КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ

2018, том 27, номер 5. 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

5 **Интерстициальная пневмония с аутоиммунными признаками (ИПАП): мультидисциплинарный диагноз в пульмонологии и ревматологии**
Л.А. Акулкина, М.Ю. Бровко, В.И. Шоломова, А.Ш.Янакаева, С.В.Моисеев

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

11 **Антигеликобактерная эрадикационная терапия — выход из тупика или движение вглубь лабиринта?**
И.А. Литовский, А.В. Гордиенко

17 **Роль биоподобных лекарственных препаратов в лечении ревматических заболеваний**
С.В. Моисеев, П.И. Новиков

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

23 **Причины геморрагических осложнений у пациентов стационара, получающих лечебные дозы антикоагулянтов**
А.А. Чернов, Е.Б. Клейменова, Д.А. Сычев, А.А. Абильмажинова, Л.П. Яшина, В.А. Отделенов, С.А. Пающик

30 **Значение иммуновоспалительных и генетических факторов в развитии алкогольного фиброза печени**
А.С. Иванов, И.В. Гармаш, О.С. Аришева, Н.Н. Теребилина, В.Ю. Баронец, Д.И. Перегуд, Ж.Д. Кобалава

36 **Современные подходы к медикаментозной терапии остеоартрита**
Е.С. Филатова, Е.Ф. Туровская, Л.И. Алексеева

41 **Открытое рандомизированное сравнительное исследование по изучению эффективности и безопасности цефепима/сульбактама и цефепима для лечения острого пиелонефрита**
М.В. Журавлева, В.Б. Василюк, Д.С. Горелов, М.В. Фарапонова, В.Б. Шуньков, А.М. Курнаков, Л.Ю. Кулагина, О.Ю. Фахрутдинова, Н.А. Былова, М.И. Корсунская, О.И. Костюкевич

46 **Безопасность и приверженность длительной терапии нуклеозидными и нуклеотидными аналогами у больных хроническим гепатитом В**
Э.К. Ибрагимов, Д.Т. Абдурахманов, Е.Н. Никулкина, Т.П. Розина, Е.Л. Танащук, С.В. Паневкина, А.Л. Филатова, В.В. Карпов

52 **Выраженность бендопноэ как прогностический маркер декомпенсации хронической сердечной недостаточности**
Д.О. Драгунов, А.В. Соколова, Г.П. Арутюнов, А.Д. Гасанова, Т.В. Латышев

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

57 **Лекарственно индуцированная ортостатическая гипотензия**
М.С. Черняева, О.Д. Остроумова, Д.А. Сычев

64 **Фармакогенетические аспекты эффективности и безопасности ингаляционных глюкокортикостероидов в лечении бронхиальной астмы**
А.К. Застрожина, Д.А. Сычев

69 **Практические аспекты дифференциального диагноза первично-прогрессирующего рассеянного склероза**
М.В. Давыдовская, Н.В. Хачанова, Д.Л. Клабукова

76 **Иммуномодуляторы в терапии и профилактике респираторных и герпесвирусных инфекций**
Д.В. Исаков, В.А. Исаков, Е.А. Алексеева

ЛЕКЦИИ

85 **Лекарственные поражения печени и поражение печени при беременности: патогенез, диагностика и лечение**
Я.С. Циммерман, Л.Г. Вологжанина

91 **Эффективность и безопасность устекинумаба в лечении псориаза и псориатического артрита**
П.И. Новиков, С.В. Моисеев

ФАРМАКОГЕНЕТИКА

96 **Влияние полиморфизма гена CES1 на антиагрегантный эффект блокатора $P2Y_{12}$ рецепторов клопидогрела**
К.Б. Мирзаев, Д.В. Осипова, Е.Ю. Китаева, В.В. Шпрах, Ш.П. Абдуллаев, Д.А. Андреев, Д.А. Сычев

clinpharm-journal.ru

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ

2019, 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.

title1.QXD_title1.QXD 25.11.18 10:41 Page 3

CLINICAL PHARMACOLOGY AND THERAPY

2018, VOL. 27, ISSUE 5

PERSPECTIVE

5 **Interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF): multidisciplinary diagnosis in pulmonology and rheumatology**
L.A. Akulkina, M.Yu. Brovko, V.I. Sholomova, A.S. Yanakaeva, S.V. Moiseev

VIEWPOINT

11 **Anti-*Helicobacter pylori*eradication therapy - a way out of the impasse or moving deeper into the labyrinth?**
I.A. Litovskij, A.V. Gordienko

17 **Biosimilars in the treatment of rheumatic diseases**
S.V. Moiseev, P.I. Novikov

ORIGINAL ARTICLES

23 **Causes of hemorrhagic complications in hospitalized patients receiving therapeutic doses of anticoagulants**
A.A. Chernov, E.B. Kleymenova, D.A. Sychev, A.A. Abilmazhinova, L.P. Yashina, V.A. Otdelenov, S.A. Payushchik

30 **Immune-inflammatory and genetic factors in the development of alcoholic liver fibrosis**
A.S. Ivanov, I.V. Garmasch, O.S. Arisheva, N.N. Terebilina, V.Yu. Baronets, D.I. Peregud, Zh.D. Kobalava

36 **Current drug treatment for osteoarthritis**
E.S. Filatova, E.F. Turovskaya, L.I. Alexeeva

41 **Open-label, randomised, controlled study to compare the efficacy and safety of cefepime/sulbactam and cefepime in patients with acute pyelonephritis**
M.V. Zhuravleva, V.B. Vasilyuk, D.S. Gorelov, M.V. Faraponova, V.B. Shunkov, A.M. Kurnakov, L.Yu. Kulagina, O.Yu. Fakhrutdinova, N.A. Bylova, M.I. Korsunskaya, O.I. Kostyukevich

46 **Safety and adherence to the long-term treatment with nucleoside and nucleotide analogues in patients with chronic hepatitis B**
E.K. Ibragimov, D.T. Abdurakhmanov, E.N. Nikulkina, T.P. Rozina, E.L. Tanashuk, S.V. Panevkina, A.L. Filatova, V.V. Karpov

REVIEW

57 **Drug-induced orthostatic hypotension**
M.S. Cherniaeva, O.D. Ostroumova, D.A. Sychev

64 **Pharmacogenetic aspects of the efficacy and safety of inhaled glucocorticosteroids in bronchial asthma**
A.K. Zastrozhina, D.A. Sychev

69 **Differential diagnosis of primary progressive multiple sclerosis**
M.V. Davydovskaya, N.V. Khachanova, D.L. Klabukova

76 **Immunomodulators for treatment and prevention of respiratory and herpesvirus infections**
D.V. Isakov, V.A. Isakov, E.A. Alekseeva

LECTURE

85 **Drug-induced liver disease and liver damage in pregnancy: pathogenesis, diagnosis and treatment**
Ya.S. Tsimmerman, L.G. Vologzhanina

91 **Efficacy and safety of ustekinumab in the treatment of patients with psoriasis and psoriatic arthritis**
P.I. Novikov, S.V. Moiseev

PHARMACOGENETICS

96 **CES1 gene polymorphism effect on the antiplatelet activity of clopidogrel**
K.B. Mirzaev, D.V. Osipova, E.Yu. Kitaeva, V.V. Shprakh, Sh.P. Abdullaev, D.A. Andreev, D.A. Sychev

e-mail: clinpharm@mtu-net.ru

www.clinpharm-journal.ru

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

Интерстициальная пневмония с аутоиммунными признаками (ИПАП): мультидисциплинарный диагноз в пульмонологии и ревматологии

Л.А. Акулкина, М.Ю. Бровко, В.И. Шоломова, А.Ш. Янакаева, С.В. Моисеев

Клиника Е.М. Тареева УКБ №3, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Россолимо, 11/5, Москва, 119435, Российская Федерация

Для корреспонденции: Л.А. Акулкина. Клиника Е.М. Тареева УКБ №3, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Россолимо, 11/5, Москва, 119435, Россия. akullar.ru@mail.ru

Для цитирования: Акулкина Л.А., Бровко М.Ю., Шоломова В.И. и др. Интерстициальная пневмония с аутоиммунными признаками (ИПАП): мультидисциплинарный диагноз в пульмонологии и ревматологии. Клин фармакол тер 2018;27(5):5-10. DOI 10.32756/0869-5490-2018-5-5-10.

Диагноз идиопатической интерстициальной пневмонии с аутоиммунными признаками (ИПАП) объединяет пациентов с идиопатической интерстициальной пневмонией и рядом клинических, серологических и/или морфологических проявлений, указывающих на наличие системного аутоиммунного процесса, который, однако, не соответствует современным критериям определенного системного заболевания соединительной ткани. Результаты клинических исследований указывают на значительную неоднородность больных данной группы. В обзоре литературы обсуждаются классификационные критерии ИПАП, а также дальнейшие перспективы их применения для улучшения диагностики и лечения пациентов с данной патологией.

Ключевые слова. *Интерстициальная пнев мония с аутоиммунными признаками (ИПАП), интерстициальная пневмония (ИП), компьютерная томография высокого разрешения (КТВР), системные заболевания соединительной ткани (СЗСТ).*

Идиопатические интерстициальные пнев монии (ИП) представляют со бой группу диффузных воспалительных и/или фибротических заболеваний легких, объединенных на основании сходных клинических, рентгенологических и гистологических признаков. Диагноз идиопатической ИП требует исключения известных причин ИП, таких как воздействие экзогенных факторов, токсические эффекты лекарственных препаратов или системное заболевание соединительной ткани (СЗСТ) [1]. Послед - ние представляют собой группу аутоиммунных заболеваний, включая ревматоидный артрит, системную красную волчанку, идиопатические воспалительные миопатии, синдром Шегрена, сис тем ную склеродермию и смешанное заболевание соединительной ткани. ИП может быть одним из проявлений СЗСТ, причем в части случаев ее развитие предшествует появлению других симптомов заболевания [2-5].

У пациентов с идиопатической ИП могут наблюдаться отдельные клинические симптомы или серологические маркеры, характерные для аутоиммунной патологии, но не позволяющие установить диагноз какого-либо СЗСТ в связи с отсутствием всех необходимых критериев [6-9]. Ранее исследователи предлагали различные критерии и термины для описания вышеуказанной когорты пациентов [6-8], в связи с чем длительное время отсутствовала возможность проведения масштабных исследований, посвященных диагностике и лечению данной патологии.

В 2015 году экспертами Европейского респираторного общества (ERS) и Аме ри - канского торакального общества (ATS) был предложен термин “интерстициальная пневмония с аутоиммунными признаками (ИПАП)” [10]. Этим термином обозначают идиопатическую ИП, сопровождающуюся клиническими, серологическими и/или морфологическими признаками, которые указывают на наличие системного аутоиммунного процесса, но не соответствуют современным критериям конкретного СЗСТ. Следует отметить, что это понятие было введено группой пульмонологов и ревматологов, в первую очередь, для удобства диагностики и унификации критериев включения пациентов в клинические исследования, однако оно не может служить основанием для выбора метода лечения.

Критерии ИПАП

Классификационные критерии ИПАП распределены на три группы, или домена – клинический, серологический и морфологи-

actual5_Layout 1 25.11.18 10:43 Page 6

ТАБЛИЦА 1. Классификационные критерии интерстициальной пневмонии с аутоиммунными признаками [10]

1. Наличие интерстициальной пневмонии (по данным КТВР или хирургической биопсии легкого) +
2. Исключение альтернативных причин ИП +
3. Несоответствие критериям конкретного СЗСТ +
4. Наличие по крайней мере одного критерия из следующих 2 или более групп:
   А) клиническая
   Б) серологическая
   В) морфологическая

А. Клиническая группа:

1) Трещины на коже дистальных фаланг пальцев (“рука механика”)
2) Кожные язвы дистальных фаланг пальцев
3) Артриты или скованность в утренние часы ≥60 мин с поражением нескольких суставов
4) Телеангиэктазии на коже ладоней
5) Феномен Рейно
6) Беспричинный отек пальцев
7) Беспричинная стойкая сыпь на коже разгибательной поверхности пальцев (симптом Готтрона)

Б. Серологическая группа:

1. Антинуклеарные антитела (АНА) в титре ⩾1:320 при наличии диффузного, гранулярного или гомогенного паттерна свечения или
   а) АНА при наличии нуклеолярного паттерна (в любом титре) или
   б) АНА при наличии центромерного паттерна (в любом титре)
2. Ревматоидный фактор в титре ⩾2N
3. Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП)
4. Антитела к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК)
5. Анти-Ro (SS-A)
6. Анти-La (SS-B)
7. Антитела к рибонуклеопротеину
8. Анти-Smith
9. Антитела к топоизомеразе (Scl-70)
10. Антитела к тРНК-синтетазе (Jo-1, PL-7, PL-12 и другие, в том числе EJ, OJ, KS, Zo, tRS)
11. Анти-PM-Scl
12. Анти-MDA-5

С. Морфологическая группа:

1. Предполагаемый паттерн по данным КТВР:
   а) неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП)
   б) организующая пневмония (ОП)
   в) перекрест НСИП и ОП
   г) лимфоцитарная интерстициальная пневмония (ЛИП)
2. Гистологический паттерн по данным биопсии легкого:
   а) НСИП
   б) ОП
   в) перекрест НСИП и ОП
   г) ЛИП
   д) интерстициальные лимфоидные узелки с герминативными центрами
   е) диффузная лимфоплазмоцитарная инфильтрация (с формированием лимфоидных фолликулов или без них)
3. Внепаренхиматозные легочные и внелегочные проявления (в сочетании с интерстициальной пневмонией)
   а) необъяснимый плевральный выпот или утолщение плевры
   б) необъяснимый перикардиальный выпот или утолщение перикарда
   в) необъяснимое заболевание дыхательных путей (по данным легочных функциональных тестов визуализационных методов или биопсии)
   г) необъяснимая легочная васкулопатия

ческий (табл. 1) [10]. Для установления диагноза ИПАП необходимы наличие ИП по данным компьютерной томографии органов грудной клетки высокого разрешения (КТВР) и/или хирургической биопсии легкого и тщательное клиническое обследование для исключения известных причин ИП, в том числе СЗСТ. Кроме того, диагноз ИПАП предполагает наличие соответствующих классификационных критериев, относящихся по крайней мере к двум из указанных групп.

В клиническую группу критериев включены симптомы, относительно специфичные для ряда СЗСТ, такие как феномен Рейно, телеангиэктазии кожи ладоней, язвы дистальных фаланг пальцев [11,12]. Тем не менее, сами по себе они не позволяют установить диагноз СЗСТ. В то же время алопеция, фотодерматит, язвы слизистой оболочки полости рта, снижение массы тела, сухой синдром, изолированные миалгия и артралгия не были включены в перечень признаков ИПАП в связи с низкой специфичностью.

К серологической группе критериев отнесены аутоантитела, ассоциированные с системными аутоиммунными заболеваниями (табл. 1). Менее специфичные серологические маркеры, такие как антинуклеарные антитела (АНА) и ревматоидный фактор (РФ) в низком титре, СОЭ, С-реактивный белок (СРБ), креатинфосфаткиназа (КФК), не рассматриваются в качестве серологических критериев ИПАП [10]. Интересно, что антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА) не были включены в серологическую группу критериев ИПАП, так как, по мнению экспертов, они “*ассоциированы с васкулитами, а не системными заболеваниями соединительной ткани*”. С такой точкой зрения согласиться трудно, так как ИП (особенно при наличии паттерна обычной интерстициальной пневмонии), сопровождающаяся АНЦА, чаще к миелопероксидазе, может быть первым и единственным проявлением микроскопического полиангиита, предшествующим появлению развернутой клинической картины системного васкулита [13-14].

Морфологическая группа критериев ИПАП включает в себя рентгенологические паттерны ИП, такие как неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП; рис. 1), организующая пневмония (ОП), перекрест НСИП и ОП, лимфоцитарная пневмония (ЛИП). Данные варианты легочного поражения достаточно часто встречаются при ИП, ассоциированных с СЗСТ (СЗСТ-ИП) [15,16]. Обычная интерстициальная пневмония (ОИП) (рис. 2) также может быть выявлена у пациентов с СЗСТ, хотя и встречается реже [17], поэтому она не является критерием исключения ИПАП. Тем не менее, в отличие от НСИП, ОП и ЛИП, картина ОИП не входит в перечень морфологических признаков ИПАП.

Результаты клинических исследований

С момента введения критериев ИПАП в 2015 г. были опубликованы результаты ряда клинических исследований, в основном ретроспективных, в которых изучались

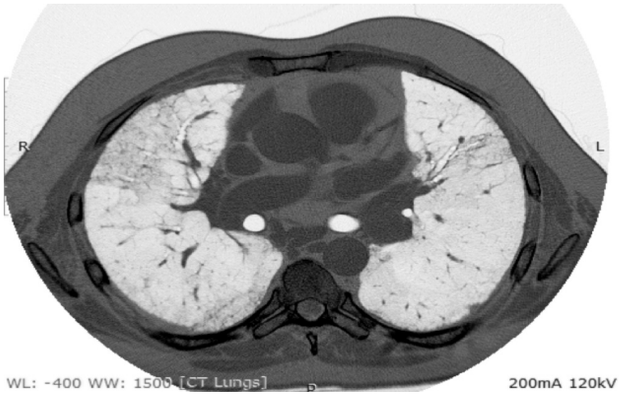

Рис. 1. Рентгенологический паттерн НСИП у пациента с ИПАП: зоны уплотнения легочной ткани по типу "матового стекла" и ретикулярные изменения, преимущественно в периферических отделах легких; тракционные бронхоэктазы в области ретикулярных изменений

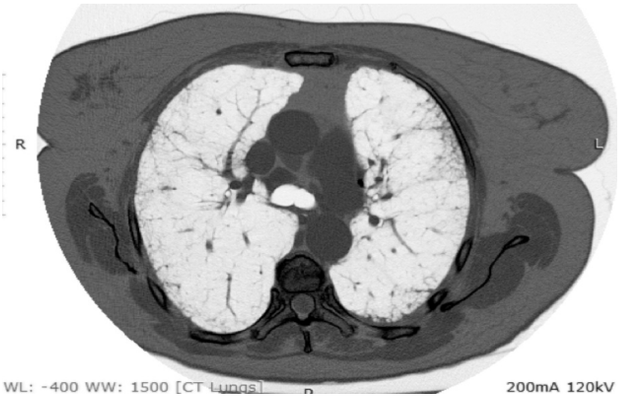

Рис. 2. Картина ОИП у пациентки с ИПАП: ретикулярные изменения, преимущественно в субплевральных отделах легких, с тракционными бронхо- и бронхиолоэктазами; минимально выраженные уплотнения легочной ткани по типу "матового стекла"

проявления, течение и исходы этого заболевания. Хотя основной целью разработки классификационных критериев ИПАП было выделение относительно однородной группы пациентов, тем не менее, в проведенных исследованиях выборки характеризовались значительной вариабельностью [18].

В одном из самых крупных исследований J. Old ham и соавт. описали группу из 144 пациентов с ИПАП: средний возраст больных составил 63 года, а приблизительно у половины из них основным рентгенологическим и/или гистологическим паттерном была ОИП [19]. У 14,6% пациентов имелись клинические и серологические критерии диагноза, у 8,3% – клинические и морфологические, у 26,4% – все три критерия. У пациентов с ИПАП и идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ) смертность оказалась сходной. Однако при дополнительном анализе результатов исследования было показано, что выживаемость больных ИПАП зависела от рентгенологического варианта поражения легких. При наличии картины ОИП прогноз был сходным с таковым больных с ИЛФ, тогда как у пациентов с другими рентгенологическими паттернами выживаемость была значительно выше и сопоставимой с таковой при ИП, ассоциирующейся с СЗСТ. По данным многофакторного анализа, независимыми неблагоприятными прогностическими факторами были возраст и снижение диффузионной способности легких для монооксида углерода.

В другом исследовании S. Chartrand и соавт. описали 56 пациентов с ИПАП в возрасте в среднем 54,6 года, большинство из которых были некурящими [20]. Наиболее частым паттерном ИП при КТВР и биопсии легкого была НСИП (51,8%), в то время как ОИП выявили всего у 9% пациентов. Более чем у половины пациентов имелись классификационные критерии, относящиеся ко всем трем группам, у 37,5% – серологические и морфологические, у 9% – клинические и морфологические, у 1,5% (1 пациент) – серологические и клинические. Наиболее частыми клиническими симптомами были феномен Рейно (39,3%), "рука механика" (28,6%) и симптом Готтрона (17,9%). Среди серологических критериев чаще всего встречались АНА в диагностическом титре (48,2%), анти-Ro/SS-A (42,9%), а также анти-тРНК-синтетазные антитела (АТСА) (35,7%). В исследуемой группе не было отмечено ни одного летального исхода в течение периода наблюдения (284±141 неделя).

K. Ahmad и соавт. наблюдали 57 больных с ИПАП, среди которых у 11,1% выявлены клинические и серологические классификационные критерии, у 7% – клинические и морфологические критерии, у 52,7% – серологические и морфологические критерии, у 29,2% – все три критерия [21]. Средний возраст пациентов с ИПАП составил 64±14 лет. Соотношение мужчин и женщин было приблизительно одинаковым. 34% пациентов курили. Наиболее частыми рентгенологическими паттернами были НСИП (42,1%) и ОИП (28%), тогда как основным внепаренхиматозным проявлением среди морфологических критериев оказалась легочная васкулопатия (17,5%). В течение периода наблюдения длительностью 16 месяцев умерли 7 пациентов. Многофакторный анализ показал, что только курение было неблагоприятным прогностическим фактором. В то же время следует отметить, что в отличие от исследования J. Oldham и соавт., авторы не выявили различия выживаемости между группами пациентов с паттернами ОИП и НСИП.

В исследование Y. Ito и соавт. были включены 99 пациентов с ИПАП [22]. Один пациент с паттерном ОИП был исключен из анализа. Среди остальных 98 пациентов у 64,3% выявлен морфологический паттерн НСИП, у 20,4% – ОП, у 15,3% – перекрест НСИП и ОП. Пятилетняя выживаемость составила 71,1%, средняя продолжительность жизни после установления

диагноза – 12,5 лет. Неблагоприятным прогностическим фактором было наличие паттерна НСИП, в то время как серологических предикторов прогноза установлено не было. У 12 (12,2%) пациентов с ИПАП в динамике отмечено развитие СЗСТ (в большинстве случаев – ревматоидного артрита).

