. Фракция выброса левого желудочка – 65%. Левое и правое предсердия дилатированы (левое предсердие – 4,2 × 4,7 см; правое предсердие – 3,9 × 4,6 см), умеренная недостаточность митрального клапана. Обструкции выносящего тракта левого желудочка не выявлено (рис. 2).

case3_Layout 1 20.05.18 12:06 Page 69

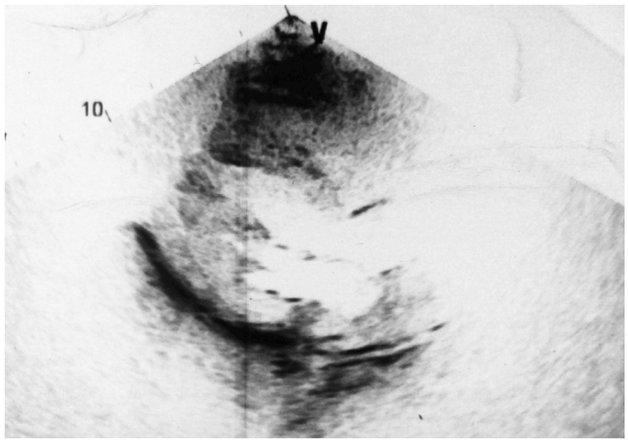


Рис. 2. Эхокардиография: толщина межжелудочковой перегородки - 1,7 см, толщина задней стенки левого желудочка - 1,4 см.

При мультиспиральной компьютерной томографии выявлены признаки атеросклероза коронарных артерий: стеноз левой коронарной артерии до 50%. В дистальных отделах ствола, распространяясь на проксимальные отделы передней нисходящей ветви левой коронарной артерии, на протяжении 15 мм определяется полуциркулярная липидная бляшка с мелким кальцинатом в структуре, суживающая просвет на 30-40%. В проксимальных отделах огибающей ветви левой коронарной артерии на протяжении 8 мм определяется полуциркулярная липидная бляшка, суживающая просвет артерии до 20-30%. При сцинтиграфии миокарда с пирофосфатом накопления радиофармпрепарата в миокарде нет.

При холтеровском мониторировании ЭКГ зарегистрированы 197 полиморфных политопных желудочковых экстрасистол, пароксизмальных нарушений ритма, пауз, связанных с нарушением проводимости, депрессии сегмента ST не обнаружено.

Учитывая результаты полученных исследований, диагностический поиск был направлен на установление причины выраженной гипертрофии левого желудочка. Возникло предположение о наличии у пациента генетической аномалии, при которой гипертрофия левого желудочка является не следствием артериальной гипертонии, а самостоятельным проявлением болезни. Проведен скрининг на болезнь Фабри. В феврале 2017 г. в лаборатории Медико-генетического научного центра МЗ РФ выявлены снижение активности фермента α-галактозидазы А до 28,13 пмоль/пятно × 20 ч (референсные значения 160–2000 пмоль/пятно × 20 ч) и мутация *c.644A>G* в гене GLA в гемизиготном состоянии, приводящая к аминокислотной замене *p.Asn215Ser*. Мутация описана ранее у пациентов с болезнью Фабри. Содержание LysoGL3 составило 6,2 нг/мл (референсные значения 0,0–3,5 нг/мл). При обследовании матери обнаружена аналогичная мутация в гетерозиготном состоянии. При осмотре пациента неврологом и офтальмологом патологии не выявлено. На основании полученных данных был установлен диагноз болезни Фабри с поражением сердца (выраженная гипертрофия миокарда, желудочковая экстрасистолия), почек (протеинурия, клубочковая гиперфильтрация), потовых желез (резкое снижение потоотделения).

Для уточнения прогноза пациента проведена оценка течения заболевания. Индекс стабильности болезни Фабри определяли с использованием математической модели FASTEX. В 2016 г. индекс FASTEX составил 120 баллов (клубочковая гиперфильтрация, гипертрофия левого желудочка с толщиной стенки более 15 мм), а в 2017 г. – 160 баллов (дополнительно появились симптомы хронической сердечной недостаточности I функционального класса по NYHA, NTproBNP 290 пг/мл). Таким образом, выявлено прогрессирование болезни. Тем не менее, пациент от ферментозаместительной терапии отказался.

Обсуждение

Таким образом, у 36-летнего мужчины ведущим проявлением болезни Фабри было поражение сердца, проявлявшееся выраженной гипертрофией миокарда. Обращало на себя внимание также наличие начальных признаков поражения почек в виде небольшой протеинурии и клубочковой гиперфильтрации, которая обычно предшествует ухудшению функции почек. Типичный симптом заболевания – снижение или отсутствие потоотделение, которое связывают с накоплением гликосфинголипидов в потовых железах. Ангидроз или гипогидроз обычно появляются в детском или подростковом возрасте и сопровождаются ухудшением переносимости жары. В то же время у пациента отсутствовали другие классические проявления болезни Фабри – ангиокератомы и нейропатическая боль, что затрудняло установление диагноза.

Ангиокератомы – это поверхностные ангиомы, локализующиеся на передней брюшной стенке, в частности внутри или вокруг пупка, в паховой области, на ягодицах, верхних конечностях, губах. У некоторых пациентов определяются единичные ангиокератомы, которые можно не заметить при недостаточно тщательном осмотре, особенно если высыпания локализуются внутри пупка, в паховой области, на ягодицах, половых органах.

Нейропатическая боль характеризуется эпизодами жгучей боли в кистях и стопах, возникающей при лихорадке, физической нагрузке, стрессе и быстрых изменениях температуры окружающей среды. Боль обычно плохо поддается лечению обычными анальгетиками, поэтому для предупреждения нейропатической боли лучше использовать противосудорожные средства (карбамазепин, габапентин, прегабалин).

Еще один характерный симптом болезни Фабри – вихревидная кератопатия (*cornea verticillata*), которая может быть выявлена с помощью щелевой лампы. Кератопатия не приводит к ухудшению зрения, однако ее наличие имеет важное диагностическое значение, особенно в сомнительных случаях, когда у пациента отсутствуют другие типичные проявления.

Поражение сердца относят к числу распространенных и прогностически неблагоприятных проявлений болезни Фабри [1,2]. В разных исследованиях гипертрофия миокарда определялась у 51-55% мужчин (медиана возраста 43-45 лет) и 33-38% женщин (медиана возраста 55 лет) с этим заболеванием [3,4]. Характерным признаком поражения сердца при болезни Фабри является гипертрофия левого желудочка, которая сопровождается нарушениями ритма и проводимости и может привести к развитию сердечной недостаточности [4]. Утолщение стенок сердца нельзя объяснить только отложением гликосфинголипидов в миоцитах и проводящей ткани, так как их доля составляет менее 3% от общей массы миокарда. Соответственно, более важное значение имеет истинная гипертрофия миоцитов, которая, по-видимому, индуцируется гликосфинголипидами [3].

У обследованного нами пациента имелись признаки атеросклероза коронарных артерий. По мнению некоторых авторов [5], болезнь Фабри ассоциируется с повышенным риском развития коронарного атеросклероза. Однако в клинических исследованиях у пациентов с этим заболеванием не было отмечено увеличения частоты инфаркта миокарда, вмешательств на коронарных артериях или признаков ишемии миокарда при перфузионной сцинтиграфии [6]. По данным регистра FOS [4], инфаркт миокарда был диагностирован только у 2% из 714 пациентов с болезнью Фабри. Хотя боль в сердце нередко отмечается у пациентов с этим заболеванием, причиной ее может быть не сужение коронарных артерий, а выраженная гипертрофия миокарда.

В нашем наблюдении заподозрить болезни Фабри было сложно в связи с отсутствием классических проявлений этого заболевания, таких как нейропатическая боль и ангиокератомы. Тем не менее, у пациента имелись измененные черты лица (выступающие супраорбитальные дуги и лобные бугры, нижняя челюсть, увеличенные губы, запавшая переносица) и отсутствие потоотделения. Кроме того, определялись признаки поражения почек, которые могли указывать на системное заболевание. Однако у некоторых больных могут отсутствовать и указанные проявления. В таких случаях диагноз может быть установлен только путем скрининга, который рекомендуется проводить в группах риска, в частности у пациентов с гипертрофией миокарда неясного происхождения. У нашего пациента гипертрофию миокарда первоначально связывали с артериальной гипертонией, хотя при обследовании отмечалось явное несоответствие между тяжестью гипертрофии миокарда и степенью и длительностью повышения АД.

P. Elliott и соавт. в многоцентровом исследовании изучали мутации гена GLA у 1386 пациентов (63,9% мужчин; средний возраст около 58 лет) с гипертрофической кардиомиопатией [7]. У 7 (0,5%) из них, в том числе у 4 женщин и 3 мужчин, была диагностирована болезнь Фабри. L. Monserrat и соавт. [8] выявили низкую активность α-галактозидазы А у 15 (3%) из 508 больных гипертрофической кардиомиопатией, в том числе у 328 мужчин и 180 женщин в возрасте в среднем 58±16 лет. У 5 из них диагноз болезни Фабри был подтвержден при анализе мутаций гена GLA. Таким образом, в этом исследовании частота болезни Фабри у больных гипертрофической кардиомиопатией составила 1%, в том числе 0,9% у мужчин и 1,1% у женщин. Частота болезни Фабри может быть еще выше у пациентов с поздним дебютом “гипертрофической кардиомиопатии”. Например, в одном исследовании снижение активности α-галактозидазы А и мутации гена, кодирующего этот фермент, были обнаружены у 6,3% из 79 мужчин с гипертрофической кардиомиопатией, диагностированной в возрасте ≥40 лет, и только у 1,4% из 74 мужчин, у которых гипертрофия миокарда была выявлена в более молодом возрасте [9]. В другом исследовании частота болезни Фабри у 34 женщин с поздно установленным диагнозом гипертрофической кардиомиопатии (средний возраст 50 лет) достигла 12% [10].