K. Yoshimura и соавт. выделили подгруппу пациентов с ИПАП среди больных с фибротическими вариантами хронической ИП (ОИП и фиброзным вариантом НСИП) [23]. Среди классификационных критериев ИПАП чаще других встречались морфологические (97% пациентов), реже – серологические (72%) и клинические (53%). У пациентов с ИПАП были отмечены более высокая выживаемость и более низкая частота обострений основного заболевания. При анализе подгрупп у пациентов с ИПАП, сочетавшейся с паттерном НСИП, выживаемость была выше, чем у больных с идиопатической НСИП. Также следует отметить, что в данном исследовании была выявлена тенденция к более высокой выживаемости пациентов с ИПАП, у которых определялся паттерн ОИП, по сравнению с таковой больных с ИЛФ.

H. Chung и соавт. изучали морфологические предикторы прогноза у пациентов с ИПАП [24]. У большинства из них (65,4%) при КТВР был выявлен паттерн типичной или возможной ОИП. По данным однофакторного анализа, достоверными рентгенологическими признаками, ассоциированными со снижением выживаемости, были ретикулярные изменения, зоны “сотового легкого”, мозаичная вентиляция (при отсутствии эмфиземы), а также увеличение диаметра легочной артерии. В то же время наличие паттерна ОИП по данным КТВР, а также степень выраженности фиброзных изменений в легких не позволяли предсказать прогноз. По данным многофакторного анализа, независимыми достоверными предикторами неблагоприятного прогноза оказались только зоны “сотового легкого” и увеличение диаметра легочной артерии.

Таким образом, большинство данных, характеризующих группу пациентов с ИПАП, получены в ретроспективных одноцентровых исследованиях, что не позволяет экстраполировать их на всю популяцию таких больных. Этим также может частично объясняться выраженная неоднородность результатов вышеуказанных работ. В частности, в настоящее время остается до конца не выясненным прогностическое значение паттерна ОИП у пациентов с ИПАП: в ряде исследований прогноз в данной подгруппе пациентов не отличался от такового у пациентов с ИЛФ, в то время как авторы других работ не выявили сходной закономерности. Кроме того, следует отметить, что в большинстве исследований не учитывалось влияние проводимой иммуносупрессивной терапии на прогноз пациентов с ИПАП. С одной стороны, это ограничивает прогностическое значение полученных результатов исследований, а, с другой стороны, не позволяет разработать рекомендации относительно рациональной фармакотерапии данной патологии.

Обсуждение

Действующие в настоящее время критерии ИПАП были предложены в 2015 г. группой экспертов в области пульмонологии и ревматологии с целью выделения отдельной когорты пациентов с идиопатической ИП и признаками системных аутоиммунных заболеваний, не соответствующих классификационным критериям конкретного СЗСТ. Преимущество предложенной классификации заключается в том, что она заменила множество введенных ранее и различающихся между собой определений ИПАП, а также стала основой для разработки критериев включения пациентов в клинические исследования, необходимые для изучения этой патологии.

С учетом новых данных, полученных в группах пациентов с ИПАП, ряд исследователей предлагают различные варианты пересмотра и доработки существующих критериев заболевания. В частности, G. Sambataro и соавт. [18] указывают на то, что наличие среди критериев ИПАП специфичных или даже патогномоничных признаков СЗСТ (симптом Готтрона [25], “рука механика”, антитела к цитруллинированному пептиду, АТСА и ряд других аутоантител) не является рациональным. Это объясняется тем, что классификационные критерии ИПАП пересекаются с таковыми недифференцированного заболевания соединительной ткани [26,27] или с критериями, предложенными для ранней диагностики некоторых СЗСТ. Таким образом, в дебюте часть СЗСТ могут ложно классифицироваться как ИПАП. Примером могут служить критерии ранней диагностики системной склеродермии (*very early diagnosis of systemic sclerosis*, VEDOSS) [28], которые позволяют идентифицировать пациентов с высоким риском развития этого заболевания. Данная группа пациентов представляет большой интерес, особенно учитывая тот факт, что наличие явных “склеродермических” признаков позволяет не только установить диагноз, но и начать лечение на ранней стадии заболевания.

Кроме того, критериям ИПАП может соответствовать часть пациентов с антисинтетазным синдромом. Принимая во внимание отсутствие единых международных критериев этого синдрома, пациентам с ИП и антисинтетазными антителами (АТСА) может был установлен диагноз как антисинтетазного синдрома, так и ИПАП, несмотря на высокий риск развития у них остальных клинических проявлений классической триады симптомов (артрит и/или миозит) [29]. В отношении антисинтетазного синдрома существует еще одна проблема: у всех пациентов с ИП необходимо определять антитела, ассоциированные с воспалительными миопатиями, однако на практике в большинстве клинических лабораторий полный перечень данных аутоантител рутинно не исследуется, поэтому антисинтетазный синдром может остаться недиагностированным.

Рядом исследователей были предложены дополнения к существующему определению ИПАП, в частности в серологическую группу критериев рекомендовано

actual5_Layout 1 25.11.18 10:43 Page 9

включение дополнительных антител, таких как АНЦА [30] и анти-Ku антитела [31]. Уже описаны когорты пациентов с АНЦА-позитивной ИП. Тем не менее, на настоящий момент количество данных относительно этой группы больных весьма ограничено. H. Yamada описал группу из 92 пациентов с ИП, которую ранее классифицировали как ИЛФ с наличием АНЦА [32]. В данной когорте у 35,8% больных отмечалось наличие АНЦА-ассоциированного васкулита в дебюте заболевания, еще у 17,4% пациентов он развился в течение нескольких лет после установления диагноза, а у оставшихся 46,8% пациентов ИП оставалась единственным клиническим проявлением заболевания. У части пациентов при биопсии легкого определялись признаки васкулита с поражением интерстиция и/или бронхов. Авторами статьи предложено два возможных механизма формирования интерстициальных изменений в легких при наличии АНЦА. Первый предполагает развитие интерстициального фиброза в результате субклинических альвеолярных геморрагий. В соответствии со второй гипотезой в ответ на образование воспалительных цитокинов миелопероксидаза экспрессируется на поверхности нейтрофилов, что может приводить к фиксации циркулирующих АНЦА с последующей дегрануляцией нейтрофилов и высвобождением активных форм кислорода, которые вызывают повреждение легочной ткани и развитие фиброза. Второй механизм, в частности, способен объяснить развитие АНЦА-ассоциированной ИП без признаков системного васкулита.

Таким образом, текущие диагностические критерии ИПАП охватывают весьма неоднородную группу пациентов, в связи с чем в большинстве исследований проводился поиск прогностических факторов выживаемости пациентов с ИПАП. Особый интерес вызывает морфологический паттерн ОИП, относительно значения которого в настоящее время нет единого мнения. Отсутствие ОИП в группе морфологических критериев ИПАП, с одной стороны, и более низкая выживаемость в данной подгруппе пациентов по результатам ряда исследований, с другой стороны, ставят вопрос о том, не должны ли пациенты с ОИП исключаться из классификационной группы ИПАП. Тем не менее, до появления данных проспективных исследований, подтверждающих внутригрупповую неоднородность ИПАП, выявления достоверных предикторов прогноза выживаемости и ответа на различные варианты терапии пациентов с ОИП следует включать в группу ИПАП при наличии клинических и/или серологических критериев данного диагноза [33].

В ближайшем будущем необходимо проведение проспективных клинических исследований с целью изучения эффективности иммуносупрессивных, и возможно, антифибротических препаратов у пациентов с ИПАП. При большинстве вариантов СЗСТ-ИП и не-ОИП вариантах идиопатической ИП основой медикаментозной терапии являются глюкокортикостероиды, которые в части случаев сочетают с иммунодепрессивными и генно-инженерными биологическими препаратами, однако они неэффективны при ИЛФ, который представляет собой вариант идиопатической ИП с рентгенологическим паттерном ОИП [34,35]. Учитывая доказанную эффективность антифибротической терапии у пациентов с ИЛФ, не исключена возможность ее применения у части пациентов с ИПАП.

Заключение

Диагноз ИПАП был введен с целью унификации группы пациентов с ИП, у которых определяются отдельные симптомы системных аутоиммунных заболеваний. Тем не менее, данные клинических исследований указывают на то, что текущее определение ИПАП, вероятно, не позволяет выделить однородную популяцию больных. Уточнение классификационных критериев ИПАП может оказаться полезным для выделения отдельных вариантов этого состояния, отличающихся по клиническому течению, ответу на терапию и прогнозу, в том числе вероятности развития определенных системных заболеваний соединительной ткани. Для подтверждения данной гипотезы требуется проведение многоцентровых проспективных исследований с междисциплинарным подходом к диагностике и выбору терапии пациентов с ИПАП.

Конфликт интересов: нет.

1. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. Am J Respir Crit Care Med 2013:188(6):733–48.
2. Fischer A, du Bois R. Interstitial lung disease in connective tissue disorders. Lancet 2012;380:689–698.
3. Tzelepis GE, Toya SP, Moutsopoulos HM. Occult connective tissue diseases mimicking idiopathic interstitial pneumonias. Eur Respir J 2008;31:11–20.
4. Mittoo S, Gelber AC, Christopher-Stine L, et al. Ascertainment of collagen vascular disease in patients presenting with interstitial lung disease. Respir Med 2009;103:1152–58.
5. Castelino FV, Varga J. Interstitial lung disease in connective tissue diseases: evolving concepts of pathogenesis and management. Arthritis Res Ther 2010;12:213.
6. Kinder BW, Collard HR, Koth L, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease? Am J Respir Crit Care Med 2007;176:691–7.
7. Fischer A, West SG, Swigris JJ, et al. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a call for clarification. Chest 2010;138:251–6.
8. Vij R, Noth I, Strek ME. Autoimmune-featured interstitial lung disease: a distinct entity. Chest 2011;140:1292–9.
9. Corte TJ, Copley SJ, Desai SR, et al. Significance of connective tissue disease features in idiopathic interstitial pneumonia. Eur Respir J 2012;39:661–8.
10. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. Eur Respir J 2015;46:976–87.
11. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. J Rheumatol 1988;15:202–5.
12. LeRoy EC, Medsger TA. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. J Rheumatol 2001;28:1573–76.
13. Ando M, Miyazaki E, Ishii T, et al. Incidence of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody positivity and microscopic polyangitis in the course of idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Med 2013;107:608–15.
14. Tzelepis GE, Kokosi M, Tzioufas A, et al. Prevalence and outcome of pulmonary fibrosis in microscopic polyangiitis. Eur Respir J 2010;36:116–21.
15. Tanaka N, Newell JD, Brown KK, et al. Collagen vascular disease-related lung disease: high-resolution computed tomography findings based on the pathologic classification. J Comput Assist Tomogr 2004;28:351–60.
16. Hwang JH, Misumi S, Sahin H, et al. Computed tomographic features of idiopathic fibrosing interstitial pneumonia: comparison with pulmonary fibrosis related to collagen vascular disease. J Comput Assist Tomogr 2009;33:410–5.
17. Kim EJ, Elicker BM, Maldonado F, et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. Eur Respir J 2010;35: 1322–8.
18. Sambataro G, Sambataro D, Torrisi SE. State of the art in interstitial pneumonia with autoimmune features: a systematic review on retrospective studies and sug-

actual5_Layout 1 25.11.18 10:43 Page 10

gestions for further advances. Eur Respir Rev 2018;27:170139.
19. Oldham JM, Adengunsoye A, Valenzi E, et al. Characterisation of patients with interstitial pneumonia with autoimmune features. Eur Respir J 2016;47:1767–75.
20. Chartrand S, Swigris JJ, Stanchev L, et al. Clinical features and natural history of interstitial pneumonia with autoimmune features: a single center experience. Respir Med 2016;119:150-4.
21. Ahmad K, Barba T, Gamondes D, et al. Interstitial pneumonia with autoimmune features: clinical, radiologic and histological characteristics and outcome in a series of 57 patients. Respir Med 2017;123:56–62.
22. Ito Y, Arita M, Kumagai S, et al. Serological and morphological prognostic factors in patients with interstitial pneumonia with autoimmune features. BMC Pulm Med 2017;17:111.
23. Yoshimura K, Kono M, Enomoto Y, et al. Distinctive characteristics and prognostic significance ofinterstitial pneumonia with autoimmune features in patients with chronic fibrosing interstitial pneumonia. Respir Med 2018;137:167-75.
24. Chung JH, Montner SM, Adegunsoye A. CT findings, radiologic-pathologic correlation, and imaging predictors of survival for patients with interstitial pneumonia with autoimmune features. Am J Roentgenol 2017;208(6):1229-36.
25. Kholer RA, Montemarano A. Dermatomyositis. Am Fam Physician 2001;64: 1565–72.
26. Mosca M, Neri R, Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD): a review of the literature and a proposal for preliminary classification criteria. Clin Exp Rheumatol 1999;17:615–20.
27. Doria A, Mosca M, Gambari PF, et al. Defining unclassifiable connective tissue diseases: incomplete, undifferentiated or both? J Rheumatol 2005;32:213–5.
28. Matucci-Cerinic M, Allanore Y, Czirják L, et al. The challenge of early systemic sclerosis for the EULAR Scleroderma Trial and Research Group (EUSTAR) community. It is time to cut the Gordian knot and develop a prevention or rescue strategy. Ann Rheum Dis 2009;68:1377–80.
29. Scirè CA, Gonzalez-Gay MA, Selva-O'Callaghan A, et al. Clinical spectrum time course of interstitial pneumonia with autoimmune features in patients positive for antisynthetase antibodies. Respir Med 2017;132:265–6.
30. Alba MA, Flores-Su árez LF, Henderson AG, et al. Interstitial lung disease in ANCA vasculitis. Autoimmun Rev 2017;16:722–9.
31. Ghirardello A, Borella E, Beggio M, et al. Myositis autoantibodies and clinical phenotypes. Auto Immun Highlights 2014;5:69–75.
32. Yamada H. ANCA: associated lung fibrosis. Semin Respir Crit Care Med 2011;32:322–7.
33. Brovko M, Akulkina L, Sholomova V, et al. Usual interstitial pneumonia: A distinct group within interstitial pneumonia with autoimmune features? Respirology 2018;23(10): 58.
34. Авдеев С.Н. Идиопатические интерстициальные пневмонии: особенности клинической картины и лечения. Фарматека 2009;19:12-9 [Avdeev SN. Idiopathyic interstitial pneumonia: clinical picture and treatment. Farmateka 2009;19:12-9 (In Russ.)].
35. Аверьянов А.В., Лесняк В.Н., Коган Е.А. Редкие заболевания легких: диагностика и лечение (под ред. А.В. Аверьянова) М., МИА, 2016, 248 с. [Averyanov AV, Lesnyak VN, Kogan EA. Rare lung diseases: diagnosis and treatment. Ed. Averyanov AV. Moscow, 2016, 248 p. (In Russ.)].

Interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF): multidisciplinary diagnosis in pulmonology and rheumatology

L.A. Akulkina, M.Yu. Brovko, V.I. Sholomova, A.S. Yanakaeva, S.V. Moiseev

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

The diagnostic group of idiopathic interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF) includes patients with idiopathic interstitial pneumonia and certain clinical, serological and/or morphological signs, indicating the presence of the systemic autoimmune process, however, not meeting the current classificational criteria for a definite connective tissue disease. The data from clinical studies showed marked heterogeneity within this classification group. The authors review the current IPAF criteria as well as the perspective of their revision and subsequent application to improve the diagnosis and treatment of this disease.

Keywords. *Interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF), interstitial pneumonia (IP), high-resolution computed tomography (HRCT), connective tissue diseases.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: Larisa Akulkina, MD. Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical Uni - ver sity. Rossolimo, 11/5, Moscow, 119435, Russia. akul lar.ru @mail.ru.

To cite: Akulkina LA, Brovko MYu, Sholomova VI, et al. Interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF): multidisciplinary diagnosis in pulmonology and rheumatology. Clin Pharmacol Ther 2018;27(5).2018;27(5):5-10. DOI 10.32756/0869-5490-2018-5-5-10.

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Антигеликобактерная эрадикационная терапия – выход из тупика или движение вглубь лабиринта?

И.А. Литовский, А.В. Гордиенко

Кафедра госпитальной терапии, ФГБВОУ ВПО "Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова"

Для корреспонденции: И.А. Литовский, доцент кафедры госпитальной терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, акад. Лебедева, 6. zinigor@mail.ru.

К настоящему времени установлено, что эрадикация *Helicobacter pylori* может ускорить сроки рубцевания язвы, улучшить качество жизни пациента и уменьшить частоту рецидивов, но не позволяет ликвидировать заболевание. Это связано с тем, что *Helicobacter pylori* является не облигатно-патогенным, а условно-патогенным микробом. Соответствен но, стратегия эрадикационной терапии при заболеваниях, ассоциированных с условно-патогенной микрофлорой, в том числе с *Helicobacter pylori*, как минимум является ошибочной.

Ключевые слова. *Эрадикационная терапия, язвенная болезнь, рак желудка, условно-патогенные микробы.*

Уровень развития современной медицины, как и любого другого направления в науке, зависит от объема знаний и навыков, накопленных многими десятками предшествующих поколений. В то же время следует признать, что мы, как и современники Гиппократа, двигаемся вперед путем совершения проб и ошибок. Можно согласиться с тем, что число этих ошибок уменьшилось, но в целом оно еще очень велико. Достаточно упомянуть тот факт, что в нас - тоящее время в каждом разделе медицины с периодичностью 3-5 лет происходит пересмотр рекомендаций по вопросам диагностики и лечения различных заболеваний. Ранее же ревизия сложившихся представлений занимала столетия и даже тысячелетия.

Открытие антибиотиков без преувеличения является одним из величайших достижений медицины, поскольку их использование позволило радикально сократить смертность от инфекционных заболеваний во всем мире. В конце XX века на слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки пациентов с язвенной болезнью были выявлены грамотрицательные, неспорообразующие бак терии – *Helicobacter pylori*. Включение в программу лечения гастродуоденальных язв антибиотиков, обладающих антигеликобактерной активностью, в комбинации с блокаторами протонной помпы, позволило добиться максимального сокращения сроков рубцевания язвы, которое почти в 100% случаев сопровождалось эрадикацией бактерии. Данный факт послужил основанием для вывода о том, что *H. pylori* в сочетании с гиперхлоргидрией являются главными причинами язвенной болезни. Таким образом, о язвенной болезни стали говорить как об инфекционном заболевании. Однако лечением таких пациентов по-прежнему за ни маются не инфекционисты, а гастроэнтерологи. Поскольку выздоровлению пациентов инфекционных отделений всегда предшествует эрадикация инфекционного агента – виновника заболевания, данный подход был распространен и на пациентов с язвенной болезнью.

Длительное время существовало стойкое убеждение, что с эрадикацией *H. pylori* будет ликвидирована и язвенная болезнь. Прошло более 30 лет с момента открытия микроорганизма, в связи с чем появилась возможность подвести определенные итоги. Воздержимся пока от собственных оценок и обратимся к высказыванию И.В. Маева – одного из ревностных приверженцев версии о главной роли *H. pylori* в патогенезе язвенной болезни. "*Несмотря на уже многолетнюю активную борьбу с H. pylori-инфекцией, распространенность язвенной болезни как в нашей стране, так и в большинстве стран мира не снижается. Стабильно высокой (на уровне 10%) остается и частота ее грозных осложнений (перфорации, пенетрации, кровотечения и др.)*" [1].

Приведенная фраза фактически является авторитетным признанием того, что утверждение о ведущей роли *H. pylori* в патогенезе язвенной болезни является ошибочным.

Для цитирования: Литовский И.А., Гордиенко А.В. Антигеликобактерная эрадикационная тера пия – выход из тупика или движение вглубь лабиринта? Клин фармакол тер 2018;27(5):11-16. DOI 10.32756/0869-5490-2018-5-11-16.

view5_Layout 1 25.11.18 10:45 Page 12

Действи тельно, в значительной части случаев язвенная болезнь развивается без всякого участия *H. pylori* (*H. pylori*-негативные формы болезни). В США частота язвенной болезни, не ассоциированной с *H. pylori*, варьируется от 39 до 52%, а в Австралии достигает 45% [2,3]. Представленные данные наглядно демонстрируют, что роль *H. pylori* без достаточных оснований чрезмерно демонизирована.

Поскольку принципы лечения гастродуоденальных язв тесно увязаны с представлением о роли *H. pylori*, возникает вопрос, отразилось ли это на алгоритме антибактериальной терапии больных? На данный вопрос в целом можно ответить утвердительно. Корректировка схем лечения действительно осуществляется каждые несколько лет. Последние рекомендации сформулированы в Маастрихт-V-Флорентийском консенсусе [4]. Значительная часть всех пяти вариантов Мааст рихт - ского консенсуса посвящена рассмотрению вопроса: что делать, если неэффективна та или иная схема терапии? Соответственно, в последнем варианте, как и в четырех предыдущих изданиях, преимущественно обсуждается тактика преодоления резистентности *H. pylori* к используемым антибиотикам. При этом стратегический вопрос о целесообразности обязательного достижения эрадикации *H. pylori* даже не возникает, он автоматически, в течение более 30 лет, переносится из одних рекомендаций в другие, хотя, как уже отмечалось, заболеваемость язвенной болезнью на планете за данный период не снижается. Более того, в новых рекомендациях без достаточных оснований расширяется круг заболеваний и синдромов, при которых рекомендуется проводить эрадикационную терапию.

Недавно, на страницах данного журнала Я.С. Цим - мерман опубликовал дискуссионную статью, в которой привел целый ряд фактов, заставляющих усомниться в гипертрофированной роли *H. pylori* и в адекватности стратегии консервативной терапии гастродуоденальных язв. С учетом собственного опыта мы целиком разделяем точку зрения Я.С. Циммермана о том, что авторы-составители "Маастрихтских консенсусов" по существу монополизировали право определять показания к эрадикации *H. pylori* и методику проведения эрадикационной терапии, провозгласив стратегию на тотальную ликвидацию *H. pylori* (*test and treat strategy: выявлять и уничтожать!*), что научно бездоказательно и практически неосуществимо [5]. Твердо убеждены, что подобный подход является однобоким, ошибочным и требует учета альтернативных фактов. С учетом изложенного в предлагаемой статье мы постараемся более подробно остановиться на дискуссионных моментах, касающихся вопросов стратегии антигеликобактерной эрадикационной терапии.