Поражение сердца при болезни Фабри является показанием к заместительной терапии рекомбинантными препаратами α-галактозидазы А – агалсидазой альфа или агалсидазой бета. В клинических исследованиях оба препарата вызывали уменьшение массы миокарда левого желудочка или по крайней мере задерживали прогрессирование гипертрофии миокарда. Ферментозаместительную терапию не следует откладывать, особенно у мужчин, так как эффективность ее снижается при наличии необратимых изменений сердца и других органов. D. Germain и соавт. сопоставили изменения массы миокарда левого желудочка у 115 и 48 мужчин с болезнью Фабри, получавших и не получавших агалсидазу бета в течение более 2 лет [11]. Средняя длительность наблюдения пациентов в двух группах составила 4,8 и 4,1 лет, соответственно. У пациентов, начавших лечение в возрасте 18-30 лет, средняя масса миокарда левого желудочка снижалась на 3,6 г в год, в то время как без лечения у мужчин того же возраста она увеличивалась на 9,5 г в год ($p<0,0001$). Более поздняя терапия также задерживала прогрессирование гипертрофии левого желудочка, однако разница между группами сравнения была меньше и не достигала статистического значения.

При оценке целесообразности ферментозаместительной терапии следует учитывать, что болезнь Фабри – это системное заболевание, поражающее сердца, почки, центральную нервную систему. Соответственно, цель лечения – предупредить не только прогрессирование гипертрофии миокарда, но и ухудшение функции почек и развитие поражения головного мозга. Как указано выше, у обследованного нами пациента имеются признаки поражения почек, поэтому без лечения можно ожидать постепенного снижения скорости клубочковой фильтрации, которое в конечном итоге приводит к развитию терминальной хронической почечной недостаточности. Для профилактики ухудшения функции почек важное значение имеет и контроль сопутствующих заболеваний, прежде всего артериальной гипертонии и сахарного диабета.

case3_Layout 1 20.05.18 12:06 Page 71

Заключение

Хотя болезнь Фабри относится к редким наследственным заболеваниям, ее достаточно часто диагностировали у взрослых мужчин и женщин с гипертрофией миокарда левого желудочка неясной этиологии (примерно у 1 из 100 пациентов). Соответственно, у пациентов с диагнозом гипертрофической кардиомиопатии целесообразно исключать болезнь Фабри. Для этого у мужчин определяют активность α-галактозидазы А, а у женщин проводят молекулярно-генетическое исследование. У пациента с гипертрофией миокарда болезнь Фабри следует подозревать при наличии классических проявлений, появляющихся в детском или подростковом возрасте (нейропатическая боль, ангиокератомы, снижение или отсутствие потоотделения), а также признаков поражения почек (протеинурия, снижение скорости клубочковой фильтрации) или центральной нервной системы (очаговые изменения на МРТ, нарушения мозгового кровообращения в анамнезе). Заместительная терапия рекомбинантными препаратами α-галактозидазы А позволяет уменьшить массу гипертрофированного левого желудочка и затормозить развитие гипертрофии миокарда, а также оказывает благоприятное влияние на другие проявления болезни Фабри.

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Фабри. Москва. 2013 год.
2. Моисеев С.В. Поражение сердца при болезни Фабри: как заподозрить, диагностировать и лечить? Клин фармакол тер 2012;21(3):72-7.
3. Kampmann C, Linhart A, Baehner F, et al. Onset and progression of the Anderson-Fabry disease related cardiomyopathy. Int J Cardiol 2008;130:367–73.
4. Linhart A., Kampmann C., Zamorano J. et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. Eur Heart J 2007;28:1228–35.
5. Zarate Y, Hopkin R. Fabry's disease. Lancet 2008;372:1427–35.
6. Morrissey R, Philip K, Schwarz E. Cardiac abnormalities in Anderson-Fabry disease and Fabry's cardiomyopathy. Cardiovasc J Afr 2011;22:38–44.
7. Elliott P, Baker R, Pasquale F, et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy: the European Anderson-Fabry Disease survey. Heart 2011;97(23):1957-60.
8. Monserrat L, Gimeno-Blanes J, Marín F, et al. Prevalence of Fabry disease in a cohort of 508 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2007;50(25):2399-403.
9. Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H, et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 2002;105(12):1407-11.
10. Chimenti C, Pieroni M, Morgante E, et al. Prevalence of Fabry disease in female patients with late-onset hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 2004;110(9):1047-53.
11. Germain DP, Weidemann F, Abiose A, et al on behalf of the Fabry Registry. Analysis of left ventricular mass in untreated men and in men treated with agalsidase-beta: data from the Fabry Registry. Genet Med 2013;15(12):958-65.

Heart involvement in Fabry disease

O.Yu. Korennova, N.A. Pasechnaya, S.N. Starinskaya, P.V. Naumenko, V.S. Bulakhova

The authors report a 36-year old male patient with Fabry disease manifested by severe left ventricular hypertrophy. Diagnosis was confirmed by a low α-galacosidase A activity and *c. 644A>G* mutation in the GLA gene. The awareness of physicians of Fabry disease is low. Therefore, diagnosis is frequently late.

Key words. *Fabry disease,α-galactosidase, left ventricular hypertrophy.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2018, 27 (3), 67-71.

history3_Layout 1 20.05.18 12:07 Page 72

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

Илья Ильич Мечников: история жизни и научные свершения

Я.С. Циммерман

ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера

"*Наука – самое важное, самое прекраснее в жизни человека; она всегда была и будет высшим проявлением любви, только ею одною человек победит природу и себя*"
А.П. Чехов.

Илья Ильич Мечников – один из крупнейших представителей российской медицинской науки – родился 4 (16) мая 1845 года в небольшом поместье Панасовка Харьковской губернии в семье гвардейского офицера в отставке Ильи Ивановича Мечникова и его жены – Эмилии Львовны (урожд. Невихович). Будучи азартным игроком, любителем разгульной жизни и кутежей, его отец быстро промотал за карточным столом приданое своей жены (отец жены – табачный откупщик, финансист и литератор, живший в г. Варшава). Финансовые затруднения и угроза неминуемого краха вынудили его отца, по настоянию жены, переехать в их небольшое семейное поместье Панасовку, где в деревне Ивановка и родился их младший сын Илья – пятый ребенок в семье. Кроме него, в семье росли еще 3 старших сына и дочь.

Илья рос резвым, подвижным ребенком, вспыльчивым и впечатлительным, в связи с чем получил от родных прозвище "ртуть". Его, к примеру, интересовало, почему журавли могут летать, а куры – нет.

Когда Илье исполнилось 6 лет (в 1851 году) семья переехала в г. Харьков. Он был большим любителем музыки и сидел "тише мыши", слушая игру на фортепиано. Илья стремился к дружбе со старшими братьями, но был им не интересен и его гнали прочь.

К старшему из братьев – Леве приходил репетитор – студент медик Ходунов, и Илья, сидя молча в кресле, прислушивался к его объяснениям. Эта заинтересованность привлекла внимание Ходунова к Илье, и он стал рассказывать ему о медицине, завербовав себе преданного слушателя. Кроме того, Илья интересовался растениями и стал собирать гербарии. Чтобы привлечь к себе внимание старших братьев, он читал им "лекции" по ботанике; за чтение каждой "лекции" ему платили две копейки.

В возрасте 11 лет Илья поступил вместе с братом Колей в Харьковскую гимназию. Вскоре за отличную учебу его портрет поместили на "Золотую доску". По свидетельству самого И.И. Мечникова, товарищи по гимназии прозвали Илью "жрецом", поскольку его разговоры напоминали проповедь, – он проповедовал веру в науку, которая составляет источник величайшего блага для людей и человечества в целом.

В развитии Ильи имел большое значение учитель русского языка в гимназии – Парфенов, способствовавший расширению кругозора и интеллектуальному развитию мальчика. Он познакомил его с трудами философов – материалистов Л. Фейербаха и других, с журналами "Колокол" и "Полярная звезда", издававшимися А.И. Герценом в Лондоне. Уже в 14-летнем возрасте Илья в совершенстве овладел немецким языком, а затем – и французским. Свои научные сочинения он писал впоследствии не только на русском, но и на французском и немецком языках. В эти же годы

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

history3_Layout 1 20.05.18 12:07 Page 73

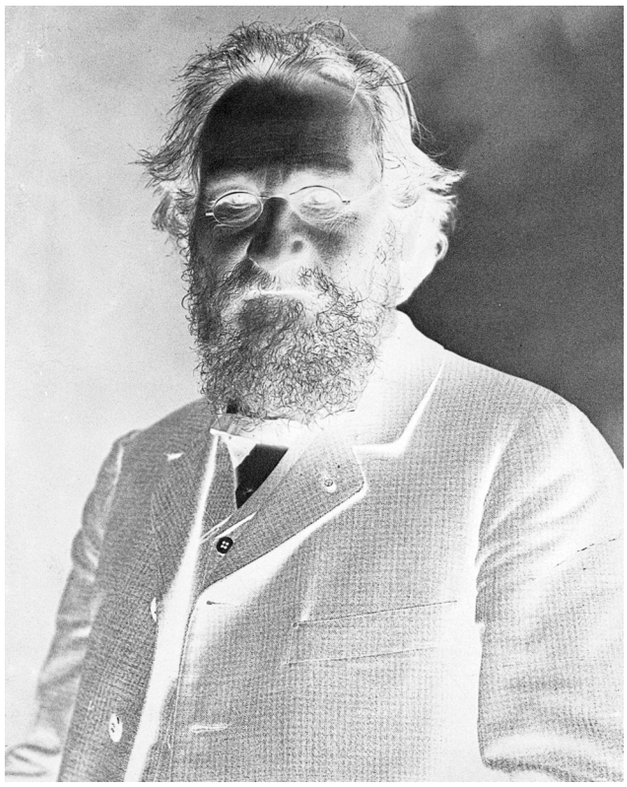


Рис. 1. Илья Ильич Мечников (1845-1916)

Илья заинтересовался изучением представителей беспозвоночных – амебами, инфузориями, корненожками и др.