В противовес утверждению о главной роли *H. pylori* в патогенезе гастродуоденальных язв считаем необходимым напомнить хорошо известный факт, установленный еще В.Х. Василенко (1970 г.) – "*Язвы заживают при лечении, без лечения и вопреки лечению*" [6]. С учетом того, что у значительной части больных возникновение заболевания возможно и при отсутствии *H. py lori*, данное наблюдение убедительно свидетельствует о существовании причин, которые играют более важную роль в патогенезе гастродуоденальных язв, чем наличие микроба. Считаем, что в патогенезе гастродуоденальных язв среди многочисленных факторов риска ведущими являются "немодифицируемые": наследственность, пол и возраст человека. Непосредственная же реализация их роли осуществляется за счет имеющейся врожденной или приобретенной локальной гипоплазии сосудов в двенадцатиперстной кишке или желудке, которая также относится к категории немодифицируемых факторов [7]. Помимо немодифицируемых, в патогенезе гастродуоденальных язв важную вспомогательную роль играет огромное количество факторов, которые считаются "модифицируемыми"; к их числу относится и *H. pylori*. С учетом выраженного положительного ответа на антигеликобактерную терапию есть основание сделать вывод, что среди модифицируемых факторов *H. pylori* играет одну из главных ролей.

Опыт последних тридцати с лишним лет показал, что эрадикация геликобактера, сокращая сроки рубцевания язв, одновременно ведет к снижению соотношения гастродуоденальных язв, ассоциированных и не ассоциированных с *H. pylori*, но при этом, вопреки ожиданиям, не ведет к ликвидации язвенной болезни [8]. Большой интерес представляют наблюдения хирургов, установивших, что частота рецидивов после успешно выполненных органосберегающих операций (стволовой ваготомии с экономной резекцией язвы) составляет 0% в течение более 25 лет после вмешательства. При этом положительный *H. pylori*-статус у оперированных больных выявляют с той же частотой, что и в популяции [9,10]. Важно отметить рост смертности от осложнений длительно не рубцующихся гастродуоденальных язв, что дает повод провести переоценку показаний к проведению планового оперативного лечения при указанных состояниях. Приведенные примеры наглядно демонстрируют, что в значительном числе случаев успешное хирургическое устранение части стенки желудка или двенадцатиперстной кишки, включающей участок локальной гипоплазии сосудов, является гораздо более эффективной мерой, чем эрадикация *H. pylori*.

Негативный парадокс обсуждаемой проблемы заключается в том, что к настоящему времени данный микроб без достаточных оснований рассматривается в качестве главной причины возникновения уже целого ряда других заболеваний. Показания к их эрадикационной терапии были сформулированы еще консенсусом "Маастрихт II". В последующих согласительных документах дополнительно указывался ряд новых патологических состояний, при которых также рекомендовалось проведение эрадикационной терапии. К настоящему времени показаниями к диагностике и лечению *H. pylori* служат следующие [4,11]:

- язвенная болезнь: в стадии обострения и ремиссии на момент обращения, в анамнезе, у родственников первой линии;

view5_Layout 1 25.11.18 10:45 Page 13

- хронический гастрит;
- функциональная диспепсия;
- длительное лечение ингибиторами протонной помпы (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, прием нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикостероидов, аспирина, антикоагулянтов);
- рак желудка у родственников первой линии;
- ранний рак желудка;
- желание пациента;
- страх рака желудка;
- эмигрант первого поколения из регионов с высокой частотой инфекции;
- необъяснимая железодефицитная анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, дефицит вита мина B_{12}.

При этом игнорируется тот факт, что данный подход находится в противоречии с представлениями о патогенезе, особенностях течения, лечения и исходов классических облигатно- и условно-патогенных инфекций [12]. Известно, что биомасса микробов, заселяющих желудочно-кишечный тракт взрослого человека, составляет 2,5—3 кг и более и включает в себя до 450—500 видов. Около 90% данного микробиоценоза представлено облигатной (обязательной) нормальной микрофлорой, выполняющей множество жизненно важных функций [13]. Без преувеличения, значение данной микрофлоры сопоставимо с ролью такого важного органа, как печень. Остальная часть микробиоценоза представлена факультативной (возможной, необязательной) микрофлорой, часто встречающейся у здоровых людей и являющейся условно-патогенной [14]. Условно-патогенными считают микроорганизмы, представляющие собой большую группу грибов, бактерий, простейших и вирусов. Они являются нормальными обитателями кожи и слизистых оболочек, мирно сосуществующими с организмом человека, что свидетельствует о том, что иммунная система хозяина не воспринимает их как угрозу и ведет себя нейтрально. При этом они способны долгое время существовать в окружающей среде.

H. pylori относится к категории условно-патогенных инфекций. Особенностью микроорганизмов данного типа является то, что они многие годы и даже всю жизнь могут находиться в организме человека, не проявляя признаков какой-либо агрессии. Агрессивные свойства данные инфекционные агенты проявляют лишь в условиях пассивного проникновения во внутреннюю среду в больших количествах и (или) резкого снижения общего и местного иммунитета человека (нарушение целостности покровов, бактерицидной активности секретов, подавление фагоцитарной реакции, снижение числа микробов-антагонистов и др.). Это связано с тем, что условно-патогенные микробы, в отличие от облигатно-патогенных, не обладают факторами активного проникновения во внутреннюю среду, подавления защитных сил организма, не выделяют экзотоксины. Патогенное влияние на организм они оказывают с помощью эндотоксина и ферментов-токсинов [12].

Важно отметить, что по данным Я.С. Циммермана и соавт., у 90,5% больных язвенной болезни наряду с *H. pylori* периульцерозную зону колонизируют 93 вида микроорганизмов (стрептококки, грибы рода *Candida*, энтеробактерии, коринебактерии и др., чаще всего в виде микробных ассоциаций) [15,16]. Термин “условно-патогенные микроорганизмы” в значительной мере условен, поскольку провести четкую грань, отличающую указанных возбудителей от облигатно-патогенных, вряд ли возможно. Тем не менее, считаем необходимым высказать точку зрения, что к категории облигатно-патогенных следует относить те инфекционные агенты, которые в максимальной степени соответствуют постулатам Роберта Коха (1890 г.). В них утверждается, что возбудителями определенных инфекционных болезней являются те микроорганизмы, которые:

1) постоянно встречаются в организме больных людей (или животных) и отсутствуют у здоровых;
2) микроорганизм должен быть выделен от больного человека (или животного), а его штамм должен быть выращен в чистой культуре;
3) при заражении чистой культурой микроорганизма здоровый человек (или животное) заболевает.

Данные больные являются заразными, поэтому они нуждаются в изоляции от окружающих и соблюдении требований противоэпидемического режима и должны получать лечение в специализированных инфекционных отделениях. В подобных случаях убедительным и вполне обоснованным выглядит требование добиваться, в обязательном порядке, эрадикации инфекционных агентов, вызвавших данное заболевание.

Таким образом, в возникновении перечисленных патологических состояний *H. pylori* играет роль важного модифицируемого, но не главного фактора риска. В этой связи, утверждение, что при всех перечисленных состояниях антигеликобактерная терапия должна быть эрадикационной, вызывает большие сомнения. Накопленный мировой опыт допускает эмпирическое использование антибактериальных препаратов сразу после установления диагноза при заболеваниях, ассоциированных с условно-патогенной флорой (пневмонии, инфекции желчевыводящих, мочевыводящих путей и др.). При этом учитываются результаты предшествующих эпидемиологических исследований по региону, лечение пациентов данной категории осуществляется вне инфекционного стационара — в общетерапевтических, хирургических и других отделениях. Часто в результате лечения удается достичь и эрадикации агента, причастного к возникновению пневмонии или другого подобного заболевания, однако задача обязательного достижения подобной цели не стоит. Более того, прием антибиотиков прекращается задолго до того, как ликвидированы пневмоническая инфильтрация и основные лабораторные и клинические проявления. Таким образом, главной целью лечения заболеваний, ассоциированных с условно-патогенной флорой, является не эрадикация условно-патогенных

view5_Layout 1 25.11.18 10:45 Page 14

бактерий, а достижение клинического выздоровления при острой болезни или ремиссии хронического заболевания. Принципиальным является тот факт, что после выздоровления не ставится задача контроля степени эрадикации возбудителя заболевания, более того, после успешного завершения лечения возбудитель часто так и остается неизвестным [17].

Отсутствие убедительных доказательств целесообразности эрадикации *H. pylori* при гастродуоденальных язвах делает еще менее обоснованным утверждение о необходимости добиваться той же цели при прочих перечисленных выше заболеваниях. Обсуждения заслуживают, прежде всего, хронический гастрит и функциональная диспепсия, ассоциированные с *H. pylori*, и рак желудка. Считается, что при естественном течении *H. pylori*-ассоциированнного хронического гастрита у 1-2% больных нарушается стройная система клеточного обновления слизистой оболочки желудка. Это ведет к атрофии и прогрессированию морфологических изменений в слизистой оболочке, что способствует формированию рака желудка (“каскад Correa”) [18].

Заболеваемость раком желудка характеризуется примерно 10-кратными географическими колебаниями, что может свидетельствовать о более важной роли этнической и наследственной предрасположенности. Рак желудка очень часто встречается в странах Восточной Азии (Японии и Корее), Южной Америке и Восточной Европе и значительно реже в Южной Азии, Северной Америке, Северной и Восточной Африке, Австралии, Новой Зеландии [19,20]. Особый интерес представляет тот факт, что в африканской популяции, где отмечается максимальная распространенность *H. pylori* (до 97%), рак желудка распространен в минимальной степени, а в Японии, где распространенность *H. pylori* составляет около 43%, заболеваемость раком этой локализации высокая. С учетом изложенного, трудно согласиться с утверждением, что инфекция *H. pylori* является канцерогеном 1 группы для человека [21]. Сомнение в обоснованности данного утверждения усиливается еще более, если обратиться к статистике распространенности рака желудка в России за период 2005-2015 гг. (рис. 1) [22].

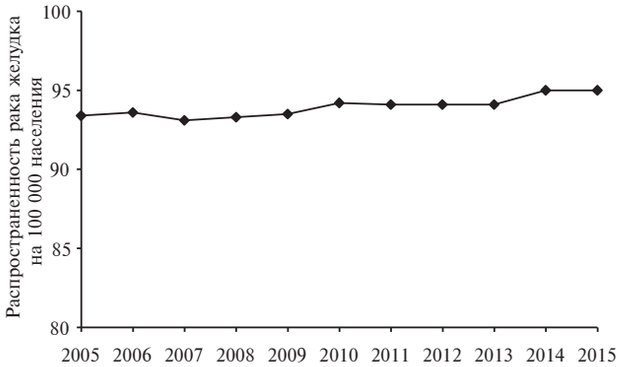

Рис. 1. Распространенность рака желудка (на 100 000 населения) в России в 2005-2015 гг. (Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., 2016)

Приведенные данные наглядно свидетельствуют о том, что внедрение в практику эрадикационной стратегии не способствует снижению распространенности рака желудка в России. Более того, отмечается его статистически недостоверный, но неуклонный рост за период 2005-2010 гг., что делает сомнительным утверждение о целесообразности проведения эрадикационной терапии с целью профилактики возникновения данного вида онкопатологии.

Большой интерес представляет исследование, которое в течение около 7,5 лет проводилось в китайской провинции, где отмечается высокая заболеваемость раком желудка. Пациенты с сопоставимым риском возникновения рака желудка были распределены на две группы и получали плацебо (n=813) или эрадикационную терапию (n=817). В первые 5 лет кумулятивная заболеваемость раком желудка была выше в группе плацебо, однако к концу исследования частота его в сравниваемых группах достоверно не различалась [23]. Приведенные данные наглядно свидетельствуют о том, что эрадикационная терапия может на несколько лет замедлить скорость прогрессирования рака желудка, но не способна его предотвратить. В литературе приводятся данные о том, что эрадикационная терапия является эффективным элементом профилактики рака лишь в тех случаях, когда ее назначают до развития преднеопластических состояний. Установлено, что III и IV стадии атрофического гастрита по системе OLGA ассоциируются с повышенным риском развития рака желудка [24]. Эрадикационная терапия у пациентов с кишечной метаплазией не приводит к обратному развитию последней, она может лишь замедлить прогрессирование метаплазии до неоплазии.

Все схемы эрадикационной терапии, сформулированные в пяти Маастрихтских рекомендациях, предлагаются не в качестве рекомендаций, возможных к использованию, а вменяются в виде обязательств, непременных к исполнению. В этой связи представляет интерес наблюдение о распространенности язвенной болезни у лиц, занятых в производстве антибиотиков. При этом установлено, что средний возраст больных с дуоденальными язвами (39,8 лет), занятых в производстве антибиотиков, соответствовал таковому больных с язвами двенадцатиперстной кишки контрольной группы, работа которых не была связана с данным производством. В то же время, средний возраст пациентов с язвами желудка в основной группе (38,7 лет) был ниже возраста, характерного для лиц с язвами данной локализации (40-50 лет) в контроле. Это дает основание говорить о том, что продолжительный контакт человека с антибиотиком ведет к росту резистентности условно-патогенной флоры, что, в конечном счете, способствует более раннему возникновению язвы желудка у лиц, работа которых связана с производством антибиотиков [25].

Суммарная распространенность хронического гастрита и функциональной диспепсии сопоставима с распространенностью *H. pylori* в популяции (не менее

view5_Layout 1 25.11.18 10:45 Page 15

половины населения). Известно, что при естественном течении хронического гастрита 1-2 из 100 человек могут умереть от рака желудка. При III и IV стадии атрофического гастрита эрадикационная терапия бесполезна. Требование о необходимости проведения эрадикации на более ранних стадиях означает, что в программу лечения следует включать не менее 50% населения планеты. В то же время, ранее приведенные примеры свидетельствуют о том, что, во-первых, эрадикационная терапия не остановит прогрессирования ни хронического гастрита, ни функциональной диспепсии. Во-вторых, у 1-2 из 100 человек с хроническим гастритом опухоль может развиться на несколько лет позже, чем при естественном течении заболевания, но умрут они, в любом случае, от рака желудка. Что касается остальных 98-99 пациентов, то они, фактически, превращаются в "живой термостат-инкубатор" для выращивания огромного количества новых штаммов бактерий, резистентных к новым антибиотикам.

Завершая обсуждение роли *H. pylori* в патогенезе и лечении *H. pylori*-ассоциированных заболеваний, можно сделать ряд выводов, которые дают основание усом ниться в достаточной обоснованности и целесообразности стратегии эрадикационной терапии при отмеченных заболеваниях. Если ориентироваться на распространенность *H. pylori* и ассоциированных с ним заболеваний, ситуацию в целом можно рассматривать как грозную пандемию, охватившую территорию всей планеты. Однако при более близком рассмотрении становится ясно, что сравнение с пандемией носит исключительно формальный характер. Как известно, классическим примером пандемии является "черная смерть", или эпидемия чумы, которая наблюдалась в Европе в XIV веке. Она почти одновременно буйствовала на территории Африки и Евразии. Последствия инфекции были ужасны: Европа опустела, потеряв по некоторым подсчетам до 40% населения, на территории Китая и Индии вымерли несколько сотен городов и деревень, количество мертвых в Африке и вовсе не подлежит подсчету. Таким образом, одной из главных особенностей пандемии является не только высокая распространенность инфекции в популяции, но и исключительно высокий риск смерти при заражении. При этом абсолютное большинство лиц с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями представлено пациентами с хроническим гастритом, которые даже не знают о существовании у них ни гастрита, ни *H. pylori*. Сам же гастрит представляет угрозу для жизни лишь у 1-2 из 100 человек. С учетом представленных фактов термин пандемия для данной ситуации не подходит.

Следующая особенность состоит в том, что возбудители пандемических заболеваний все без исключения относятся к категории облигатно-патогенных, в то время как *H. pylori* является условно-патогенным. Важно подчеркнуть, что у выздоровевших после заразных болезней людей иммунная система вырабатывает барьер от определенного возбудителя: стойкий, нестойкий или пожизненный. При этом далеко не у всех переболевших классическим инфекционным заболеванием, вызванным облигатно-патогенным возбудителем, вырабатывается пожизненный иммунитет. Например, к числу болезней, после которых образуется стойкий иммунитет на всю жизнь, относят краснуху, эпидемический паротит, гепатит А, дифтерию, корь, полиомиелит, ветряную оспу. Нестойкий или кратковременный иммунитет формируется после таких заболеваний, как коклюш, гепатит В, грипп, туберкулез, брюшной тиф, дизентерия. К условно-патогенным возбудителям иммунная система относится нейтрально, поэтому нет оснований отрицать, что *H. pylori* после эрадикации может неоднократно возвращаться к одному и тому же человеку.

Эрадикация облигатно-патогенного возбудителя тож дественна полному выздоровлению инфекционного больного, эрадикация же *H. pylori*, как показало время, ведет лишь к сокращению сроков рубцевания язвы и к более продолжительной ремиссии, но не к ликвидации самого заболевания. Распространенность рака желудка, как отмечено ранее, не только не снижается, но продолжает расти. С учетом изложенного при остром возникновении или рецидиве гастродуоденальных язв проведение антигеликобактерной терапии следует признать целесообразным. При этом главным критерием эффективности лечения следует считать достижение ремиссии заболевания (купирование клинических проявлений, рубцевание язвы). Однако, поскольку эрадикация не является гарантией предотвращения рецидива заражения *H. pylori* и не сопровождается ликвидацией "*H. pylori*-ассоциированных заболеваний", лечебную стратегию, предписывающую обязательно добиваться эрадикации геликобактера, следует считать ошибочной.

Избирательно используя лишь те данные, которые свидетельствуют о гипотетической пользе эрадикации *H. pylori* и игнорируя альтернативные точки зрения, Маастрихтские рекомендации продолжают настоятельно пропагандировать версию о целесообразности достижения эрадикации. Однако, поскольку микроб быстро и успешно вырабатывает устойчивость к новым классам антибиотиков, в недалеком будущем могут появиться рекомендации включать в схемы эрадикации антибиотики, которые пока считаются резервными. В конечном счете, попытка "привязать" к геликобактеру все новые заболевания приведет к тому, что в эрадикационную терапию может быть вовлечено не менее половины человечества. Упорствуя в желании непременно убить условно-патогенного микроба, мы рискуем убить и хозяина, не избавив его при этом от заболевания, по поводу которого проводилась эрадикация. Обращаясь к базовым положениям медицинской науки, считаем возможным сформулировать главный дискуссионный вопрос. Соответствуют ли существующие подходы антигеликобактерной эрадикационной терапии правилу из клятвы Гиппократа – "*Прежде всего, не навреди*"?

Конфликт интересов: нет.

view5_Layout 1 25.11.18 10:45 Page 16

1. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Н.Г., Андреев Д.Н. Важные практи - ческие результаты и современные тенденции в изучении забо леваний желудка и двенадцатиперстной кишки. Росс журнал гастроэнтерол гепатол и колопроктол 2012;4:17–27. [Mayev IV, Samsonov AA, Andreev NG, Andreev DN. Important practical results and current trends in the study of diseases of the stomach and duodenum. Rossijskij zhurnal gastroehnterologii gepatologii i koloproktologii 2012;4:17-27 (In Russ.)].
2. Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз. Москва, 2003. [Isakov VA, Domaradskii IV. Helicobacter. Moscow, 2003 (In Russ.).]
3. Авраменко А.А. Гоженко А.И. Хеликобактериоз. Николаев, 2007. [Avra men - ko AA, Gozhenko AI. *Helicobacter pylori* Infection. Nikolaev, 2007 (In Russ.)].
4. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C et al. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut 2017;66(1): 6–30.
5. Циммерман Я.С. Стойкие заблуждения современной гастроэнтерологии. Клин фармакол тер 2016;25(5):5-13. [Zimmerman YaS. Persistent misconceptions of modern gastroenterology. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2016;25(5):5-13 (In Russ.)].
6. Василенко В.Х. Чего мы не знаем о язвенной болезни. Актуальные вопросы гастроэнтерологии 1970;3:3–17. [Vasilenko VH. What we do not know about peptic ulcer. Aktual'nye voprosy gastroehnterologii 1970;3:3-17 (In Russ.)].
7. Литовский И.А., Гордиенко А.В. Дискуссионные вопросы патогенеза гастродуоденальных язв. Вестн Росс ВМА 2015;52(4):197–204. [Litovskii IA, Gordienko AV. Discussion issues of pathogenesis of gastroduodenal ulcers. Vestnik Rossijskoj voenno-medicinskoj akademii 2015;52(4):197-204 (In Russ.).]
8. Баранская Е.К. Современные подходы к лечению язвенной болезни. В кн.: Профилактика и лечение хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Москва, 2013:75–8. [Baranskaya EK, Modern approaches to the treatment of peptic ulcer disease. In: Prevention and treatment of chronic diseases of the upper gastrointestinal tract. Moscow, 2013: 75-8 (In Russ.)].
9. Крылов Н.Н. Место хирургического лечения язвенной болезни в эпоху стандартизации медикаментозной терапии. Росс мед вести 1999;2:58–61. [Krylov NN. The place of surgical treatment of peptic ulcer in the era of standardization of drug therapy. Rossijskie medicinskie vesti 1999;2:58-61 (In Russ.)].
10. Johnston AJ, Proxmal gastric vagotomy: does it have a place in the management of peptic ulcer? W J Surg 2000;24:259–63.
11. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. Рекомендации Российской гастро - энтеро логической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. Росс журнал гастроэнтерол гепатол и колопроктол 2012;1:87-9. [Ivashkin VT, Mayev IV, Lapina TL. Recommenda - tions of the Russian gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. Rossijskij zhurnal gastro enterologii gepatologii i koloproktologii 2012;1:87-9 (In Russ.).]
12. Зверев В.В., Бойченко М.Н. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. В 2-х т. Том 1. Москва, 2010. [Zverev VV, Boychenko MN. Medi cal microbiology, virology and immunology. Moscow, 2010 (In Russ.)].
13. Курилович С.А., Светлов И.О., Солдатов Г.С. Микробиоценоз кишечника. Совре менные представления о норме и патологии. Принципы коррекции нарушений. Новосибирск, 1998. [Kurilovich SA, Svetlov IO, Soldatov GS. Intestinal microbiocenosis. Modern concepts of norm and pathology. Principles of correction of violations. Novosibirsk, 1998. (In Russ.)].
14. Бондаренко В.М., Боев Б.В., Лыкова Е.А., Воробьев А.А. Дисбактериозы желудочно-кишечного тракта. Росс журнал гастроэнтерол гепатол и коло - про ктол 1998;1:66—70. [Bondarenko VM, Boev BV, Lykova EA, Vorobyev AA. Dysbiosis of the gastrointestinal tract. Rossijskij zhurnal gastroenterologii gepatologii i koloproktologii 1998;1:66-70. (In Russ.)].
15. Циммерман Я.С., Захарова Ю.А., Ведерников В.Е. Микрофлора слизистой оболочки желудка, ее свойства и роль в развитии острого и хронического гастрита. Клин медицина 2012;11:41–46. [Zimmerman YaS, Zakharova YuA, Vedernikov VE. Microflora of the gastric mucosa, its properties and role in the development of acute and chronic gastritis. Klinicheskaya medicina 2012;11:41-46. (In Russ.)].
16. Циммерман Я.С., Захарова Ю.А., Ведерников В.Е. Сравнительная оценка диагностических тестов определения Helicobacter pylori и спектр мукозной микрофлоры желудка при гастрите и язвенной болезни. Клин медицина 2013;4:42–48. [Zimmerman YaS, Zakharova YuA, Vedernikov VE. Comparative evaluation of diagnostic tests for the determination of Helicobacter pylori and the spectrum of gastric mucosal microflora in gastritis and peptic ulcer. Klinicheskaya medicina 2013;4:42-48. (In Russ.)].
17. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Москва, 2010. [Chuchalin AG, Sinopal'nikov AI, Kozlov RS. Community-acquired pneumonia in adults: practical recommendations for diagnosis, treatment and prevention. Moscow, 2010. (In Russ.)].
18. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process. First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. Cancer Res 1992;52(24): 6735-40.
19. Brenner H, Rothenbacher D, Arndt V. Epidemiology of stomach cancer. Methods Mol Biol 2009;472:467-77.
20. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. World J Gastroenterol 2006;12(3):354-62.
21. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. European Helicobacter Study Group. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht IV. Florence Consensus Report. Gut 2012;61(5):646–64.
22. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 г. Москва, 2017. [Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. State of cancer care in the Russian population in 2016, Moscow, 2017. (In Russ.)].
23. Wong BC, Lam SK, Wong WM, et al. Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. JAMA 2004;291(2):187–94.
24. Wei J, Nagy TA, Vilgelm A, et al. Regulation of p53 tumor suppressor by *Helicobacter pylori* in gastric epithelial cells. Gastroenterology 2010;139:1333-43.