Уже начиная с 6-го класса гимназии, он посещает лекции профессоров Харьковского университета по анатомии и физиологии в качестве вольнослушателя, интересуется тем, как устроен мир, знакомится с книгой и учением Р. Вирхова о “Циллюлярной патологии”, утверждающей, что именно клетки человеческого организма играют ведущую роль в обеспечении всех его физиологических функций, а различные заболевания обусловлены нарушением их деятельности.

В 1862 году Илья заканчивает учебу в гимназии с золотой медалью и после кратковременной поездки в г. Вюрцбург (Германия) поступает на естественный факультет Харьковского университета. Учась на первом курсе, он включается в научные исследования, пишет и публикует в научном журнале статью с критическими замечаниями на книгу известного немецкого физиолога Кюне, вызвав его серьезное недовольство.

Начиная со второго курса, Илья покидает университет и переходит на положение вольнослушателя, а к концу второго курса добивается разрешения сдать выпускные экзамены экстерном. Все экзамены он сдает “с отличием”, закончив университет в 19 лет! В связи с этими успехами Совет университета ходатайствует перед Мини стерством образования о направлении Ильи Мечникова на стажировку по зоологии в Германию, где он проводит последующие 3 года “за казенный кошт”. Зани ма ясь беспозвоночными, он открыл явление гетерогении – чередования половых поколений у круглых червей-паразитов, а в соавторстве с А. Ковалевским издал работу по эмбриологии беспозвоночных, за что оба автора были награждены престижной премией Бэра. Этими исследованиями было положено начало учению об эволюционной эмбриологии. Работая в г. Гиссен, И.И. Мечников обнаружил у ресничного червя (планарии) внутриклеточное пищеварение.

В 1867 году после возвращения И.И. Мечникова в Россию он был приглашен на должность доцента Одесского (Новороссийского) университета. В том же году Санкт-Петербургский университет присудил ему степень магистра без экзаменов, опираясь на его научные публикации.

Для Первого в России съезда естествоиспытателей в Санкт-Петербурге И.И. Мечников подготовил 3 доклада. Но возник конфликт с профессором Маркузеном, который тоже хотел принять участие в работе съезда, хотя Одессе было выделено только одно делегатское место. У профессора Маркузена не было особых заслуг в зоологии, тем не менее, в конечном счете на съезд поехали они оба. Доклады, с которыми выступил И.И. Мечников на съезде, привлекли всеобщее внимание к автору и получили признание в среде ученых. Более того, профессор К.Ф Кесслер – основатель Российско го общества естествоиспытателей – предложил ему место доцента в Санкт-Петербургском университете, но конкретные условия работы оказались для И.И. Мечникова неприемлемыми, и он вынужден был отказаться.

Илья Ильич решил подать прошение на замещение вакантной должности ординарного профессора – заведующего кафедрой зоологии Петербургской меди - цинской академии. Рекомендовал И.И. Мечникова на эту должность выдающийся российский физиолог И.М. Сеченов. Но “старые” профессора отнеслись негативно к притязаниям столь молодого ученого, высказав в качестве фальшивого предлога мнение, будто кафедра зоологии вообще не нужна медицинской академии. Несмотря на все усилия и аргументы И.М. Сеченова, члены ученого совета забаллотировали избрание И.И. Мечникова (“за” – 12, “против” – 13). Возмущенный подлым и незаконным поведением профессоров медицинской академии, И.М. Сеченов принял решение покинуть Санкт-Петербургскую медицинскую академию сразу же после экзаменационной сессии и сдачи студентами экзамена по физиологии. Он ушел из академии в 1870 году.

В это же время (в 1873 году) у И.И. Мечникова случилась личная трагедия: скончалась от чахотки его молодая и любимая жена – Людмила Федорович. Тяжело переживая постигшее его горе, И.И. Мечников решает покончить жизнь самоубийством, приняв большую дозу морфия, но доза оказалась несмертельной, и ему удалось выжить.

Вернувшись на кафедру в Одесский университет, И.И. Мечников начал изучать происхождение жизни

history3_Layout 1 20.05.18 12:07 Page 74

многоклеточных растений и в 1870 году разработал и внедрил первый российский биологический метод защиты сельскохозяйственных растений от вредителя – патогенного грибка.

В 1875 году И.И. Мечников встретил и полюбил Ольгу Николаевну Белокопытову, которая училась у него на кафедре зоологии. Этот брак оказался очень удачным: его вторая жена стала ему верным другом и помощником в научных исследованиях до последних дней его жизни, а после его смерти опубликовала очень подробные воспоминания об Илье Ильиче Мечникове.

С одесской профессурой, в массе своей весьма реакционной и малоодаренной, у И.И. Мечникова добрые отношения так и не сложились.

В 1881 году в г. Одесса началась эпидемия возвратного тифа, и его жена Ольга тяжело заболела; одно время ее состояние стало критическим. В этот момент Илья Ильич Мечников ввел себе зараженный возвратным тифом материал и тоже заболел. Что это было – случайность или еще одна попытка самоубийства, остается загадкой до сих пор. К счастью, они оба выжили.