Anti-*Helicobacter pylori* eradication therapy - a way out of the impasse or moving deeper into the labyrinth?

I.A. Litovskij, A.V. Gordienko

Kirov Military Medical Academy, Saint-Petersburg, Russia

Eradication of *Helicobacter pylori* can accelerate the healing of gastroduodenal ulcers, improve the quality of life of patient, reduce the frequency of relapses. However, it does not cure the disease, since *Helicobacter pylori* is not an obligate-pathogenic but a conditionally-pathogenic microorganism. Therefore, the strategy of eradication therapy in patients with the diseases associated with conditional-pathogenic microorganisms, including *Helicobacter pylori*, might be irrational.

Key words. *Helicobacter pylori, eradication therapy, peptic ulcer disease, gastric cancer, conditionally-pathogenic microbes.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: Igor Litovskij, MD, Kirov Military Medical Academy, Academic Lebedev str., 6, Saint-Petersburg 194044, Russia. zinigor@mail.ru.

To cite: Litovskij IA, Gordienko AV. Anti-Helicobacter pylori eradication therapy - a way out of the impasse or moving deeper into the labyrinth? Clin Pharmacol Ther 2018;27(5):11-16. DOI 10.32756/0869-5490-2018-5-11-16.

Роль биоподобных лекарственных препаратов в лечении ревматических заболеваний

С.В. Моисеев, П.И. Новиков

Клиника им. Е.М. Тареева, УКБ №3, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университ), Москва, Россия

Для корреспонденции: С.В. Моисеев, директор клиники им. Е.М. Тареева, Москва, 119435, ул. Россолимо, 11/5. clinpharm@mtu-net.ru.

Широкое внедрение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в клиническую практику, с одной стороны, привело к улучшению результатов лечения различных ревматических заболеваний, но, с другой стороны, сопровождается значительным увеличением затрат бюджета здравоохранения. Появление более дешевых биоаналогов оригинальных ГИБП и снижение стоимости последних в условиях усиливающейся конкуренции позволяет охватить лечением значительно большее число пациентов при тех же общих затратах. Невозможность точного копирования процесса производства сложных белковых молекул (в отличие от низкомолекулярных веществ) определяет необходимость пошагового изучения потенциальных биоподобных препаратов не только в доклинических, но и в рандомизированных контролируемых исследованиях, которые должны проводиться в наиболее чувствительной популяции пациентов, обеспечивающей возможность выявления различий между сравниваемыми препаратами. После регистрации препарата и появления его на рынке необходимо продолжать сбор данных о безопасности и эффективности, чтобы подтвердить их у значительно большего числа больных по сравнению с включенными в рандомизированные клинические исследования. В процессе фармаконадзора необходима четкая идентификация ГИБП, вызвавшего нежелательную реакцию, которая может быть затруднительной, если оригинальный и биоподобный препараты имеют одинаковое международное непатентованное название.

Ключевые слова. *Генно-инженерные биологические препараты, биоподобные препараты, разработка, фармаконадзор.*

Для цитирования: Моисеев С.В., Новиков П.И. Роль биоподобных лекарственных препаратов в лечении ревматических заболеваний. Клин фармакол тер 2018;27(5):17-22. DOI 10.32756/0869-5490-2018-5-17-22.

Одним из основных достижений современной ревматологии стало внедрение в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), которые позволили значительно улучшить исходы у пациентов с различными аутоиммунными заболеваниями, прежде всего ревматоидным артритом. Первыми ГИБП, одобренными для медицинского применения, стали анакинра (антагонист рецепторов интерлейкина-1) и ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО)- α. За последние два десятилетия список зарегистрированных ГИБП значительно расширился. Например, группа ингибиторов ФНО-α сегодня включает в себя не только инфликсимаб, представляющий собой химерное мышино-человеческое моноклональное антитело, но и препараты человеческих моноклональных антител, такие как адалимумаб, голимумаб и цертолизумаб-пэгол, а также этанерцепт, состоящий из двух рецепторов ФНО-α и Fc-фрагмента человеческого IgG1. Позднее были разработаны антагонисты В-лимфоцитов (ритуксимаб, белимумаб), ингибиторы рецепторов интерлейкина-6 (тоцилизумаб), блокаторы костимуляции Т-лимфоцитов (абатацепт), интерлейкинов-12/23 (устекинумаб), интерлейкина-17 (секукинумаб), новые антагонисты интерлейкина-1 (канакинумаб, рилонацепт). Одновременно увеличилось и число показаний к назначению ГИБП, которые сегодня включают не только ревматоидный артрит, но и многие другие аутоиммунные и аутовоспалительные заболевания (анкилозирующий спондилоартрит, псориатический артрит, воспалительные заболевания кишечника, системную красную волчанку), в том числе редкие (гигантоклеточный артериит, АНЦА-ассоциированные васкулиты, средиземноморскую лихорадку, криопирин-ассоциированный периодический синдром).

К настоящему времени у некоторых ГИБП закончился срок патентной защиты, в связи с чем начался процесс регистрации их аналогов. Например, в Российской Федерации для лечения ревматических заболеваний были одобрены биоподобные препараты инфликсимаба (инфликсимаб, Биокад, Россия, и Фламмэгис, Celltrion Pharm, Республика Корея) и ритуксимаба (Ацеллбия, Биокад, Россия). С одной стороны, появление воспроизведенных ГИБП имеет большое значение для здравоохранения, так как наличие более дешевых биоподобных препаратов позволяет сократить затраты на лечение рев-

view5_Layout 1 25.11.18 10:45 Page 18

матических заболеваний. Однако, с другой стороны, очевидны и сложности воспроизводства пептидных молекул, которые заставляют обсуждать требования к изучению аналогов биотехнологических препаратов, в том числе в рандомизированных клинических исследованиях, необходимых для подтверждения их эффективности и безопасности. Недавно подходы к изучению биоподобных препаратов в ревматологии и тактика их применения в клинической практике были рассмотрены группой экспертов из 8 стран Европы, Японии и США [1]. Основные рекомендации экспертов были использованы при подготовке этой статьи. Необходимо учитывать, что мнение специалистов может отличаться от позиции официальных органов.

Основные понятия

Большинство ГИБП, применяющихся для лечения ревматических заболеваний, представляют собой моноклональные антитела, которые действуют на определенную мишень в организме человека и производятся с помощью генно-инженерного метода. Полностью скопировать процесс производства ГИБП невозможно, поэтому, в отличие от низкомолекулярных препаратов, воспроизведенные молекулы не являются точными копиями оригинальных (референтных) веществ. Соответственно, их называют биоаналогами, или биоподобными препаратами. В литературе часто используется также термин “биосимиляр” (от англ. *biosimilar*). Необходимо учитывать, что даже незначительные отклонения в процессе производства белковых молекул могут привести к изменению их биологической активности/функции и/или иммуногенности и, соответственно, безопасности и эффективности [2]. На аффинность, селективность, функциональную активность и иммуногенность молекулы могут оказывать влияние и трудно воспроизводимые посттрансляционные изменения (гликозилирование, метилирование, окисление, деаминирование) [3].

По определению Всемирной организации здравоохранения, биоподобный лекарственный препарат по качеству, безопасности и эффективности подобен уже зарегистрированному референтному препарату [4]. Европейское агентство по лекарствам (EMA) предложило считать биоподобным препарат, содержащий версию действующего вещества уже зарегистрированного оригинального биологического медицинского препарата. При этом подобие референтному лекарственному препарату по параметрам качества, биологической активности, безопасности и эффективности должно быть подтверждено при всестороннем исследовании сопоставимости [5]. Сходное определение содержится в решении Евразийской экономической комиссии, в которую входит Российская Федерация [6]. Эксперты Американского управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарств (FDA) предлагают считать биоподобным препарат, который обладает высокой степенью подобия зарегистрированному в США оригинальному препарату, несмотря на незначительные различия в клинически неактивных компонентах, и не имеет клинически значимых различий с референтным препаратом по безопасности, чистоте и активности [7].

От биоподобных препаратов необходимо отличать “предполагаемые копии” (*intended copies*), которые зарегистрированы в некоторых странах Латинской Америки, Индии, Китае. Хотя они сходны с оригинальными препаратами по строению и другим показателям, однако их подобие по эффективности и безопасности не подтверждено в рандомизированных клинических исследований. Соответственно, их нельзя считать биоподобными.

В США существует также понятие взаимозаменяемости. Этот статус предполагает, что биоподобный препарат по эффективности и безопасности не отличается от оригинального препарата у любого конкретного пациента и по всем показаниям, зарегистрированным для референтного ГИБП, а их взаимозамена не сопряжена с угрозой безопасности или риском ухудшения эффективности [8]. Пока ни один из зарегистрированных биоподобных препаратов не имеет данного статуса.

Стоимость биоподобных препаратов

Единственным преимуществом биоподобного препарата перед референтным является более низкая стоимость, в то время как по всем другим характеристикам они должны быть сопоставимыми. Высокая стоимость оригинальных ГИБП и расширение показаний к их применению позволяют рассчитывать на значительную экономию затрат при появлении биоподобных препаратов. Например, по данным одного исследования, проведенного в США, появление их на американском рынке даст возможность сократить расходы бюджета более чем на 44 млрд долларов в течение ближайшего десятилетия [9]. При этом авторы допустили, что стоимость биоподобного препарата должна быть на 35% ниже оригинального. Однако фактическая разница может оказаться менее значительной. Например, в ноябре 2016 года инфликсимаб-dyyb, зарегистрированный в США, был только на 15% дешевле референтного инфликсимаба [1]. Относительно небольшая разница в стоимости может нивелировать конкурентные преимущества биоподобных препаратов. В странах Европейского Союза стоимость их обычно на 20-40% ниже, чем оригинальных препаратов [10]. Этот показатель явно уступает таковому для воспроизведенных низкомолекулярных препаратов, которые нередко на 80% дешевле оригинальных. Тем не менее, даже относительно небольшое снижение стоимости может привести к значительной экономии средств. Например, L. Ruff и соавт. показали, что появление на рынке 5 основных европейских стран биоаналога этанерцепта, который на 10-25% дешевле оригинального ГИБП, позволит снизить затраты на 286-728 млн евро в течение последующих 5 лет [11]. В Российской Федерации стоимость оригинального инфликсимаба (Ремикейд, МСД Фармасьютикал), зафиксированная в списке ЖВНЛП в 2018 году, превышала таковую инфликсимаба Биокад и

view5_Layout 1 25.11.18 10:45 Page 19

Фламмэгиса всего на 11% (26114,87, 23235,00 и 23275,75 руб. за флакон 100 мг, соответственно), в то время как оригинальный ритуксимаб (Мабтера, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.) и отечественный биоподобный препарат (Ацеллбия, Биокад) отличались по стоимости на 34% (57435,33 и 38150,00 за дозу 500 мг) [12]. Необходимо отметить, что по сравнению с 2017 годом стоимость оригинального инфликсимаба была снижена производителем на 40%, в то время как стоимость препаратов Мабтера и Ацеллбия в конечном итоге снизилась на 14% и 30%, соответственно. Таким образом, появление биоподобных препаратов вызвало снижение стоимости оригинальных лекарственных средств и привело к сокращению затрат на лечение инфликсимабом и ритуксимабом примерно на 50-60%.

Требования к регистрации биоподобных препаратов

Регуляторные органы Европы и США в ходе изучения биоподобных препаратов рекомендуют придерживаться пошагового подхода [7,14]. Сходная позиция изложена и в решении Евразийской экономической комиссии, в которой выделен специальный раздел, посвященный биоподобным лекарственным средствам, содержащим моноклональные антитела и родственные вещества, включая гибридные белки на основе Fc-фрагмента IgG (-цепт молекулы) [6]. Пошаговый подход предполагает, что объем и характер доклинических и клинических исследований зависят от результатов, полученных на предыдущем этапе. Цель всех исследований – выявление потенциальных различий между биоподобным и оригинальным препаратами и установление клинического значения различий, если таковые будут обнаружены. При анализе результатов исследований следует учитывать все полученные данные, не отдавая предпочтение тому или иному аспекту. С помощью современных методов можно подробно изучить физико-химические свойства, показатели качества и функциональной активности белков. Значительно сложнее интерпретировать небольшие различия физико-химических и биологических свойств, которые могут быть выявлены при сравнении биоподобного и оригинального препаратов. Соответственно, регистрации биоподобного лекарственного препарата должна предшествовать достаточно обширная (хотя и сокращенная по сравнению с оригинальным препаратом) программа клинических исследований.

В доклинических исследованиях необходимо подтвердить одинаковую первичную аминокислотную последовательность и сопоставимость достаточного числа серий биоподобного и оригинального препаратов по различным качественным характеристикам, таким как наличие заряженных изоформ, гликозилирование и другие посттрансляционные изменения, состав примесей, а также сопоставить ключевые функциональные свойства моноклональных антител, включая связывание с антигеном-мишенью или Fc-рецепторами, Fab-ассоциированные функции (например, нейтрализация растворимого лиганда, активация или блокада рецептора), антителозависимую клеточную цитотоксичность, комплементзависимую цитотоксичность, активацию комплемента. Исследования функциональной активности должны быть сравнительными и достаточно чувствительными для выявления различий (а не изучения этих свойств как таковых) зависимости активности от концентрации между биоподобным и референтным препаратами.

В клинических исследованиях в первую очередь оценивают фармакокинетическую и фармакодинамическую эквивалентность биоподобного и оригинального препаратов. Выбор популяции для таких исследований должен быть научно обоснован. Если препарат применяется по нескольким показаниям, то определять фармакокинетический профиль по каждому из них, как правило, не требуется. Однако, если препарат используется в различных областях медицины (например, в ревматологии и онкологии), могут потребоваться отдельные фармакокинетические исследования, учитывая потенциальные различия мишень-опосредованного клиренса. Границы сопоставимости (обычно 80-125% для первичных параметров) должны быть указаны заранее.

Сопоставимые клиническая эффективность и безопасность биоподобного и референтного препаратов должны быть подтверждены в рандомизированном контролируемом исследовании III фазы, для которого целесообразно выбрать наиболее чувствительную популяцию пациентов и клиническую конечную точку, позволяющие выявить зависящие от препарата различия и сводящие к минимуму факторы, зависящие от пациента и заболевания. Необходимо учитывать, что выбранная популяция может оказаться недостаточно чувствительной для выявления потенциальных различий по безопасности, включая иммуногенность [1]. Определенные трудности могут возникнуть и при выборе наиболее “чувствительной популяции” пациентов, у которых целесообразно сравнивать биоподобный и оригинальный препараты. Этот вопрос остается спорным, в том числе в законодательстве Евразийского экономического сообщества.

Сравнительные исследования должны быть достаточно продолжительными, чтобы изучить устойчивость достигнутого ответа, а также безопасность и иммуногенность более длительной терапии. Одновременно следует оценивать результаты лечения и в более ранние сроки, например, через 3 мес, что позволяет сопоставить скорость действия препаратов сравнения [14]. В рамках сравнительного клинического исследования определяют также иммуногенность биоподобного и оригинального препаратов (т.е. образование антител, в том числе нейтрализующих). Изучение иммуногенности имеет особое значение, если в процессе производства биоподобного препарата используется иная экспрессирующая конструкция, что может привести к модификации его свойств и повышению иммуногенности [6]. Иммуно генность биоподобного препарата лучше всего изучать у пациентов, которые ранее не получали ГИБП

view5_Layout 1 25.11.18 10:45 Page 20

[13]. При этом необходимо указывать не только общую частоту образования антител, но и частоту формирования нейтрализующих антител, которые имеют более важное клиническое значение. Предпочтительно, чтобы пациенты не получали сопутствующую терапию иммуносупрессивными препаратами. Однако в сравнительных клинических исследованиях оригинального инфликсимаба и инфликсимаба CT-P13 частота антител к препарату у пациентов с ревматоидным артритом, получавших инфликсимаб в дозе 3 мг/кг в сочетании с метотрексатом, была выше, чем у больных анкилозирующим спондилитом, которым проводили монотерапию инфликсимабом в дозе 5 мг/кг [15,16]. Соответственно, дополнительное или даже большее значение для развития иммуногенности могут иметь генетические факторы, особенности патологического процесса и доза ГИБП [1].

В настоящее время многие ГИБП зарегистрированы по нескольким показаниям, например, ингибиторы ФНО-α применяют для лечения не только ревматоидного артрита, но и анкилозирующего спондилита, псориаза, псориатического артрита и воспалительных заболеваний кишечника. Если в рандомизированном клиническом исследовании была подтверждена сопоставимость биоподобного и референтного препаратов по крайней мере по одному предполагаемому показанию, то полученные данные могут быть экстраполированы на другие показания, по которым биоаналог не изучался, если механизм его действия считается одинаковым [1]. Следует отметить, что некоторые эксперты подвергают сомнению правильность такого подхода и считают целесообразным проводить рандомизированные клинические исследования по каждому показанию [17,18]. Эта проблема наиболее актуальна для воспалительных заболеваний кишечника или педиатрических показаний к назначению ГИБП. Например, возможна ситуация, когда для лечения болезни Крона может быть зарегистрирован биоподобный препарат, который изучался в клинических исследованиях только у пациентов с ревматоидным артритом, или наоборот.

Исследования, предполагающие замену оригинального препарата на биоподобный

Если подобие биоаналога референтному препарату подтверждено в адекватной программе доклинических и клинических исследованиях, то замена одного на другой не должна привести к ухудшению результатов лечения. Тем не менее, в идеале последствия замены оригинального ГИБП на биоподобный и продолжения лечения референтным препаратом должны быть сопоставлены в рандомизированном клиническом исследовании у пациентов, получающих стабильную терапию оригинальным лекарственным средством [1]. Опубликованы результаты нескольких таких исследований, которые проводились в продолжение рандомизированных контролируемых исследований III фазы [19,20]. Например, в Норвегии было проведено 52-недельное, двойное слепое исследование NOR-SWITCH, протокол которого предполагал замену оригинального инфликсимаба на инфликсимаб CT-P13 у пациентов, получавших референтный препарат в течение по крайней мере 6 мес [21]. В исследование были включены 482 больных с различными заболеваниями, включая болезнь Крона, язвенный колит, спондилоартрит, ревматоидный артрит, псориаз и псориатический артрит. Первичной конечной точкой служили ухудшение специфических для каждого заболевания комбинированных показателей и/или совместное решение врача и пациента о том, что повышение активности заболевания требует модификации терапии. В этом исследовании биоподобный инфликсимаб по эффективности и безопасности, включая иммуногенность, не уступал референтному препарату, хотя исследование не обладало статистической мощностью, достаточной для сравнения двух препаратов у пациентов с отдельными заболеваниями.

S. Numan и F. Faccin провели систематизированный обзор рандомизированных контролируемых исследований и исследований в обычной клинической практике, в которых изучались результаты переключения пациентов с оригинальных ингибиторов ФНО-α на биоподобные препараты [22]. Авторы оценивали исследования на основании следующих критериев: (1) рандомизированное и двойное слепое, (2) адекватный контроль, (3) адекватная статистическая мощность, (4) повторное переключение с одного препарата на другой, (5) оценка иммуногенности, (6) адекватная длительность наблюдения, (7) анализ исходов, регистрируемых пациентами. В целом были найдены 17 рандомизированных контролируемых исследований (в основном по ревматологическим показаниям) и 74 исследования, проводившиеся в клинической практике. Ни одно рандомизированное исследование не отвечало всем указанным критериям (рис. 1). Только в двух исследованиях (NOR-SWITCH и ARABESC-OLE) были выполнены 5 из 7 требований, и только три исследования (ADACCESS, EGALITY и ARABESC-OLE) предполагали повторные замены сравниваемых препаратов. Длительность большинства исследований была менее 12 мес, а исходы, регистрируемые пациентами, не оценивали ни в одном из них. Исследования, проводившиеся в обычной практике, также не соответствовали указанным требо ваниям: все они были нерандомизированными и не обладали достаточной мощностью, большинство исследований были неконтролируемыми и непродолжительными, многие не предполагали анализ иммуногенности. По мнению авторов, результаты обзора позволяют усомниться в надежности данных, подтверждающих эквивалентность оригинальных и биоподобных ингибиторов ФНО-α.

Фармаконадзор

В предрегистрационных клинических исследованиях предполагаемый биоподобный препарат получают ограниченное число пациентов. В связи с этим после регистрации препарата и появления его на рынке необходимо продолжать сбор данных о безопасности и эффективности, чтобы подтвердить их у значительно

view5_Layout 1 25.11.18 10:45 Page 21

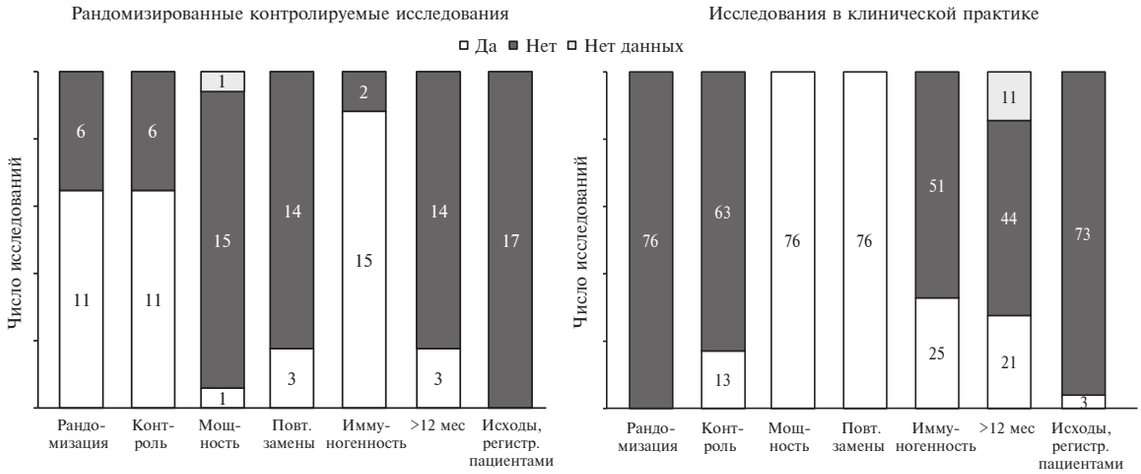

Рис. 1. Соответствие исследований биоподобных ингибиторов ФНО-α требованиям, предложенным S. Numan и F. Faccin [22]

большего числа больных по сравнению с включенными в рандомизированные клинические исследования. Соответственно, в ходе процедуры регистрации биоподобного препарата заявитель должен представить план управления рисками и план фармаконадзора. Кон - цепция дальнейшего изучения безопасности на послерегистрационном этапе должна включать в себя следующие аспекты: безопасность по показаниям, зарегистрированным на основании экстраполяции данных об эффективности и безопасности, включая данные о долгосрочной безопасности; возникновение редких и особо серьезных нежелательных явлений; выявление новых сигналов по безопасности; при необходимости получение дополнительных данных об иммуногенности [6]. Действия по фармаконадзору могут потребовать ведения регистров или баз данных больших групп пациентов, предполагающих стандартизированный ввод данных. Кроме того, целесообразно участие в уже имеющихся регистрах, что должно составлять часть плана управления рисками. Дли тель ные наблюдательные когортные исследования имеют важное значение для оценки не только безопасности, но и эффективности, например, устойчивости ответа или потенциального снижения эффективности после замены оригинального ГИБП на биоподобный [1].

При осуществлении фармаконадзора необходимо правильно идентифицировать лекарственный препарат (оригинальный или биоподобный ГИБП), который был причиной нежелательной реакции. Например, в решении Евразийской экономической комиссии указано, что "*Необходимо особо тщательно идентифицировать подозреваемые нежелательные реакции на биологические лекарственные препараты с точки зрения их производства. В связи с этим следует принять все необходимые меры для четкой идентификации биологического лекарственного препарата, являющегося объектом отчета о нежелательных реакциях, с точным указанием его наименования и номера серии*" [6]. Наличие большого числа новых биопрепаратов, включая биоаналоги одного референтного препарата, повышает риск ошибочной регистрации нежелательных явлений, а повторные замены препаратов могут препятствовать установлению связи нежелательных реакций, особенно поздних, с определенным веществом. Идентификация причины нежелательной реакции может быть также затруднительной, если оригинальный и биоподобные препараты имеют одинаковое международное непатентованное название (МНН). В связи с этим ВОЗ предложила присваивать биологическим препаратам спецификаторы, содержащие 4 случайные согласные и дополнительно двузначное число после МНН [23]. В 2017 году FDA рекомендовало использовать в наименованиях биологических препаратов суффикс, состоящий из 4 строчных букв и не имеющий самостоятельного значения [24]. В настоящее время пяти биоподобным ингибиторам ФНО-α, зарегистрированным в США для лечения воспалительных заболеваний, были присвоены следующие наименования: адалимумаб-adbm, адалимумаб-atto, этанерцепт-szzs, инфликсимаб-abda и инфликсимаб-dyyb. Внедрение этой системы повысит эффективность постмаркетингового наблюдения за безопасностью и эффективностью как биоподобных, так и оригинальных препаратов. В Европейском Союзе отслеживание биологических препаратов производится по их торговым названиям. Следует отметить, что выяснение серии ГИБП, потенциально вызвавшего нежелательную реакцию, часто оказывается невозможным.

Заключение

Появление биоподобных лекарственных препаратов, использующихся для лечения пациентов с ревматоидным артритом и другими ревматическими заболеваниями, позволяет значительно уменьшить затраты как за счет более низкой стоимости биоподобных лекарственных средств, так и снижения стоимости оригинальных препаратов при усилении конкуренции. В конечном итоге лечение современными ГИБП становится доступным для большего числа пациентов. Тем не менее, при внедрении биоподобных препаратов в клиническую практику необходимо иметь надежные гарантии, что

view5_Layout 1 25.11.18 10:45 Page 22

они по эффективности, безопасности и иммуногенности сопоставимы с оригинальными препаратами. С этой целью рекомендуется использовать систему пошаговой разработки потенциальных биоподобных препаратов, которая предполагает их последовательное изучение в доклинических и рандомизированных контролируемых клинических исследованиях III фазы. В последние годы были опубликованы результаты сравнительных клинических исследований биоаналогов ритуксимаба и ингибиторов ФНО-α, которые послужили основанием для регистрации нескольких биоподобных препаратов в США, Европейском Союзе и Российской Федерации. Следует отметить, что некоторые исследователи подвергают сомнению надежность данных, подтверждающих эквивалентность оригинальных и биоподобных ингибиторов ФНО-α, учитывая ограничения дизайна выполненных исследований [22]. По мнению группы экспертов из стран Европы, США и Японии, биоподобные препараты, зарегистрированные официальными органами в "высоко регулируемых" странах, вряд ли, отличаются от референтных препаратов по эффективности и безопасности. Однако, учитывая сложную природу любых ГИБП, решение о замене оригинального препарата на биоподобный должно приниматься в индивидуальном порядке лечащим врачом; при этом пациент должен быть осведомлен о предполагаемой модификации терапии [1]. Недопустима замена оригинального ГИБП биоподобным по немедицинским показаниям, например, провизором аптеки без уведомления лечащего врача.

Конфликт интересов: нет.

1. Kay J, Schoels M, Dörner T, et al. Consensus-based recommendations for the use of biosimilars to treat rheumatological diseases. Ann Rheum Dis 2018;77:165-74.
2. Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б. Биоаналоги в современном здравоохранении: что нужно знать клиницисту? Клин фармакол тер 2011;1:18-20 [Zyryanov SK, Belousov YuB. Biosimilars in the modern health care system: what should clinician know? Klinicheskaya farmakologiya i terapiya 2011;1:18-20 (In Russ.)].
3. Новиков П.И., Моисеев С.В. Биоаналогичные лекарственные препараты – перспективы использования в ревматологии. Клин фармакол тер 2015;24(1): 13-7 [Novikov PI, Moiseev SV. The perspectives on biosimilars use in rheumatology. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya 2015;24(1): 13-7 (In Russ.)].
4. World Health Organization. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). http://www.who.int/biologicals/areas/biological_ therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf. Accessed 28 March 2018.
5. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products (Revision). CHMP/437/04 Rev 1. London, UK: 2014.
6. Евразийская экономическая комиссия. О правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения. Решение 03.11.2016. https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411969/cncd_21112016_78. [Eurasian Economic Comission. The rules of drugs approval and evaluation. 03.11.2016. https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411969/cncd_21112016_78. (In Russ.)].
7. US Department of Health and Human Services, US Food and Drug Admi ni - stration. Guidance for industry scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product. US Dept of Health and Human Ser vices; 2015.
8. US Food and Drug Administration. Considerations in demonstrating interchangeability with a reference product Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services. https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM537135.pdf. Accessed10 April 2018.
9. Mulcahy AW, Predmore Z, Mattke S. The cost savings potential of biosimilar drugs in the United States. Perspectives. 2014 http://www.rand.org/pubs/perspectives/ PE127.html (accessed 18 Nov 2016).
10. Haustein R, et al. Saving money in the European healthcare systems with biosimilars. GaBI J 2012;1:120–6.
11. Ruff L, Rezk MF, Uhlig T, et al. Budget impact analysis of an etanercept biosimilar for the treatment of all licensed etanercept indications for adults in Europe. Value Health 2015;18:A639.
12. http://farmcom.info.
13. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. 2014 http://www. ema. europa. eu/ docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf.
14. Kay J, Smolen JS. Biosimilars to treat inflammatory arthritis: the challenge of proving identity. Ann Rheum Dis 2013;72:1589–93.
15. Park W, Hrycaj P, Jeka S, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. Ann Rheum Dis 2013;72:1605–12.
16. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. Ann Rheum Dis 2013;72: 1613–20.
17. Danese S, Fiorino G, Michetti P. Viewpoint: knowledge and viewpoints on bio - simi lar monoclonal antibodies among members of the European Crohn's and Colitis Organization. J Crohns Colitis 2014;8:1548–50.
18. Fiorino G, Danese S. The biosimilar road in inflammatory bowel disease: the right way? Best Pract Res Clin Gastroenterol 2014;28:465–71.
19. Park W, Yoo DH, Miranda P, et al. Efficacy and safety of switching from reference infliximab to CT-P13 compared with maintenance of CT-P13 in ankylosing spondylitis: 102-week data from the PLANETAS extension study. Ann Rheum Dis 2017;76:346–54.
20. Emery P, Vencovsky ´J, Sylwestrzak A, et al. Long-term efficacy and safety in patients with rheumatoid arthritis continuing on SB4 or switching from reference etanercept to SB4. Ann Rheum Dis 2017;76:1986–91.
21. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet 2017;389:2304–16.
22. Numan S, Faccin F. Non-medical switching from originator tumor necrosis factor inhibitors to their biosimilars: systematic review of randomized controlled trials and real-world studies. Adv Ther 2018;35:1295–332.
23. World Health Organization Programme on International Nonproprietary Names (INN). Biological qualifier: An INN proposal. 2014 http://www.who.int/medicines/services/inn/bq_innproposal201407. pdf (accessed 18 Nov 2016).
24. US Food & Drug Administration. Guidance for industry: Nonproprietary naming of biological products. 2017 http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance-ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM459987.pdf.

The role of biosimilars in the treatment of rheumatic diseases

S.V. Moiseev, P.I. Novikov

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Treatment with biological agents (biologics) has dramatically improved the outcome for patients with rheumatic diseases. However, implementation of these medications into clinical practice was associated with the high costs for the healthcare budget. Development of less expensive biosimilars of products that are no longer protected by patent and reduction in the cost of bio-originators due to increased competition provide an opportunity to expand access to effective treatment. Biologics are much more complex than conventional low-molecular drugs and cannot be copied exactly. Therefore, biosimilarity should be established, following a stepwise approach, by a series of comparative preclinical and randomised controlled studies. Phase III studies should be conducted in patients with a disease that is sensitive for detecting potential differences between the biosimilar and its bio-originator. After a biosimilar has been approved, it is necessary to gather safety and efficacy data in a much larger number of patients compared with that in phase III studies. The non-proprietary names of biosimilars and bio-originators should be readily distinguishable to facilitate postmarketing pharmacovigilance.

Key words. *Biologics, biosimilars, pharmacovigilance.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: S. Moiseev, MD, Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Rossolimo, 11/5, Moscow 119435, Russia.

To cite: Moiseev SV, Novikov PI. The role of biosimilars in the treatment of rheumatic diseases. Clin Pharmacol Ther 2018;27(5):17-22. DOI 10.32756/0869-5490-2018-5-17-22.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Причины геморрагических осложнений у пациентов стационара, получающих лечебные дозы антикоагулянтов

А.А. Чернов[1,2], Е.Б. Клейменова[1,2,3], Д.А. Сычев[2], А.А. Абильмажинова[2], Л.П. Яшина[1,3], В.А. Отделенов[1,2], С.А. Пающик[1]

[1] Многопрофильный медицинский центр Банка России, Москва,
[2] ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" МЗ РФ
[3] Институт современных информационных технологий в медицине Федерального исследовательского центра "Информатика и управление" РАН

Для корреспондеции: А.А. Чернов, врач отдела управления качеством медицинской помощи Многопрофильного медицинского центра Банка России, м.н.с. НИЦ ФГБОУ ДПО РМАНПО. Москва, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1-1. sbornaya1med@yandex.ru

Для цитирования: Чернов А.А., Клейменова Е.Б., Сычев Д.А. и др. Причины геморрагических осложнений у пациентов стационара, получающих лечебные дозы антикоагулянтов. Клин фармакол тер 2018;27(5):23-29. DOI 10.32756/0869-5490-2018-5-23-29.

Широкое применение антикоагулянтов (АК) нередко сопровождается нежелательными явлениями, среди которых чаще всего встречаются геморрагические осложнения.

Цель. Оценить частоту и структуру кровотечений, связанных с использованием АК в многопрофильном стационаре, и разработать план мероприятий, направленных на снижение риска развития данных осложнений.

Материал и методы. Ретроспективно проанализированы электронные истории болезни пациентов, госпитализированных в многопрофильный стационар с 01.01.2015 по 15.03.2018 и перенесших геморрагические осложнения (в том числе при поступлении в стационар) на фоне приема "лечебных" доз АК, назначенных по следующим показаниям: фибрилляция предсердий, тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, механический протез сердечного клапана. Оценивали частоту, локализацию, тяжесть и предотвратимость кровотечений, а также их основные и дополнительные причины по методу Root Cause Analysis (RCA, анализ основных причин).

Результаты. На протяжении 38 месяцев АК в "лечебных" дозах получали 2093 пациента. У 43 (2,1%) из них были зарегистрированы геморрагические осложнения. Частота назначения варфарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) и прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) составила 28%, 32% и 46%, соответственно. Частота кровотечений при лечении разными АК достоверно не различалась и составила 2,8% при приеме варфарина, 1,6% – ПОАК и 2,2% – НМГ. Чаще всего встречались желудочно-кишечные кровотечения (33%) и гематурия (21%). Факторы пациента признаны основной причиной кровотечений в 83,7% случаев, факторы персонала – в 14,0%, организационные факторы – в 2,3%. С ошибками использования ЛС были связаны 16% кровотечений. Сопутствующие заболевания пациента были самой частой причиной кровотечений (63%). Потенциально предотвратимыми были 35% кровотечений.

Выводы. По итогам RCA был составлен план устранения потенциально предотвратимых факторов кровотечений, связанных с пациентом, персоналом и организацией лечебно-диагностического процесса.

Ключевые слова. *Антикоагулянты, фибрилляция предсердий, тромбоз глубоких вен, нежелательные лекарственные события, геморрагические осложнения.*

Широкое применение антикоагулянтов (АК) нередко приводит к нежелательным явлениям (НЯ), требующим обращения за медицинской помощью. Общее число обращений по поводу НЯ, развивающихся на фоне приема антикоагулянтных препаратов, в 2,4 раза превышает таковое при применении опиоидов [1]. По данным Института безопасной лекарственной практики (Institute for Safe Medication Practice), в 2016 году в США зарегистрировано 22 тыс сообщений о развитии НЯ при приеме АК, что составило примерно 10% от всех обращений за медицинской помощью пациентов, принимающих АК [2]. В США в 2013-2014 гг. антикоагулянты были самой частой причиной обращения за неотложной помощью по поводу НЯ; примерно в половине случаев (48,8%) пациенты нуждались в госпитализации [1]. Доля лекарственных нежелательных реакций среди всех осложнений, связанных с оказанием медицинской помощи в стационаре, составляет 39,6% [3]. Число НЯ в стационаре на 1000 выписанных пациентов, получавших нефракционированный гепарин (НФГ), составило 6,0, низкомолекулярные гепарины (НМГ) или прямые оральные АК (ПОАК) – 7,6, варфарин – 3,7 [3].

papers5_Layout 1 25.11.18 10:55 Page 24

Основную долю НЯ, связанных с АК, составляют кровотечения (около 80%) различной локализации [1], которые возникают у 8-19% пациентов, длительно получающих препараты этой группы [4-6]. У пациентов, принимавших АК для профилактики тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий, чаще развивались желудочно-кишечные кровотечения (8495 из 17218 случаев), а также внутримозговые кровоизлияния (1809 из 17218 случаев) [7].

Профилактика НЯ, связанных с приемом АК, в том числе кровотечений, способствует снижению расходов на медицинскую помощь. Например, внедрение программы "*Saving Lives and Saving Money: Hospital-Acquired Conditions*", разработанной Agency for Healthcare Research and Quality, привело к снижению частоты НЯ в стационарах США в 2010-2014 гг. и позволило съэкономить более 1 млрд долларов [3]. Затраты на лечение последствий НЯ, связанных с приемом АК, в США оцениваются в 40 640$ в расчете на одно событие (учитывая стоимость медикаментов и трудозатрат медперсонала) [8].

Эффективным инструментом анализа и управления риском возникновения НЯ является анализ основных причин (*root cause analysis* – RCA) [9]. Объединенная комиссия по аккредитации медицинских учреждений США (Joint Commission AHO) в 1997 году впервые использовала метод RCA для анализа ошибок локализации операционного поля (неверная сторона операции). Однако ряд исследователей указывают на низкую эффективность RCA при отсутствии активных действий по устранению выявленных причин события [10]. В настоящее время комплекс "анализ + действие" (RCA2) предполагает не только выявление причин НЯ, но и составление и реализацию плана мероприятий по их устранению [11].

Целью исследования была оценка частоты и структуры кровотечений, связанных с использованием АК в многопрофильном стационаре, с последующей разработкой плана мероприятий, направленных на снижение риска развития данных осложнений.

Материал и методы

В ретроспективное исследование включали пациентов, госпитализированных в Многопрофильный медицинский центр Банка России (Москва) с 01.01.2015 по 15.03.2018 и перенесших геморрагические осложнения на фоне применения "лечебных" доз АК, в том числе, при поступлении в стационар. Показания к применению АК в "лечебных" дозах включают в себя следующие: профилактика тромбоэмболий у пациентов с ФП и механическим клапаном сердца, лечение тромбоза глубоких вен, сопровождающегося или не сопровождающегося тромбоэмболией легочной артерии, лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q, лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, профилактика тромбообразования в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа.

Критерии включения в исследование: развитие кровотечения на фоне применения "лечебных" доз АК; наличие в клиническом диагнозе заболевания (МКБ-10) следующих состояний: фибрилляция и трепетание предсердий (I48), протез сердечного клапана (Z95.2), флебит и тромбофлебит бедренной вены (I80.1), флебит и тромбофлебит других глубоких сосудов нижних конечностей (I80.2), флебит и тромбофлебит бедренной вены, других сосудов нижних конечностей в сочетании с легочной эмболией (I26).

Критерии невключения в исследование: анемия без документального подтверждения состоявшегося кровотечения; возникновение кровотечения на фоне применения "профилактических" доз АК; наличие в клиническом диагнозе заболевания (МКБ-10) следующих состояний: постфлебитический синдром (I87.0) (без указания даты тромбоза), флебит и тромбофлебит поверхностных сосудов нижних конечностей (I80.0), венозные тромбозы (I81-I82), легочная эмболия (I26) при отсутствии флебита и тромбофлебита бедренной вены, других сосудов нижних конечностей.

Тяжесть кровотечения оценивалась по классификациям GUSTO и TIMI [12].

Геморрагические осложнения были проанализированы с помощью методологии RCA по аналогии с формой выявления основной причины возникновения кровотечения при применении варфарина (Michigan Anticoagulation Quality Improvement Initiative) [13]. Итогом анализа RCA стало выявление основных причин возникновения кровотечений при применении "лечебных" доз АК (одна причина у каждого пациента). Основной причиной кровотечения эксперт называл фактор, который, предположительно, играл ключевую роль в развитии события (не зависит от прочих факторов, является "корневым" фактором при ответе на вопрос "почему возникло кровотечение?"). В описание результатов не вошли группы причин, не выявленных при анализе. Из-за большого количества возможных факторов развития кровотечений определяли также дополнительные причины (несколько у одного пациента). У разных пациентов одни и те же причины развития кровотечений могли быть как основными, так и дополнительными. Такие группы причин, как "протоколы/процедуры организации", "управление информацией", "тех. и мат. обеспечение", относились к факторам организации, группа причин "коммуникация" не рассматривалась из-за ретроспективного анализа.

Среди основных/дополнительных причин развития кровотечений выявляли ошибки использования лекарственных средств (ЛС), для анализа которых использовали "Классификацию ошибок, связанных с ЛС", разработанную Фондом фармацевтической помощи Европы (Pharmaceutical Care Network Europe Foundation) [14].

Группы причин, в отношении которых можно применить профилактические меры, считались "потенциально предотвратимыми", остальные причины по умолчанию являлись "непредотвратимыми".

Статистическая обработка данных проведена непараметрическими методами с помощью прикладной программы "IBM SPSS Statistics v22". Для сравнения количественных показателей использовали U-тест Манна-Уитни, качественных – критерий χ^2 Фишера. При ненормальном распределении применяли непараметрические методы описательной статистики: медиана, интерквартильный размах (interquartile range – IQR). Различия считали достоверными при $p<0,05$.