В 1886 году И.И. Мечников покинул Одесский университет, приняв предложение Одесского городского управления возглавить первую в России бактериологическую станцию. Он добился ее оснащения новейшей научной аппаратурой, направив в Париж к Луи Пастеру одного из своих учеников, где встретил понимание и поддержку со стороны великого французского ученого. На станции проводились экспериментальные исследования с возбудителями сибирской язвы, бешенства, возвратного тифа, рожистого воспаления, осуществлялось производство различных вакцин.

Но случилась катастрофа. В отсутствие И.И. Меч никова (он находился у себя в имении) кто-то из сотрудников станции нарушил технологический цикл производства вакцины против сибирской язвы, что при вакцинации большого стада овец помещика Панкеева привело к массовой гибели скота. Это происшествие стало причиной большого скандала. Резко ухудшились взаимоотношения между сотрудниками. И хотя репутация И.И. Мечникова не пострадала, он принял решение покинуть бактериологическую станцию и уехать с женой за границу. Они поселились в г. Мессина на острове Сицилия (Италия). Причины своего решения покинуть Россию и уехать за границу И.И. Мечников объяснил в статье “Рассказ о том, как и почему я поселился за границей” (1909 г., журнал “Русские ведомости” № 239 от 18Х.).

Помимо катастрофы, связанной с массовой гибелью овец, были и другие основания для отъезда И.И. Меч - никова из России. Его жена Ольга получила в наследство имение, делами которого пришлось заняться И.И. Мечникову, но он не был приспособлен для по - добной работы, и дела в имении шли из рук вон плохо. В имении начались беспорядки, потравы посевов, был убит сторож из крестьян. Только после этого власти спохватились, зачинщики беспорядков и убийцы сторожа были арестованы, осуждены и высланы на остров Сахалин. Для очень впечатлительного и честного человека, каким был И.И. Мечников, эти события стали причиной сильного переживания и эмоционального решения покинуть свою родину.

И.И. Мечников вместе с женой уезжает в Италию – в г. Мессину на острове Сицилия. Илья Ильич продолжает исследования, доказывающие существование внутриклеточного пищеварения. Он устанавливает, что краситель (кармин) способен окрашивать некоторые клетки, которые могут поглощать инородные вещества и таким образом противодействовать различным вредным воздействиям. Илья Ильич предлагает назвать эти клетки фагоцитами (от древнегреческого слова, означающего “пожиратель”). А в 1883 году, выступая на съезде естествоиспытателей в Одессе с докладом “О целебных силах организма”, он, по существу, обозначил основные положения своей фагоцитарной теории иммунитета. Впервые публично И.И. Мечников во всеуслышание заявил об открытии фагоцитоза в своей статье “Исследования о мезодермальных фагоцитах некоторых позвоночных животных”, опубликованной в журнале “Русская медицина” (№1, 1883, с. 3–5). Он утверждал, что “*Болезнь должна рассматриваться как борьба между патогенными агентами – поступившими извне микробами, и фагоцитами самого организма. Излечение будет обозначать победу фагоцитов, а воспалительная реакция – признаком их действия, достаточного для предотвращения атаки микробов*”. Он утверждал, что лейкоциты способны поглощать чужеродные агенты, выполняя санитарную функцию не только в отношении микроорганизмов, но и других веществ, поступающих извне, а также отмерших клеток самого организма. И.И. Мечников предложил подразделять фагоциты на микрофаги (нейтрофилы) и макрофаги (моноциты) и доказал, что даже погибшие фагоциты сохраняют способность бороться с микробами. Более того, при их разрушении выделяются особые вещества, названные им цитазами, существование которых много лет спустя было подтверждено биохимиком Кристианом де Дюв. В 1976 году Кристиан де Дюв, став лауреатом Нобелевской премии, выступил на съезде Немецкого общества патологов и начал свой доклад с демонстрации портретов И.И. Мечникова и Р. Вирхова, подчеркнув, что без трудов этих великих ученых он не смог бы открыть существование лизосом.

Сразу же после публикации исследований И.И. Меч - никова по фагоцитозу в научном мире началась яростная полемика между сторонниками и противниками фагоцитарной теории. Противники И.И. Мечникова были приверженцами гуморальной теории иммунитета Пауля Эрлиха, согласно которой человеческий организм борется с инородными веществами, в том числе с микробами, путем выработки особых гуморальных веществ – антител и антитоксинов. Они отказались признавать, что помимо гуморального, существует и клеточный иммунитет, осуществляемый фагоцитами. Надо сказать, что сторонников этой теории было большинство, в том числе их поддержал и один из учеников

history3_Layout 1 20.05.18 12:07 Page 75

И.И. Мечникова – Н.Ф. Гамалея, что было по меньшей мере странно и непорядочно. И.И. Мечников не отрицал существования гуморального иммунитета, но настойчиво и убедительно доказывал справедливость своей теории фагоцитоза. Его поддержали такие выдающиеся ученые-микробиологи, как Роберт Кох, Луи Пастер и Джозеф Листер. Очень важной вехой в признании теории фагоцитоза стало выступление И.И. Мечникова на Международном гигиеническом конгрессе в г. Будапеште (Венгрия) в 1894 году, которое вынудило его оппонентов, наконец, признать фагоцитоз, как важнейший фактор иммунитета, наряду с антителами и антитоксинами, примирив, наконец, сторонников обеих теорий. Последним аккордом в признании теории фагоцитоза стало присуждение Нобелевской премии по физиологии и медицине Илье Ильичу Мечникову и Паулю Эрлиху за 1908 год "За открытие в области иммунологии", которая была им вручена в мае 1909 года в г. Стокгольме.