Результаты

Эпидемиология назначения "лечебных" доз АК. Из медицинской информационной системы ИНТЕРИН ретроспективно были отобраны случаи назначения пациентам "лечебных" доз" АК – 2093 (9%) из 23046 пациентов за 38,5 месяцев. Из 2093 электронных исто-

papers5_Layout 1 25.11.18 10:55 Page 25

ТАБЛИЦА 1. Структура назначения "лечебных доз" АК (за 3 года)

	2015	2016	2017	Всего за 38 мес
Все АК, n (% от пролеченных за год)	634 (8,8)	629 (9,0)	684 (9,3)	2093 (100)
АК, n (% от АК за год)				
Варфарин,	153 (24,1)	142 (22,6)	137 (20,0)	460 (21,9)
НМГ	202 (31,9)	195 (31,0)	218 (31,9)	670 (32,0)
ПОАК	279 (44,0)	292 (46,4)	329 (48,1)	963 (46,0)

Примечание: разница между 2015 и 2016 гг. и между 2016 и 2017 гг. недостоверна

рий болезни с помощью поиска по ключевым словам "*кровотечение*", "*-рагия*", "*геморраг-*", "*гемма-*" (в графе "клинический диагноз") были отобраны 64 случая кровотечений на фоне приема "лечебных" доз АК, из которых 43 соответствовали критериям включения и невключения в исследование. Показаниями к назначению АК в "лечебных" дозах (n=2093) были фибрилляция предсердий (71%), венозные тромбоэмболические осложнения (18%), острый коронарный синдром (8%), прочие тромбозы (2%) и механический протез клапана (1%).

Структура назначений различных АК в 2015-2017 гг. представлена в табл. 1. Чаще всего назначали ПОАК, причем частота их назначения постепенно увеличивалась со временем (примерно на 9% в 2017 г. по сравнению с 2015 г.). Среди ПОАК наиболее распространенным препаратом был апиксабан (рис. 1).

Характеристика пациентов и антикоагулянтной терапии. Общая характеристика включенных в исследование пациентов представлена в табл. 2. Самыми частыми сопутствующими заболеваниями были артериальная гипертония (95,0%) и сахарный диабет (39,5%). У 30 (90,5%) пациентов терапию АК назначали на неопределенно длительный срок. Девять (21,0%) пациентов ранее получали нестероидные противовоспалительные препараты регулярно в течение месяца и более, 10 (23,0%) – антиагреганты. Двадцать (46,5%) из 43 случаев кровотечений были выявлены при поступлении в стационар (в 19 случаях они послужили причиной госпитализации). У 30 пациентов текущая госпитализация была повторной: 17 (56,7%) из них госпитализировались в течение последних 6 месяцев, 8 (26,7%) – 6-12 месяцев назад и 5 (15,6%) – 1-5 лет назад. Хирургическое вмешательство в течение последнего месяца было выполнено 23 (53,5%) пациентам; у 17 (74%) из них источник кровотечения находился в области послеоперационной раны.

Все пациенты на момент развития кровотечения получали АК в "лечебных" дозах: НМГ – 15 (34,9%), варфарин – 13 (30,2%) и ПОАК – 15 (34,9%), в том числе ривароксабан – 7, апиксабан – 5 и дабигатран – 3. Стандартные дозы АК принимали 18 (42,8%) пациентов, сниженные – 15 (34,9%) и повышенные – 10 (23,3%).

Частота и характеристика кровотечений. В целом частота кровотечений при применении "лечебных" доз АК составила 2,1%, или 18,5 случаев на 10 000 выписанных пациентов. Частота кровотечений на фоне приема варфарина, НМГ и ПОАК достоверно не отличалась: 2,8%, 2,2% и 1,6%, соответственно. Большинство кровотечений были легкими (63% – по классификации GUSTO и 72% – по классификации TIMI) (рис. 2). В 35 (81,5%) случаях после кровотечения терапия АК была приостановлена, а 14 (32,5%) пациентам потребовалось переливание крови. Структура кровотечений по локализации представлена на рис. 3.

Анализ основных и дополнительных причин развития кровотечений. Основные и дополнительные причины развития кровотечений распределяли на 3 категории – факторы пациента, персонала и факторы организации (системные факторы, связанные с организацией клинических процессов). Всего было выделено 169 причин, включая 43 основных и 126 дополнительных (рис. 4).

Факторы, связанные с пациентом, были признаны основной причиной кровотечений в 83,7% случаев (36 событий), факторы персонала – в 14,0% (6 событий) и факторы организации – в 2,3% (1 событие). Доля "потенциально предотвратимых" основных причин составила 35,0% (15 событий): факторы, связанные с пациентом, – 7, факторы персонала – 6, факторы орга-

ТАБЛИЦА 2. Клинико-демографическая характеристика пациентов с кровотечениями

Показатели	Значения
Всего пациентов	43
Женщины, n (%)	15 (35,0)
Возраст, медиана (IQR)	73 (11,0)
Механический протез клапана, n (%)	2 (4,5)
Фибрилляция предсердий, n (%)	30 (70,0)
Тромбоз глубоких вен, n (%)	11 (25,5)
Кровотечение в анамнезе, n (%)	14 (32,5)
Индекс коморбидности Charlson, медиана (IQR)	11,5 (6,0)
Сахарный диабет, n (%)	17 (39,5)
Инсульт в анамнезе, n (%)	10 (23,0)
Артериальная гипертония, n (%)	41 (95,0)
Активная опухоль,* n (%)	9 (21,0)

Примечание: *метастазы, текущая химио- или лучевая терапия, отсутствие ремиссии в последние 6 мес

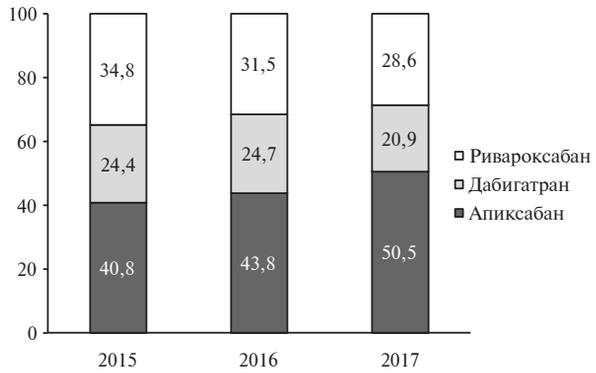

Рис.1. Структура (%) назначения ПОАК (за 3 года) Разница между годами недостоверная

papers5_Layout 1 25.11.18 10:55 Page 26

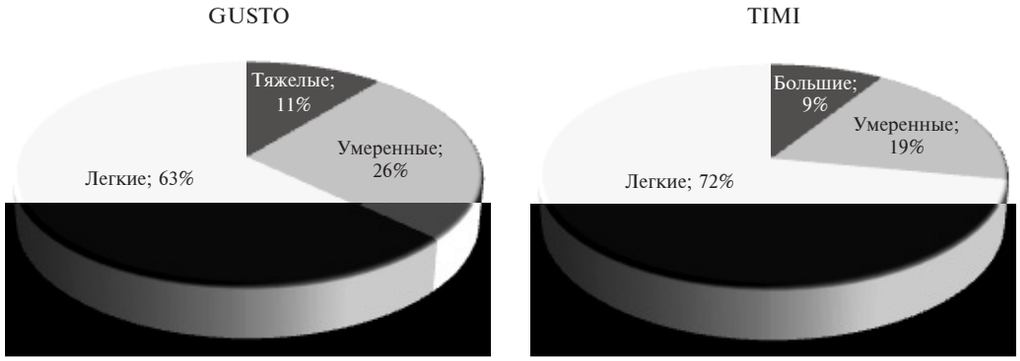

Рис. 2. Распределение (%) кровотечений по тяжести по критериям GUSTO и TIMI; n=43

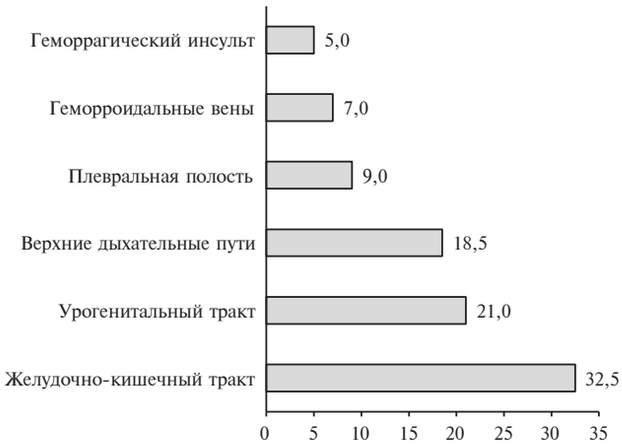

Рис. 3. Распределение (%) кровотечений по локализации; n=43

низации – 1.

Среди дополнительных причин кровотечений при использовании "лечебных" доз АК факторы, связанные с пациентом, имелись в 52,5% случаев (66 событий), факторы организации – в 31,5% (40 событий), факторы персонала – в 16,0% (20 событий). Доля "потенциально предотвратимых" дополнительных причин составила 71,4% (90 событий): факторы, связанные с пациентом, – 30, факторы персонала – 20, факторы организации – 40. Среднее количество дополнительных причин возникновения кровотечений на одного пациента – 2,9.

Ошибки, связанные с использованием ЛС. Основной причиной 7 (16,3%) из 43 кровотечений были ошибки использования ЛС: отсутствие систематического пересмотра антикоагулянтной терапии при лабильном уровне МНО во время приема варфарина (2 случая), некорректный режим дозирования ривароксабана (повышение дозы) у пациентов с тромбозом глубоких вен (1), отсутствие коррекции дозы НМГ по массе тела пациента (1), превышение длительности лечения АК у пациента со спровоцированным тромбозом дистальных глубоких вен (1), неоправданное назначение антиагреганта на фоне терапии АК (1), неверная периоперационная тактика ведения пациента, принимающего варфарин (1).

Ошибки использования ЛС составили 20,6% от дополнительных причин, относящихся к факторам персонала и пациента (26 из 126): систематическое отсутствие пересмотра антикоагулянтной терапии при лабильном уровне МНО во время приема варфарина (4 случая), повышение/снижение дозы АК из-за отсутствия периодического пересмотра риска кровотечения пациента (7), несоблюдение пациентом рекомендаций врача (4), неоправданное назначение антиагрегантов при лечении АК (3), отсутствие пересмотра длительности терапии у пациентов с тромбозом глубоких вен в анамнезе, с существующим постфлебитическим синдромом (3), отсутствие расчета дозы НМГ в зависимости от массы тела пациента (3).

Профилактика кровотечений при лечении АК. По итогам анализа составлен план мероприятий по устранению потенциально предотвратимых причин кровотечений у пациентов, получающих "лечебные дозы" АК.

Устранение потенциально предотвратимых факторов, связанных с пациентом:

- Повторная стратификация риска кровотечения пациента (включая оценку гемостаза), получающего терапию АК, в периоперационном периоде: за день до операции и после операции.
- Создание амбулаторного "Кабинета антикоагулянтной терапии" для консультации пациентов, получающих АК неопределенно длительный период, в том числе перед оперативным вмешательством (возможно, в рамках кабинета предоперационной подготовки пациента).
- Создание регистра для активного амбулаторного наблюдения пациентов, получающих двойную/тройную антитромботическую терапию, обязательный пересмотр антитромботической терапии при посещении поликлиники или на дому у данной категории пациентов.
- Обязательная оценка потенциальной угрозы межлекарственного взаимодействия по системе "светофор" в листе назначения у пациентов, получающих варфарин.

Устранение потенциально предотвратимых факторов персонала:

- Обязательный пересмотр антикоагулянтной терапии

papers5_Layout 1 25.11.18 10:55 Page 27

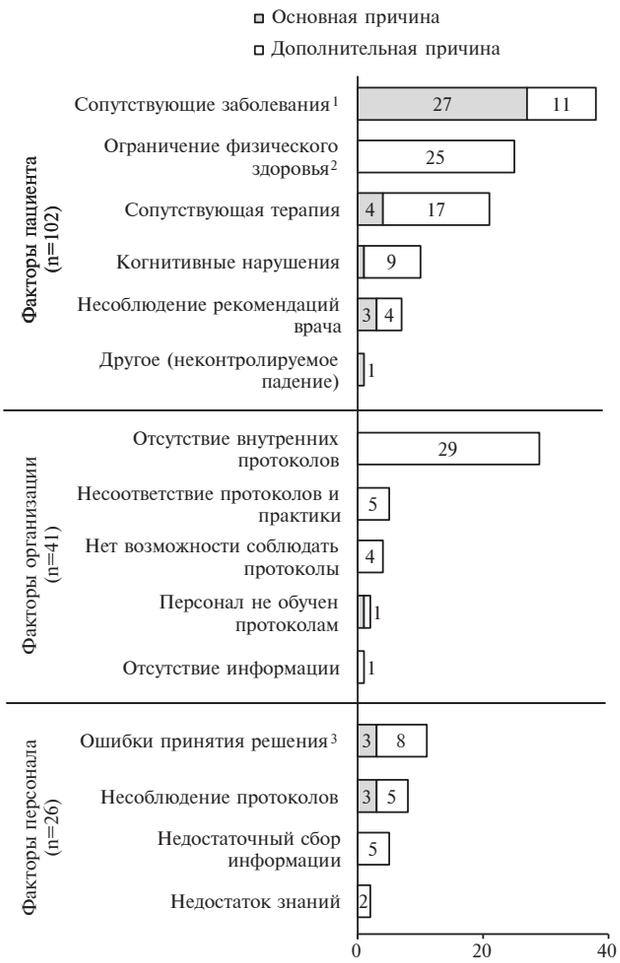

Рис. 4. Структура основных и дополнительных причин кровотечений. [1]Сопутствующие заболевания: индекс коморбидности Charlson ≥4 [19]. [2]Наличие в анамнезе, при первичном осмотре или в диагнозе хронических заболеваний, приводящих к стойким ограничениям физического здоровья (нарушение двигательной активности, хроническая боль, сердечная/дыхательная недостаточность и т.д.).[3]Некорректная интерпретация клинических данных и инструкций в момент принятия решения

(амбулаторной службой/при повторной госпитализации), если МНО при лечении варфарином систематически (>2 раз при интервале более месяца между измерениями) не находится в терапевтическом диапазоне (за исключением периоперационного периода).

- Наличие информации о режиме дозирования/длительности лечения/сроках пересмотра терапии АК в выписном эпикризе пациента, получающего АК по поводу венозных тромбоэмболических осложнений. Режим терапии АК должен пересматриваться с учетом модификации факторов риска кровотечения/тромбоэмболических осложнений через запланированный интервал времени.
- Протокол передачи информации о высоком риске кровотечения у пациента, получающего АК в пери - операционном периоде, между амбулаторным звеном и стационаром и между лечащим врачом и оперирующим хирургом.
- Активный амбулаторный мониторинг пациентов, получающих варфарин (извещение о времени забора крови + фиксация результатов МНО службой оказания помощи на дому).
- Обеспечение высокого уровня приверженности врачей действующим клиническим рекомендациям по назначению АК терапии и инструкциям по использованию АК, в том числе с помощью системы поддержки принятия решений.

Профилактика потенциально предотвратимых факторов организации:

- Обязательное взвешивание пациента, получающего НМГ (при повторной госпитализации); титрование дозы НМГ (“шаг титрования” – 2,5 мл); обучение персонала дозированию и введению необходимой дозы НМГ пациентам с тромбозом глубоких вен.
- Система контроля исполнения протоколов использования “лечебных” доз АК в стационаре с помощью критериев качества.

Обсуждение

Частота кровотечений у пациентов, принимающих “лечебные” дозы АК, в настоящем исследовании составила 18,5 на 10 000 выписанных пациентов. По данным Американского агентства по качеству и исследованиям в здравоохранении, частота кровотечений при приеме АК у пациентов в возрасте старше 65 лет в стационарах США в 2011 г. равнялась 16,4 на 10 000 выписанных пациентов [15]. Разница в частоте кровотечений может быть обусловлена высоким средним возрастом пациентов в нашем исследовании (73±11 лет), а также увеличением частоты назначения АК по сравнению с таковой в 2011 г. Таким образом, геморрагические осложнения были отмечены у 2% пациентов, которые в стационаре получали “лечебные” дозы АК. Для сравнения, кровотечения развиваются у 8-19% пациентов, длительно получающих терапию АК, в том числе амбулаторно [4-6]. Можно предполагать, что большая часть кровотечений при приеме АК возникает на амбулаторном этапе.

В нашем исследовании кровотечения развивались у пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями, которым АК назначали на неопределенно длительный срок (90,5%), преимущественно по поводу ФП (70%). Чаще всего у пациентов с ФП возникали желудочно-кишечные кровотечения – в 37% случаев. В исследовании R. Hart и соавт. частота кровотечений этой локализации у пациентов с ФП составила 49% [7]. Высокая частота повторных госпитализаций (70%), кровотечений в анамнезе (32,5%), активных онкологических заболеваний (21%) свидетельствует о тяжести состояния пациентов, явившейся самой частой основной причиной возникновения кровотечений при приеме “лечебных доз” АК (63% всех основных причин). Факторы пациента были основной причиной 83,7%

papers5_Layout 1 25.11.18 10:55 Page 28

кровотечений. Сходные данные приводят C. Graves и соавт. [16]. Доля тяжелых кровотечений составила 11,5% по классификации GUSTO и 9,5% по классификации TIMI. В аналогичном исследовании Gregory и соавт. доля тяжелых кровотечений по критериям GUSTO достигла 32% [8].

В нашем исследовании кровотечения развивались у 2,8% пациентов, получавших варфарин. В работе Daniels и соавт. частота кровотечений на фоне приема варфарина у пациентов терапевтического и хирургического профиля составила 1,5% и 13,5%, соответственно [17]. При лечении ПОАК мы зарегистрировали кровотечения у 1,6% пациентов. В Германии (German Claims Database) частота кровотечений у амбулаторных и стационарных пациентов с ФП, принимающих ПОАК, была выше (8%), что может свидетельствовать о более высоком риске кровотечений на амбулаторном этапе лечения [18]. Частота кровотечений у пациентов, которым назначали "лечебные" дозы НМГ, составила 2,2%. Следует отметить, что препараты этой группы получали около двух третей пациентов с внутрибольничными геморрагическими осложнениями (не при поступлении). Это может быть связано с назначением НМГ пациентам с высоким риском кровотечения или их применением в периоперационном периоде (около половины пациентов перенесли оперативное вмешательства в течение месяца до развития кровотечения). В 74% (17 из 23 пациентов) случаев источник кровотечения находился в области послеоперационной раны, что могло быть связано с несовершенством "хирургического" гемостаза (помимо высокого риска кровотечения пациента).

Низкая приверженность (несоблюдение рекомендаций врача, когнитивные нарушения) пациентов ассоциировалась с сокращением времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне при приеме варфарина. Тяжесть состояния пациентов в 27 случаях (63%) была ключевым фактором развития кровотечений, при этом 23 из 27 пациентов находились в периоперационном периоде.

У каждого пятого пациента среди основных и дополнительных причин кровотечений при применении "лечебных" доз АК были отмечены ошибки использования ЛС, в том числе связанные с выбором препарата (например, продолжение приема антагониста витамина К у пациентов, у которых МНО систематически находилось за пределами целевого диапазона), режима дозирования или длительности лечения АК, необоснованным назначением антиагрегантов на фоне приема АК. Отсутствие собственных внутренних протоколов терапии АК в ММЦ до конца 2017 г. могло быть причиной высокой частоты "факторов организации" (29%) среди дополнительных причин возникновения кровотечений.

Ограничения работы

Данное исследование проводилось ретроспективно путем анализа электронных историй болезни, поэтому информация о ряде факторов, способствующих возникновению кровотечений (например, ограничение передачи информации), отсутствовала. Ограничение выборки, в частности исключение из анализа "профилактических" доз" АК, могло повлиять на итоговую структуру результатов. Основные и дополнительные причины возникновения кровотечений определялись ретроспективно и носят вероятностный характер.

Заключение

Геморрагические осложнения развивались примерно у 2% стационарных пациентов, получавших "лечебные" дозы АК. Частота кровотечений была ниже всего при лечении ПОАК, хотя риск их развития достоверно не отличался при применении различных АК, в том числе НМГ и варфарина. Самыми частыми основными причинами развития кровотечений на фоне "лечебных доз" АК были факторы пациента (83,8%). Высокая доля "потенциально предотвратимых" событий (35,0%), а также большое количество "потенциально предотвратимых" дополнительных причин кровотечений (71,4%) у пациентов, получающих "лечебные" дозы АК, свидетельствует о необходимости разработки профилактических мер. Анализ структуры назначений АК и причин развития кровотечений по методу RCA позволяет составить целенаправленный план устранения "потенциально предотвратимых" нежелательных лекарственных реакций.

Конфликт интересов: нет.

1. Shehab N, Lovegrove MC, Geller AI, et al. US Emergency Department visits for outpatient adverse drug events, 2013-2014. JAMA 2016;316:2115–25.
2. Institute for Safe Medication Practices, QuarterWatch. Annual Report Issue - July 2017 URL: https://www.ismp.org/quarterwatch/annual-report-2016
3. National efforts to make care safer, saving lives and saving money: hospital-acquired conditions update (Final Data), 2010-2014. URL: https://www.ahrq.gov/sites/default/files/publications/files/interimhacrate2014_2.pdf
4. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:981–92.
5. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:883–91.
6. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361:1139–51.
7. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med 2007;146:857–67.
8. Piazza G, Nguyen TN, Cios D, et. al. Anticoagulation-associated adverse drug events Am J Med 2011;124(12):1136-42.
9. Kellogg KM, Hettinger Z, Shah M, et al. Our current approach to root cause analysis: is it contributing to our failure to improve patient safety. BMJ Qual Saf 2017;26(5):381-7.
10. Percarpio KB, Watts BV. A cross-sectional study on the relationship between utilization of root cause analysis and patient safety at 139 Department of Veterans Affairs medical centers. Jt Comm J Qual Patient Saf 2013;39(1):32-7.
11. Boston, MA: National Patient Safety Foundation; 2015. RCA2: Improving Root Cause Analyses and Actions to Prevent Harm.URL: https://psnet.ahrq.gov/resources/resource/29089
12. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the bleeding academic research consortium. Circulation 2011;123(23):2736–47.
13. A Consortium-developed quick reference for anticoagulation. Anticoagulation Toolkit, V.1.8. URL: http://www.anticoagulationtoolkit.org/sites/default/files/toolkit_pdfs/toolkitfull.pdf
14. Pharmaceutical Care Network Europe Foundation (PCNE). Classification for drug related problems, V8.02. URL: http://www.pcne.org/upload/files/230_PCNE_classification_V8-02.pdf.
15. Weiss AJ, Elixhauser A. Characteristics of adverse drug events originating during the hospital stay, 2011. AHRQ: 2013.
16. Graves CM, Haymart B, Kline-Rogers E, et al. Root cause analysis of adverse events in an Outpatient Anticoagulation Management Consortium. Jt Comm J Qual Patient Saf 2017;43(6):299-307.
17. Daniels PR, Manning DM, Moriarty JP, et al. Improving inpatient warfarin therapy safety using a pharmacist-managed protocol. BMJ Open Qual 2018;7(2):

papers5_Layout 1 25.11.18 10:55 Page 29

e000290.
18. Hohnloser SH, Basic E, Hohmann C, Nabauer M. Effectiveness and safety of non-vitamin K oral anticoagulants in comparison to phenprocoumon: Data from 61,000 patients with atrial fibrillation. Thromb Haemost 2018;118(3):526-38.
19. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis 1987;40(5):373-83.

Causes of hemorrhagic complications in hospitalized patients receiving therapeutic doses of anticoagulants

A.A. Chernov[1,2], E.B. Kleymenova[1,2,3], D.A. Sychev[2], A.A. Abilmazhinova[1,2], L.P. Yashina[1,3], V.A. Otdelenov[1,2], S.A. Payushchik[1,2]

[1]General Medical Center of the Bank of Russia, Moscow, [2] Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, [3] Institute of Modern Information Technologies in Medicine, Federal Research Center "Computer Science and Control", Moscow, Russia

Anticoagulants (AC) frequently cause adverse drug reactions, hemorrhagic complications being the most common among them. Root cause analysis (RCA) can be a component of effective system for hemorrhagic complications prevention.

Aim. To assess the frequency and structure of bleedings associated with anticoagulation in a multidisciplinary hospital and to develop the action plan for prevention of these complications.

Material and methods. We conducted a retrospective analysis of electronic medical records of patients who were hospitalized in a multidisciplinary hospital from 01.01.2015 to 15.03.2018 and developed hemorrhagic complications (including on admission) during treatment with AC in therapeutic doses for atrial fibrillation, deep vein thrombosis, pulmonary embolism or heart valve mechanical prosthesis. We studied the rate, location, severity and preventability of bleedings and identified the main and additional causes by the RCA.

Results. Over 38 months, 2,093 patients were treated with AC, that is, warfarin (22%), low molecular weight heparins (LMWH) (32%) and direct oral anticoagulants (46%). Forty three of them (2%) had hemorrhagic complications. The occurrence of bleedings in users of warfarin, direct oral anticoagulants and LMWH was 6.2, 7.2 and 7.2 per 1,000 prescriptions, respectively. The most frequent bleedings were gastrointestinal (33%) and hematuria (21%). Patient factors were the main cause of bleeding in 83.7% of cases, staff factors in 14% of cases, and organizational factors in 2.3% of cases. The most common primary cause of bleeding were the concomitant diseases (63%). Sixteen per cent of patients developed bleedings as a result of medication errors. Thirty five per cent of bleedings were potentially preventable.

Conclusions. Using the results RCA, we developed an action plan for prevention of bleedings in patients being treated with AC.

Key words. *Anticoagulants, atrial fibrillation, deep vein thrombosis, adverse drug events, hemorrhagic complications, root cause analysis.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: Anton Chernov, MD, General Medical Center of the Bank of Russia, Russian Medical Academy of Con tinuing Professional Education. Barrikadnaya, 2/1, Mos - cow, 123995, Russia. sbornaya1med@yandex.ru.

To cite: Chernov AA, Kleymenova EB, Sychev DA, et al. Causes of hemorrhagic complications in patients receiving therapeutic doses of anticoagulants. Clin Phar macol Ther 2018;27(5):23-29. DOI 10.32756/0869-5490-2018-5-23-29.

Значение иммуновоспалительных и генетических факторов в развитии алкогольного фиброза печени

А.С. Иванов[1], И.В. Гармаш[1], О.С. Аришева[1], Н.Н. Теребилина[2], В.Ю. Баронец[2], Д.И. Перегуд[2], Ж.Д. Кобалава[1]

[1]Медицинский институт ФГАОУ ВО "Российский университет дружбы народов" 117198, Москва, РФ,
[2]ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского" (филиал ФГБУ НМИЦ ПН МЗ РФ имени В.П. Сербского) МЗ РФ, Москва, РФ

Для корреспонденции: А.С. Иванов. Кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева, РУДН, Москва, 17292, Вавилова, 61. aleks_iv90@mail.ru

Для цитирования: Иванов А.С., Гармаш И.В., Аришева О.С. и др. Значение иммуновоспалительных и генетических факторов в развитии алкогольного фиброза печени. Клин фармакол тер 2018;27(5):30-35. DOI 10.32756/0869-5490-2018-5-30-35.

Цель. Изучить иммуновоспалительные и генетические факторы, участвующие в развитии фиброза печени у пациентов, злоупотребляющих алкоголем.

Материал и методы. В исследование были включены 46 пациентов (средний возраст 50,2±11,5 лет, 35 мужчин) с алкогольной болезнью печени (АБП), распределенных на группы в зависимости от степени фиброза печени, которую определяли методом непрямой эластометрии: 1-я – F0+1 (n=20), 2-я – F3+4 (n=36). У всех больных измеряли концентрации интерлейкина (ИЛ)-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли (ФНО)-α, VEGF-A, sICAM-1, эндотелина (ЭТ)-1 и полиморфизм генов ФНО-α (*rs1800629*), ИЛ-6 (*rs1800795*), VEGF-A (*rs699947*), ICAM-1 (*rs281437*), ЭТ-1 (*rs1800541*), ИЛ-8 (*rs4073*).

Результаты. У пациентов с АБП концентрации ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α, VEGF-A, sICAM-1 были выше референтных значений. Уровни ИЛ-6, ИЛ-8, sICAM-1 и ЭТ-1 зависели от степени алкогольного фиброза печени и во 2-й группе были выше, чем в 1-й ($p<0,05$). Плотность печени достоверно ($p<0,05$) коррелировала с уровнем ИЛ-6 (r=0,6), ИЛ-8 (r=0,77), sICAM-1 (r=0,58), ЭТ-1 (r=0,56). Различий частоты аллелей и генотипов исследуемых генов между группами не выявлено ($p>0,05$). В обеих группах у пациентов с генотипом CA *rs699947 C2578A* уровень VEGF-A был выше, чем у пациентов с генотипом AA (p=0,04 и p=0,01, соответственно). У пациентов 2-й группы генотип TT *rs281437 -451C>T* ассоциировался с более высоким уровнем sICAM-1 по сравнению с таковым у пациентов с генотипом CC (p=0,05).

Заключение. Прогрессирование фиброза печени сопровождается изменением интерлейкинового профиля и маркеров эндотелиальной дисфункции, которые прямо связаны с плотностью печени.

Ключевые слова. *Фиброз печени, алкогольная болезнь печени, цитокины, эндотелиальная дисфункция, генетический полиморфизм.*

В настоящее время около 80% случаев цирроза печени в индустриальных странах прямо или косвенно обусловлены алкоголем. Употребление алкогольных напитков, эквивалентное 40-80 г этанола в сутки, на протяжении 10-12 лет приводит к развитию алкогольной болезни печени (АБП) [1], которая включает в себя стеатоз, стеатогепатит, цирроз и гепатоцеллюлярную карциному. Почти все клинические формы АБП сопровождаются развитием фиброза печени в результате персистирующего воспаления, индуцированного этанолом. В ответ на воздействие алкоголя и его метаболитов высвобождается целый каскад цитокинов, запускающих процессы воспаления, фиброгенеза и фибролиза, что приводит к избыточному накоплению внеклеточного коллагена [2]. К основным цитокинам, участвующим в ремоделировании внеклеточного матрикса, относятся интерлейкин-6 (ИЛ-6), ИЛ-8 и фактор некроза опухоли- α (ФНО-α). Они выделяются после употребления алкоголя и стимулируют образование острофазных белков гепатоцитами, увеличивают экспрессию провоспалительных цитокинов в макрофагах [3,4], вызывают нейтрофилию и инфильтрацию нейтрофилами печени [5,6].

Ремоделирование ткани печени в процессе воспаления и фиброза сопровождается портальной гипертензией, в основе которой лежит внутри- и внепеченочная дисфункция эндотелия [7,8]. Надежным маркером повреждения эндотелия считают растворимую молекулу межклеточной адгезии (sICAM-1), эндотелин-1 (ЭТ-1), сосудистый эндотелиальный фактор роста-А (VEGF-A). Эти факторы, вероятно, участвуют в изменении внутрипеченочной микроциркуляции и ангиогенезе при гипоксии и воспалении [9,10]. В табл. 1 представлены маркеры воспаления, эндотелиальной дисфункции (ЭД) и гены, участвующие в иммуновоспалительных изменениях при фиброзе печени.

В последнее время большое значение

papers5_Layout 1 25.11.18 10:55 Page 31

ТАБЛИЦА 1. Медиаторы воспаления и эндотелиальной дисфункции

Маркер	Функции	Ген
ИЛ-6	Один из важнейших медиаторов острой фазы воспаления. Высвобождается после употребления алкоголя. Стимулирует дифференцировку В- и Т-клеток, образование антител, выработку острофазных белков гепатоцитами, увеличивает экспрессию провоспалительных цитокинов в макрофагах и уменьшает некроз-ассоциированное воспаление в гепатоцитах за счет предотвращения гибели эндотелиальных клеток синусоидных сосудов и улучшения микроциркуляции [4,20]	Ген ИЛ-6 расположен на хромосоме 7p21. Полиморфизм *rs1800795* ассоциирован с уровнем ИЛ-6 [18,19]
ИЛ-8	Провоспалительный хемокин подсемейства CXC, который синтезируется макрофагами, эпителиальными, эндотелиальными клетками, гепатоцитами. Вызывает хемотаксис нейтрофилов и инфильтрацию ими печени [20].	Ген ИЛ-8 расположены в коротком плече 4 хромосомы. Полиморфизм *rs4073* ассоциирован с АБП [21]
ФНО-α	Медиатор воспаления, пролиферации клеток и апоптоза. Участвует в развитии воспалительной реакции при остром и хроническом гепатите. Способствует экспрессии других цитокинов и молекул адгезии, которые опосредуют активацию иммунных клеток, участвующих в гибели гепатоцитов [23]	Ген ФНО-α расположен на хромосоме 6p21.3 внутри главного комплекса гистосовместимости. Полиморфизм *rs1800629* ассоциирован с тяжестью различных заболеваний печени [22]
ICAM-1	Трансмембранный белок типа I, который экспрессируется на синусоидальных эндотелиальных клетках в печени, способствует миграции нейтрофилов и моноцитов, ассоциирован с тяжестью заболевания печени [24,25]	Ген ICAM-1 расположен на хромосоме 19 p13.2-p13.3. Полиморфизм *rs281437* ассоциирован с фиброзом печени [25,26]
ЭТ-1	Оказывает вазоконстрикторное и митогенное действие, положительное инотропное и хронотропное действие, стимулирует симпатическую и ренин-ангиотензин-альдостероновую системы и модифицирует гомеостаз. Уровень повышается при заболеваниях печени [27]	Ген ЭТ-1 состоит из 6836 нуклеотидов, расположенных на хромосоме 6p23-p24. Полиморфизм *rs1800541* у пациентов с АБП не изучался [28]
VEGF-A	Эндогенный митоген и индуктор ангиогенеза. Экспрессируется в эндотелиальных клетках, гепатоцитах, звездчатых клетках. Способствует ангиогенезу и прогрессированию фиброза печени [30]	Ген VEGF расположен на хромосоме 6p21.3. Полиморфизм *rs699947* при заболеваниях печени не изучали [28,29]

придается изучению генетических факторов, влияющих на цитокиновый профиль и концентрации маркеров эндотелиальной дисфункции, у пациентов с АБП [10,11]. В отдельных работах определяли частоту полиморфизма различных генов цитокинов и маркеров эндотелиальной дисфункции при алкоголизме и АБП [12-15]. Однако работ, посвященных изучению связи концентраций маркеров с аллельными вариантами полиморфных локусов их генов, недостаточно [16,17].

Целью исследования было изучение иммуновоспалительных и генетических факторов, участвующих в развитии фиброза печени у пациентов, злоупотребляющих алкоголем.

Материалы и методы

В исследование включали пациентов с алкогольной болезнью печени, проходивших лечение в ГКБ №64 г. Москвы или наблюдающихся амбулаторно в Национальном научном центре наркологии г. Москвы (филиал ФГБУ НМИЦ ПН МЗ РФ им. В.П. Сербского). Исследование одобрено этическим комитетом при ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов (№21 от 21.04.2017).

Критериями хронической алкогольной интоксикации служили признание злоупотребления алкоголем самим пациентом и/или его родственниками, а также позитивные ответы на опросники CAGE и AUDIT [31,32]. Из исследования исключали пациентов с антителами к вирусам гепатита, пациентов с хроническими заболеваниями печени неалкогольной этиологии, острым алкогольным гепатитом, повышением активности аминотрансфераз более чем 5 раз по сравнению с верхней границей нормы [32].

Стадию фиброза печени (F) определяли методом непрямой эластометрии с помощью аппарата “Фиброскан” (Франция): F0 – плотность печени до 5,8 кПа, F1 – от 5,9 до 7,2 кПа, F2 – от 7,3 до 9,5 кПа, F3 – от 9,6 до 12,5 кПа, F4 (цирроз) – более 12,5 кПа [36].

Содержание маркеров эндотелиальной дисфункции и цитокинов определяли через 7 дней после поступления в стационар на фоне гарантированной абстиненции в лаборатории биохимии Национального научного центра наркологии. Содержание ИЛ-6, VEGF-A, sICAM-1 и ФНОα в сыворотке крови измеряли с помощью коммерческих ИФА-наборов Bender MedSystems (Австрия), ИЛ-8 – Invitrogen (США), ЭТ-1 – Biomedica (Австрия). В качестве референсных значений использовали концентрации маркеров, измеренные у 15 здоровых доноров, согласно рекомендациям производителей.

Из цельной крови выделяли тотальную ДНК на колонках с помощью набора реагентов “К-Сорб” (#EX-514, Синтол, Россия). Аллельные варианты полиморфных локусов определяли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени, используя термоциклер АНК-48 (Институт аналитического приборостроения РАН, Россия). Использовали наборы реактивов для определения однонуклеотидных полиморфизмов ФНО- α (*rs1800629*), ИЛ-6 (*rs1800795*), VEGF-A (*rs699947*) (“SNP-Скрин” #NP-465-100, NP-512-100, NP-454-100 и NP-453-100, соответственно, Синтол, Россия) и ICAM-1 (*rs281437*), ЭТ-1 (*rs1800541*), ИЛ-8 (*rs4073*) (#4351379, Thermo Fisher Scientific, США).

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения Statistica (8.0 для Win dows). С учетом малого размера выборки и проведенных тестов (критерии Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка, ящичная гистограмма) большинство показателей считали распределенными ненормально. Стати сти ческую достоверность различий между группами оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Корреля - ционный анализ проводили с помощью метода Спирмена. Для сравнения частоты аллелей и генотипов исследуемых признаков использовали таблицы сопряженности и критерий χ^2 с поправкой Йейтса при ожидаемых частотах более 10 и точный критерий Фишера при ожидаемых частотах менее 10. Расчет количественной оценки влияния непрерывных и дискретных факторов на бинарный параметр проводился с помощью логистического регрессионного анализа с расчетом отношения шансов (ОШ). Стати сти - чески значимыми считали результаты при $p<0,05$.

papers5_Layout 1 25.11.18 10:55 Page 32

ТАБЛИЦА 2. Сравнительная характеристика двух групп пациентов (n=46)

Показатель	1-я группа (n=10)	2-я группа (n=36)
Возраст, лет	48,9±13,4	51,3±11,1
Мужчины, n (%)	7 (70,0)	28 (77,8)
Степень фиброза (F), n (%)		
0	7 (70,0)	0
1	3 (30,0)	0
2	0	0
3	0	2 (5,6)
4	0	34 (94,4)
Плотность печени, кПа	4,5 [3,1;5,5]	60,5 [15,4;75,0]*
Индекс массы тела, кг/м^2	31,1±7,9	26,1±4,4
Употребление алкоголя (лет)	18,5±9,4	15,5±9,6
Число полож. ответов по тесту CAGE	3,2±0,7	3,5±0,5
Число полож. ответов по тесту AUDIT	20,8±5,7	22,6±4,0
Желтуха, n (%)	0	12 (34,3)
Диаметр воротной вены, мм	11,0 [11;12]	13,0 [12;14]*
Асцит, n %	0	26 (72,2)
Смерть, (n)%	0	3 (8,3)

Примечание: *p<0,01 между группами (U-критерий Манна-Уитни)

Результаты

В исследование были включены 46 пациентов с АБП (средний возраст 50,2±11,5 лет, 35 мужчин), злоупотребляющих алкоголем в течение в среднем 15,6±9,6 лет. Пациенты были распределены на группы с низкой (F0+F1) и высокой (F3+F4) степенью фиброза печени. Больных с F2 выявлено не было. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела и алкогольному анамнезу (табл. 2). У пациентов с более выраженным фиброзом печени отмечались желтуха и асцит, были выше уровни С-реактивного белка (СРБ), билирубина и ниже МНО, протромбиновый индекс, уровни альбумина и активность холинэстеразы (табл. 3)

Уровни цитокинов и маркеров эндотелиальной дисфункции. Концентрации ИЛ-6 и ИЛ-8 превышали референсные значений у пациентов обеих групп и во 2-й группе были достоверно выше, чем в 1-й группе. Выявлена прямая корреляция между содержанием ИЛ-6 и ИЛ-8 и плотностью печени, которую измеряли с помощью эластометрии. Концентрация ФНО- α была выше референсных значений у пациентов обеих групп, однако она достоверно не отличалась между группами и не коррелировала с плотностью печени (табл. 4).

Уровни VEGF-A и sICAM-1 в обеих группах превышали референсные значения. Концентрация sICAM у пациентов 2-й группы была достоверно выше, чем в 1-й группе, и прямо коррелировала с плотностью печени, в то время как достоверных отличий уровней VEGF-A между двумя группами не выявили. Уровень ЭТ-1 был повышен только у пациентов с выраженным фиброзом, однако его концентрация ассоциировалась с плотностью печени (табл. 4).

Генетические детерминанты иммуновоспалительных реакций и фиброгенеза. Аллельные варианты полиморфных локусов были определены у 43 из 46 пациентов, в том числе у всех 10 больных 1-й группы и 33 из 36 пациентов 2-й группы. Достоверной разницы в распределении генотипов и/или накоплении аллелей генов, кодирующих ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α, VEGF-A, ICAM-1, ЭТ-1, между двумя группами не выявлено (табл. 5). Ассоциация между аллельными вариантами полиморфных локусов генов ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α, ЭТ-1 и концентрацией маркеров также отсутствовала. В то же время как в 1-й, так и 2-й группе концентрация VEGF-A у пациентов с генотипом CA локуса *rs699947 2578C>A* была достоверно выше, чем у пациентов с генотипом AA (1-я группа: 2100,7 [1129,0-3346] и 316,0 [267,4-364,6] пг/мл, соответственно; p=0,04; 2-я группа: 1360,0 [747,4-1698,0] и 364,0 [267,4-412,6] пг/мл; p=0,01). У гомозигот по аллелю A концентрации VEGF-A в обеих группах были ниже, чем у гетерозигот. Кроме того, во 2-й группе генотип TT локуса ICAM-1 *rs281437 -451C>T* ассоциировался с более высоким уровнем sICAM-1 по сравнению таковым у больных с генотипом CC (1686,0 [1672-1700] и 987,2 [303-1726] пг/мл, соответственно; p=0,05) (табл. 5).

Обсуждение

Таким образом, у пациентов с АБП были повышены концентрации всех исследованных цитокинов и маркеров эндотелиальной дисфункции. Содержание ИЛ-6, ИЛ-8, sICAM-1 и ЭТ-1 зависело от стадии фиброза печени и в большей степени увеличивалось при тяжелом фиброзе (F3-4). В предыдущих исследованиях концентрации ИЛ-6 и ИЛ-8 увеличивались у пациентов с АБП, у которых отсутствовали клинические признаки заболевания [20], и/или нарастали по мере прогрессирования поражения печени [35]. В нашем исследовании также выявлена корреляция между содержанием ИЛ-6 и ИЛ-8 и плотностью печени. Провоспалительный цитокин ИЛ-8 ранее изучался у пациентов с различны-

ТАБЛИЦА 3. Лабораторные показатели у пациентов двух групп (n=46)

Показатель	1-я группа (n=10)	2-я группа (n=36)
Гемоглобин, г/л	145,0 [122,0;160,0]	110,0 [94,0;128,5]**
Лейкоциты, тыс/мкл	7,8 [7,2;8,7]	6,9 [5,2;8,7]
Тромбоциты, тыс/мкл	188,0 [134,0;334,0]	168,0 [139,0;253,0]
СОЭ, мм/ч	15,0 [12,0;35,0]	34,5 [10,0;49,0]
С-реактивный белок, мг/л	2,1 [2,0;2,1]	13,4 [9,4;46,0]*
АЛТ, Ед/л	31,2 [18,0;74,0]	30,4 [17,1;58,8]
АСТ, Ед/л	39,0 [22,5;58,1]	71,1 [39,6;152,5]
Гамма-ГТ, Ед/л	57,0 [39;105]	274,0 [104;409]**
Билирубин, мкмоль/л		
общий	11,2 [9,1;23,4]	51,0 [15,4;162,4]*
прямой	2,9 [1,8;8,3]	27,7 [6,0;88,4]*
Щелочная фосфатаза, Е/л	89,0 [50,5;372,5]	165,0 [112,3;203,0]
Общий белок, г/л	75,0 [57,9;77,1]	68,3 [58,4;75]
Альбумин, г/л	38,9 [38,4;40,0]	24,4 [22,2;32,3]**
Холестерин, ммоль/л	4,6 [3,1;5,0]	3,9 [2,9;4,9]
Холинэстераза, Ед/л	5,5 [4,1;6,1]	2,35 [1,9;3,5]*
Протромб. индекс, %	92,5 [77,0;100]	58,0 [38,5;77,5]*
МНО, МЕ/мл	1,1 [1,0;1,2]	1,6 [1,2;1,9]*
Креатинин, мкмоль/л	84,5 [77,0;107,0]	77,0 [60,0;103,0]
Мочевина, ммоль/л	5,8 [5,3;7,3]	4,2 [2,6;6,2]
Фолиевая кислота, нг/мл	4,9 [4,8;6,0]	4,3 [3,4;5,3]

Примечание: *p<0,05, **p<0,01 между группами (U-критерий Ман - на-Уитни)

papers5_Layout 1 25.11.18 10:55 Page 33

ТАБЛИЦА 4. Уровни медиаторов воспаления и маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов двух групп (n=46)

Показатели	Референсные значения	1-я группа (n=10)	2-я группа (n=36)	r (p<0,05)
ИЛ-6, пг/мл	0,5±0,2	2,4 [1,2;2,8]	13,0 [3,1;26,0]*	0,60
ИЛ-8, пг/мл	0,4±0,3	1,6 [0,0;5,9]	30,7 [12,4;80,5]*	0,77
ФНО-α, пг/мл	0,10±0,06	0,22 [0,22;0,24]	0,27 [0,22;0,29]	-
VEGF-A, пг/мл	273,6±38,0	746,8 [354,2;1827,2]	996,4 [428,6;1572,4]	-
sICAM-1, нг/мл	311±27	469 [288;645]	1120 [621;1569]*	0,58
ЭТ-1, фмоль/мл	1,2±0,2	0,0 [0;0,2]	1,5 [0,5;2,8]*	0,56

Примечание: *p<0,05 между двумя группами (U-критерий Манн-Уитни). r – коэф. корреляции Спирмана с плотностью печени (p<0,05)

ми заболеваниями печени, в частности при алкогольном гепатите наблюдалось значительное повышение его уровня, а при циррозе печени – умеренное повышение [23,36]. В другом исследовании у 90 пациентов, злоупотребляющих алкоголем, концентрация ИЛ-8 была выше, чем у здоровых добровольцев (n=15), причем повышение содержания цитокина не зависело от тяжести поражения печени [35]. В нашем исследовании значительное повышение уровня ИЛ-8 наблюдалось только у пациентов с выраженным фиброзом печени.