Необходимо напомнить, что примерно в середине XX века австралийский ученый Макферлан предложил селекционно-клональную теорию, согласно которой образование антител (гуморальный иммунитет) является производным от клеточного иммунитета (фагоцитоза).

Но вернемся к рассказу о жизненном пути И.И. Меч никова. После кратковременного пребывания в Италии, он переехал в Германию, но и там не задержался надолго, перебравшись в Париж, где произошла его знаменательная встреча с Луи Пастером, который был уже старцем. Это случилось в 1887 году. Луи Пастер принял И.И. Мечникова весьма радушно, поддержав его теорию фагоцитоза, и предложил ему возглавить научную лабораторию в Институте Пастера для продолжения научных исследований. В Институте Пастера Илья Ильич проработал последние 28 лет своей жизни. По свидетельству его жены Ольги Николаевны, это были самые счастливые и плодотворные годы его жизни, когда он, наконец, обрел покой и мог в самых благоприятных условиях целиком погрузиться в научную работу, которая была особенно плодотворной в 1895–1910 годах. Вскоре он был избран вице-директором Института.

Ближайшим другом И.И. Мечникова стал любимый ученик Луи Пастера Эмиль Ру, который в своих выступлениях неоднократно отмечал такие высокие качества Ильи Ильича, как безграничную научную эрудицию, горячую увлеченность наукой и высокие человеческие качества – бескорыстие, доброжелательность к людям, преданность России и русско-французской дружбе.

В эти годы среди научных интересов И.И. Меч - никова следует прежде всего назвать азиатскую холеру, вызываемую холерным вибрионом. Кроме того, им была выдвинута теория о существовании антагонизма между микробами, как важного фактора противодействия инфекции человеческого организма.

После открытия Ф. Шаудином возбудителя сифилиса – бледной спирохеты, Илья Ильич Мечников разработал методику профилактики и лечения сифилиса с помощью втирания ртутной мази, содержащей каломель. В последующие годы Пауль Эрлих, являющийся основателем химиотерапии, создал для лечения сифилиса новый препарат – сальварсан. Кроме того, И.И. Меч ников установил способность организма человека вырабатывать антитела к чужеродным белкам немикробного происхождения, предложив называть их *цитокинами* (ядами для клетки), что в дальнейшем послужило основой для нового учения об аутоаллергии.

Важным направлением его научной работы стало изучение проблемы старения и смерти. Для продления жизни человека он считал необходимым сохранять оптимистический взгляд на различные события и превратности судьбы, отказаться от вредных привычек (алкоголь, курение), избегать (по возможности) воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды, осуществлять профилактику болезней и т.п. Все эти вредные факторы он объединил под названием дисгармонии человеческой жизни.

И.И. Мечников полагал, что пессимизм формирует у человека состояние дисгармонии и усугубляет ее. Он утверждал, что жить нужно по законам ортобиоза, представляющего собой жизнь, основанную на изучении человеческой природы путем устранения дисгармоний.

В 1913 году Илья Ильич публикует свой философский труд – "Сорок лет искания рационального мировоззрения". Он считал, что человек должен жить дольше, пройдя полный и счастливый цикл своей жизни, завершив ее спокойной и естественной смертью.

В последний период жизни его внимание привлекает проблема значения микрофлоры толстой кишки в сохранении здоровья человека. Он утверждал, что присутствующие в толстой кишке патогенные бактерии оказывают вредное влияние на жизнедеятельность человека. Для вытеснения этих патогенных бактерий из кишечника он предложил использовать болгарскую молочнокислую палочку, содержащуюся в йогурте. Об этой работе он издал небольшую книгу "Несколько слов о кислом молоке".

В течение многих лет И.И. Мечников поддерживал дружеские отношения с выдающимися представителями российской науки: И.М. Сеченовым, И.П. Пав ло - вым, Д.И. Менделеевым, К.А. Тимирязевым.

Интересна судьба его братьев. Самый старший из них – Иван Ильич был известным юристом, занимал должность прокурора в Туле и был председателем окружного суда в Киеве. Лев Ильич Мечников стал крупным ученым и видным общественным деятелем, принимал участие в борьбе гарибальдийцев, сражаясь за свободу Италии. Он тесно сотрудничал с самим Джу - зеп пе Гарибальди, был другом А.И. Герцена и М.А. Ба - ку нина.

Много лет И.И. Мечников провел за границей – во Франции, Германии, Швейцарии, Италии и даже Японии, но всегда и везде считал себя истинно русским

history3_Layout 1 20.05.18 12:07 Page 76

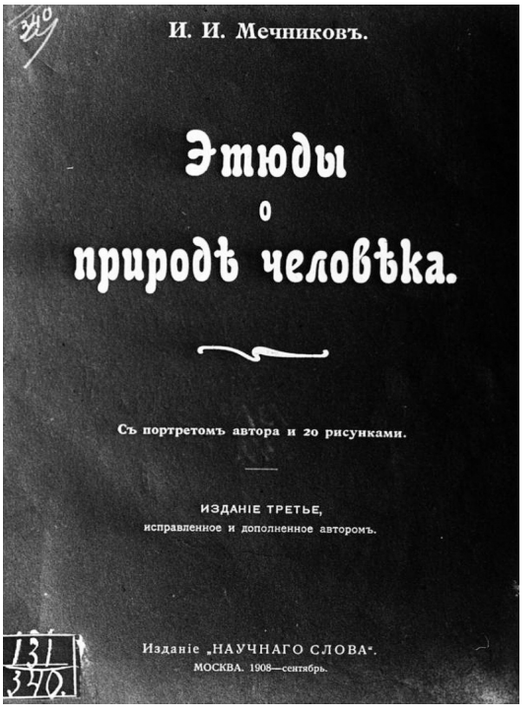


Рис. 2. И.И. Мечников. Этюды о природе человека.

человеком. Известен его труд "Цивилизация и великие исторические реки" (1889).

19 октября 1913 года Илья Ильич перенес тяжелый сердечный приступ, сопровождавшийся сильными болями за грудиной (инфаркт миокарда), после чего решил вести подробный дневник своего самочувствия. 16 мая 1915 года ему исполнилось 70 лет. Постепенно болезнь прогрессировала, нарастала сердечная недостаточность, пропал аппетит, появилось равнодушие к пище. А прелесть наступившей весны принесла ему не радость, а ощущение грусти и тревоги, даже отчаяния. 16 июля 1916 года около 2-х часов дня возник приступ сердечной астмы, и вскоре Илья Ильич скончался. Согласно его завещанию, тело его кремировали, а урну с прахом установили в библиотеке Института Пастера в Париже.

Основные труды И.И. Мечникова:

1. Этюды оптимизма. Научное слово, 1907.
2. Сорок лет искания рационального мировоззрения. Научное слово, 1913.
3. Этюды о природе человека. Париж,1903.
4. Untersuchungen uber intercellulare Uerdauung bei Wirbellosen Thieren. Arb. a.d. Zoool., Inst., 1888 (первая публикация о фагоцитозе) – на немецком языке.

Афористические высказывания И.И. Мечникова:

1. Только одна наука может вывести человечество на истинную дорогу.
2. Болезнь должна рассматриваться как борьба между патогенными агентами – поступающими извне микробами, и фагоцитами самого организма человека.
3. Медицина вступила в новую фазу и даже уже заняла место рядом с другими точными науками, основанными на экспериментальном методе.
4. Человек, подобно прочим существам, в сильной степени подчинен законам наследственности и изменчивости, а в его природе наблюдается более или менее резкий разлад между тем, что есть, и тем, к чему он стремится, – природа наша изменчива и дисгармонична по отношению к нашим стремлениям.
5. Будущее медицины заключается гораздо больше в предупреждении болезней, чем в их лечении. Поэтому изучение причин человеческих болезней должно оказывать большие услуги в борьбе с ними.
6. Излечение от болезни будет означать победу фагоцитов, а воспалительная реакция – признаком их действия, достаточного для предотвращения атаки микробов.
7. Многочисленные ассоциации микробов, населяющих кишечник человека, в значительной степени определяют его духовное и физическое развитие.
8. Я полагаю, что идеал человеческой природы заключается в развитии человека с целью достичь долгой, деятельной и бодрой старости.
9. Человек должен жить дольше, пройдя полный и естественный цикл жизни, заканчивающийся спокойной, естественной смертью.
10. Человек способен на великие дела; вот почему следует желать, чтобы он изменил человеческую природу и превратил ее дисгармонии в гармонии. Одна только воля человека может достичь этого идеала.

Вклад И.И. Мечникова в науку:

1. Первооткрыватель фагоцитоза и внутриклеточного пищеварения.
2. Один из основоположников иммунологии.
3. Один из основоположников эмбриологии.
4. Один из основоположников геронтологии.
5. Организатор первой российской бактериологической станции.
6. Создатель учения о дисбактериозе толстой кишки.

Нет сомнений в том, что Илья Ильич Мечников был гениальным ученым со сложной и трудной человеческой судьбой, проживший полную превратностей жизнь, переживший годы непонимания и недоверия к его выдающимся открытиям и достижениям в науке. Однако он мужественно выстоял, сумел добиться признания своих идей еще при жизни и занял достойное место в плеяде великих ученых российской и мировой медицинской науки, которые в значительной степени изменили мир.

1. Мечников И.И. Пессимизм и оптимизм. М., 1989.
2. Фролов В.А. Из когорты энциклопедистов. Предисловие к книге: Мечников И.И., Пессимизм и оптимизм. М., 1989.
3. Сухомлинов К. Медики, изменившие мир. М., 2014: 244-251.