Повышение уровня ФНО-α в сыворотке ранее было описано у пациентов с АБП [38]. ФНО- α вызывает активацию различных цитокинов, способствуя прогрессированию фиброза печени, а концентрация его при циррозе печени, в том числе компенсированном и декомпенсированном, выше, чем у здоровых людей [20]. При острой декомпенсации печеночной функции отмечалась обратная корреляция содержания ФНО-α с тяжестью заболевания печени [38]. Наши результаты частично согласуются с данными литературы. У пациентов с АБП мы выявили повышение уровня ФНО- α по сравнению с референсными значениями, однако при прогрессировании фиброза печени достоверного увеличения концентрации цитокина не отмечено.

Маркеры эндотелиальной дисфункции у пациентов с заболеваниями печени изучены в меньшей степени, чем цитокины. Концентрация их в сыворотке повышалась при длительном употреблении алкоголя [39], остром алкогольном гепатите и циррозе печени [40]. В нашем исследовании значительное увеличение содержания sICAM-1 наблюдалось только у больных с тяжелым фиброзом печени (F3-4).

Повышение уровня VEGF-A отмечено при злоупотреблении алкоголем и различных стадиях заболевания печени [41,42]. Наши результаты согласуются с данными литературы, свидетельствующими о том, что концентрация VEGF-A не зависит от стадии фиброза печени.

Содержание ЭТ-1 также повышалось у пациентов с АБП и коррелировало с прогрессированием фиброза и портальной гипертензией [43]. В нашем исследовании повышение уровней ЭТ-1 отмечалось при тяжелом фиброзе печени и коррелировало с плотностью печени. Прямая корреляция маркеров воспаления (ИЛ-6, ИЛ-8)

ТАБЛИЦА 5. Генетические детерминанты иммуновоспалительных реакций и фиброгенеза

Генотипы	1-я группа (n=10)		2-я группа (n=33)	
	n (%)	Уровень маркера	n (%)	Уровень маркера
ИЛ-6				
rs1800795 C174G				
CG	10 (100)	2,6 [2,1-2,8]	20 (64,5)	11,2 [3,4-26,0]
CC	0	-	7 (22,6)	11,6 [2,4-34,4]
GG	0	-	4 (12,9)	8,0 [1,9-13,6]
C	10 (50,0)	2,6 [2,1-2,8]	34 (54,8)	11,5 [2,7-26,0]
G	10 (50,0)	2,6 [2,1-2,8]	28 (45,2)	9,8 [2,0-14,6]
ИЛ-8				
rs4073 -352A/T				
AT	8 (80)	4,4 [1,5-7,5]	18 (56,3)	39,4 [5,3-69,1]
TT	2 (20)	0,0	9 (28,1)	20,7 [12,4-228,8]
AA	0	-	5 (15,6)	14,1 [8,8-294,1]
T	12 (60,0)	4,4 [1,5-7,5]	36 (56,0)	28,5 [8,9-161,3]
A	8 (40,0)	4,4 [1,5-7,5]	28 (43,7)	23,4 [8,1-175,3]
ФНО-α				
rs1800629 4682G/A				
GA	3 (20,0)	0,21 [0,19-0,23]	6 (18,8)	0,29 [0,2-0,38]
GG	6 (60,0)	0,22 [0,21-0,23]	26 (81,2)	0,26 [0,21-0,29]
AA	1 (20,0)	0,0	0	-
G	15 (83,3)	0,22 [0,20-0,23]	58 (90,6)	0,25 [0,20-0,31]
A	5 (16,7)	0,21 [0,19-0,23]	6 (9,4)	0,29 [0,20-0,38]
VEGF-A				
rs699947 C2578A				
CA	6 (60,0)	2100,7 [1129,0-3346,0]*	15 (46,9)	1360,0 [747,4-1698,0]*
AA	4 (40,0)	316,0 [267,4-364,6]*	8 (25,0)	364,0 [267,4-412,6]*
CC	0	-	9 (28,1)	914,2 [429,3-1426,8]
C	6 (30,0)	2100,7 [1129,0-3346,0]	33 (51,6)	1118,1 [667,2-1611,2]
A	14 (70,0)	1461,5 [967,6-2649,2]	31 (48,4)	960,5 [747,1-1488,0]
ICAM-1				
rs281437 -451C>T				
CT	4 (40,0)	428,7 [212,0-645,0]	10 (31,3)	1242,7 [621,0-1569,0]
CC	6 (60,0)	408, 7 [288,0-521,0]	20 (62,5)	987,2 [560,0-1544,0]*
TT	0	-	2 (6,2)	1686,0 [1672,0-1700,0]*
C	16 (80,0)	412,4 [244,0-361,2]	50 (78,1)	1087,2 [560,0-1544,0]
T	4 (20,0)	428,7 [212,0-645,0]	14 (21,9)	1287,4 [961,5-1664,1]
ЭТ-1				
rs1800541 -1644T>G				
TG	6 (60,0)	0,4 [0,0-1,1]	9 (28,1)	1,9 [0,7-2,8]
TT	4 (40,0)	0,1 [0,0-0,2]	23 (71,9)	1,5 [0,0-2,7]
GG	0	-	0	-
G	6 (30,0)	0,36 [0,0-1,1]	9 (28,1)	1,9 [0,7-2,8]
T	14 (70,0)	0,16 [0,0-0,9]	55 (71,9)	1,5 [0,4-2,7]

Примечание: *p<0,05 внутри группы. Уровни ИЛ-6, ИЛ-6, ФНО- α и VEGF-A приведены в пг/мл, sICAM-1 – в нг/мл, ЭТ-1 – в фмоль/мл

papers5_Layout 1 25.11.18 10:55 Page 34

и эндотелиальной дисфункции (sICAM-1, ЭТ-1) с плотностью печени, выявленная в нашем исследовании, соответствует данным других авторов [20,36,40,43].

В литературе описана ассоциация аллеля Т локуса *rs281437 -451C>T* гена ICAM-1 с тяжестью фиброза и прогрессированием фиброза печени у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С [24,44,45]. В нашем исследовании генотип ТТ ассоциировался с более высокими уровнями sICAM-1 в группе пациентов с АБП и выраженным фиброзом печени. Однако частота аллелей и генотипов не отличалась между двумя группами пациентов. Локус *rs699947 2578C>A* гена VEGF-A ранее изучали у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, болезнями почек и кожи. Были выявлены ассоциации экспрессии локуса с более высокими уровнями VEGF-A [46-48]. В нашем исследовании генотип СА ассоциировался с более высоким уровнем VEGF-A по сравнению с таковым при генотипе АА у пациентов как с выраженным, так и незначительным фиброзом печени. При этом у гомозигот по аллелю А концентрации VEGF-A в обеих группах были ниже, чем у гетерозигот.

Локус *rs1800795 174C>G* гена ИЛ-6 изучали у пациентов с неалкогольными заболеваниями печени и АБП. Ассоциации между аллелем С и генотипами по аллелю С с риском развития неалкогольной жировой болезни печени наблюдали у пациентов в российской и других популяциях [49,50], а также на фоне носительства вируса гепатита С [14], в то время как с АБП в разных исследованиях связей не обнаружено [51,52]. В нашем исследовании не было выявлено достоверной разницы уровней ИЛ-6 у носителей различных генотипов и аллелей, а частота их была сопоставимой у пациентов с низкой и высокой степенью фиброза печени.

Локус *rs4073 -352A/T* гена ИЛ-8 у пациентов с заболеваниями печени ранее не изучался. В нашем исследовании достоверных ассоциаций вариантов аллелей и генотипов с уровнем ИЛ-8 и их различий по частоте между двумя группами обнаружено не было.

Установлено, что гомозиготность по аллелю G локуса *rs1800629* гена ФНО-α и и однонуклеотидная последовательность *4682 G/A* у пациентов с вирусным гепатитом и циррозом печени ассоциируется с повышенными уровнями ФНО- α и тяжестью заболевания [53-55]. По нашим данным, у пациентов с АБП ассоциаций с уровнем ФНО- α и различий по частоте аллелей и генотипов между пациентами с легким и выраженным фиброзом печени не выявлено.

У пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и сахарным диабетом полиморфизм гена ЭТ-1 *rs1800541 -1644T>G* ассоциировался с риском развития и тяжестью заболевания [56,57]. В нашем исследовании связи полиморфизма *rs1800541 -1644T>G* с уровнем ЭТ-1 выявлено не было, а частота генотипов и аллелей не отличалась у пациентов с различной выраженностью фиброза печени.

Заключение

У пациентов с АБП отмечено повышение уровней маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции, особенно при наличии выраженного фиброза печени. Выявлена прямая корреляционная связь уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-6 и ИЛ-8) и маркеров эндотелиальной дисфункции (ЭТ-1, sICAM-1) с выраженностью фиброза печени. Носительство генотипа СА локуса *rs699947 C2578A* гена VEGF-A ассоциировалось с высоким уровнем VEGF-A в крови у пациентов с АБП, а генотип ТТ локуса *rs281437 -451C/T* гена ICAM-1 у пациентов с выраженным фиброзом печени сопровождался повышением уровней sICAM-1.

Конфликт интересов: нет.

1. Rehm J, Taylor B, Mohapatra S, Irving H, et al. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. Send to Drug Alcohol Rev. 2010; 29(4):437-45.
2. Rey JW, Noetel A, Hardt A et al. Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor γ2 in patients with fatty liver diseases. World J Gastroenterol 2010;16(46):5830–37.
3. Панченко Л.Ф., Теребилина Н.Н., Пирожков С.В. и др. Иммуноклеточные маркеры фиброза у больных с алкогольными заболеваниями печени. Наркология 2016;6:54-61. [Panchenko LF, Terebilina NN, Pirozhkov SV et al. Immune cell markers of fibrosis in patients with alcoholic liver diseases. Nar ko - logiya 2016;6:54-61 (in Russ.)].
4. Nicolaoua C, Chatzipanagiotoua S, Tzivosa D. Serum cytokine concentrations in alcohol-dependent individuals without liver disease. Alcohol 2004;32:243–7.
5. Циммерман Я.С. Фиброз печени: патогенез, методы диагностики, перспективы лечения. Клин фармакол тер 2017;26(1):54-8. [Tsimmerman YaS. Liver fibrosis: pathogenesis, diagnostic methods, treatment prospects. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2017;26(1):54-8 (in Russ.)].
6. Губергриц Н.Б. Фиброз печени. Основы практической гепатологии 2015:29–320. [Gubergrits NB. Liver fibrosis. Osnovy prakticheskoj gepatologii 2015:29–320 (in Russ.)].
7. Bosch J, Abraldes JG, Fernández M, García-Pagán JC. Hepatic endothelial dysfunction and abnormal angiogenesis: New targets in the treatment of portal hypertension. J Hepatol 2010;53:558-67.
8. Alam I, Bass NM, Bacchetti P, et al. Hepatic tissue endothelin-1 levels in chronic liver disease correlate with disease severity and ascites. Am J Gastroenterol 2000;95(1):199-203.
9. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor and its receptor system: physiological functions in angiogenesis and pathological roles in various diseases. J Biochem. 2013;153(1):13–9.
10. Vadlamani L, Iyengar S. Tumor necrosis factor α polymorphism in heart failure/cardiomyopathy. Congestive Heart failure 2004;10(6):289–92.
11. Tiret L, Mallet C, Poirier O. et al. Lack of association between polymorphisms of eight candidate genes and idiopathic dilated cardiomyopathy: the CARDIGENE study. J Am Coll Cardiol 2000;35:29–35.
12. Pastor IL. -238 G>A polymorphism of tumor necrosis factor alpha gene (TNFA) is associated with alcoholic liver cirrhosis in alcoholic Spanish men. Alcohol Clin Exp Res 2005;29(11):1928–31.
13. Giannitrapani L, Soresi M, Balasus D. et al. Genetic association of interleukin-6 polymorphism (-174 G/C) with chronic liver diseases and hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol 2013;19(16):2449-55.
14. Marcos M, Pastor I, González-Sarmiento R, Laso FJ. Common polymorphisms in interleukin genes (IL4, IL6, IL8 and IL12) are not associated with alcoholic liver disease or alcoholism in Spanish men. Cytokine 2009;45:158-61.
15. Nurdjanah S, Sadewa AH, Hakimi M. The role of vascular endothelial growth factor –634 G/C and its soluble receptor on chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. Arab J Gastroenterol 2016;17(2):61-6.
16. Marcos M, Gor'mez-Munuera MJ, Pastor I, et al. Tumor necrosis factor polymorphisms and alcoholic liver disease: A HuGE review and meta-analysis. Am J Epidemiol 2009;170:948–56.
17. Giannitrapani L, Soresi M, Giacalone A. et al. IL-6 -174G/C polymorphism and IL-6 serum levels in patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. OMICS 2011;15:183-6.
18. Bowcock AM, Kidd JR, Lathrop GM et al. The human "interferon-beta 2/hepatocyte stimulating factor/interleukin-6" gene: DNA polymorphism studies and localization to chromosome 7p21. Genomics 1988;3:8-16.
19. Fishman D, Faulds G, Jeffery R, et al. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. J Clin Invest 1998;102:1369-76.
20. Nagy LE. The role of innate immunity in alcoholic liver disease. Alcohol Res 2015;37(2):237–50.
21. Borekci G, Karakas Celik S, Kandemir O. Investigation of IL-1 beta, IL-1 receptor antagonist and IL-8 gene polymorphisms in patients with chronic hepatitis B and C. Mikrobiol Bul 2014;48(2):271-82.
22. Swiatkowska-Stodulska R, Bakowska A, Drobi ńska-Jurowiecka A. Interleukin-8 in the blood serum of patients with alcoholic liver disease. Med Sci Monit 2006; 12(5):215-20.
23. Kawaratani H, Tsujimoto T, Douhara A. et al. The effect of inflammatory cytokines in alcoholic liver disease. Med Inflamm 2013;3:495156.
24. Lawson Ch, Wolf S. ICAM-1 signaling in endothelial cells. Pharm Reports 2009;61:22–32.

papers5_Layout 1 25.11.18 10:55 Page 35

25. Rizk N M, Derbala MF. Genetic polymorphisms of ICAM 1 and IL28 as predictors of liver fibrosis severity and viral clearance in hepatitis C genotype 4. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2013;37(3):262–8.
26. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S. et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. Nature 1988;332:411–5.
27. Ahmed M, Rghigh A. Polymorphism in endothelin-1 gene: an overview. Curr Clin Pharmacol 2016;11(3):191-210.
28. Vincenti V, Cassano C, Rocchi M, Persico G. Assignment of the vascular endothelial growth factor gene to human chromosome 6p21.3. Circulation 1996;93:1493-5.
29. Bagyura Z, Kiss L, Hirschberg K. Association between VEGF gene polymorphisms and in-stent restenosis after coronary intervention treated with bare metal stent. Disease Markers 2017:1-7.
30. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor and its receptor system: physiological functions in angiogenesis and pathological roles in various diseases. J Biochem 2013;153(1):13–9.
31. Гармаш И.В. Алкогольная болезнь печени. В кн. Моисеев В.С. Алкогольная болезнь. Поражение внутренних органов. М., ГЭОТАР-Медиа; 104-15 [Garmash IV. Alcoholic liver disease In: Moiseev VS. Alkogol'naya bolezn'. Porazhenie vnutrennih organov. M., GEHOTAR-Media; 104-115 (in Russ)].
32. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. J Hepatol 2012;57:399–420.
33. Ledinghen V, Vergniol J. Transient elastography (FibroScan). Gastroenterol Clin Bio 2008;32:58-67.
34. Pavlov CS., Casazza G, Nikolova D. et al. Transient elastography for diagnosis of stages of hepatic fibrosis and cirrhosis in people with alcoholic liver disease. Cochrane Database Syst Rev 2015.
35. Балашова А.А., Аришева О.С., Гармаш И.В и др. Цитокины и алкогольная болезнь печени. Клин фармакол тер 2017;26(1):41-6 [Balashova AA, Arisheva OS, Garmash IV et al. Cytokines and alcoholic liver disease. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2017;26(1):41-6 (in Russ.)].
36. Acosta-Rodriguez EV, Napolitani G, Lanzavecchia A, et al. Interleukins β and 6 but not transforming growth factor-β are essential for the differentiation of interleukin 17-producing human T helper cells. Nature Immunol 2007;8(9): 942–9.
37. McClain CJ, Barve S, Barve S et al. Tumor necrosis factor and alcoholic liver disease. Alcohol Clin Exp Res 1998;22(5):248-52.
38. Dirchwolf M, Podhorzer A, Marino M. Immune dysfunction in cirrhosis: Distinct cytokines phenotypes according to cirrhosis severity. Cytokine 2016;77:14-25.
39. Sacanella E, Estruch R. The effect of alcohol consumption on endothelial adhesion molecule expression. Addict Biol 2003;8(4):371-8.
40. Mándi Y, Nagy I, Krenács L. Relevance of ICAM-1 to alcoholic liver cirrhosis. Pathobiology 1996;64(1):46-52.
41. Bosisio D, Salvi V, Gagliostro V, Sozzani S. Angiogenic and antiangiogenic chemokines. Chem Immunol Allergy 2014;99:89–104.
42. Rosmorduc O, Housset C. Hypoxia: a link between fibrogenesis, angiogenesis, and carcinogenesis in liver disease. Semin Liver Dis 2010;30:258–70.
43. Alam I, Bass NM, Bacchetti P, et al. Hepatic tissue endothelin-1 levels in chronic liver disease correlate with disease severity and ascites. Am J Gastroenterol 2000;95(1):199-203.
44. Ohlinger W, Dinges HP, Zatloukal K. Immunohistochemical detection of tumor necrosis factor-alpha, other cytokines and adhesion molecules in human livers with alcoholic hepatitis. Virchows Arch Pathol Anat Histopathol 1993;423:169-76.
45. Дудина К.Р., Царук К.А., Шутько С.А. и др. Ассоциация полиморфизма гена ICAM-1 с прогрессирующим течением гепатита С. Лечащий врач 2013. https://www.lvrach.ru/2014/12/15436125/ [Dudina KR, Caruk K A, Shut'ko SA et al. Association of the polymorphism of the gene ICAM-1 with a progressive course of hepatitis C. Lechashchij vrach 2013. https://www.lvrach.ru/2014/12/15436125 (In Russ.)].
46. Giordano FJ, Gerber HP, Williams SP. et al. A cardiac myocyte vascular endothelial growth factor paracrine pathway is required to maintain cardiac function. Proc Natl Acad Sci U S A 2001;98(10):5780-5.
47. Lambrechts D, Storkebaum E, Morimoto M et al. VEGF is a modifier of amyotrophic lateral sclerosis in mice and humans and protects motoneurons against ischemic death. Nat Genet 2003;34(4):383-94.
48. Shahbazi M, Fryer AA, Pravica V, et al. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms are associated with acute renal allograft rejection. J Am Soc Nephrol 2002;13(1):260-4
49. Kurbatova, IV, Topchieva LV, Dudanova OP. Caspase 3, 6, 8, and 9 gene expression in peripheral blood leukocytes and plasma concentrations of IL-6 and TNF-α in carriers of different polymorphic marker -174G>C genotypes of IL6 gene associated with the risk of nonalcoholic steatohepatitis. Bull Exper Biol Med 2017;162(3):370–4.
50. Cengiz M, Yasar D, Ergun M, et al. The role of interleukin-6 and interleukin-8 gene polymorphisms in non-alcoholic steatohepatitis. Hepat Mon 2014;14: e24635.
51. Motawi T, Shaker OG, Hussein RM, Houssen M. Polymorphisms of α1-antitrypsin and interleukin-6 genes and the progression of hepatic cirrhosis in patients with a hepatitis C virus infection. Balkan J Med Genet 2016;19(2):35–44.
52. Reichert S, Schlitt A, Benten AC, et al. Data on IL-6 c.-174 G>C genotype and allele frequencies in patients with coronary heart disease in dependence of cardiovascular outcome. Data Brief 2016;8:1295–9.
53. Булатова И.А., Щекотова А.П, Щекотов В.В. и др. Роль фактора некроза опухоли альфа и полиморфизма гена TNFA в локусе G4682A в прогрессировании хронического гепатита С. Вектор-Бест 2015;3(77):5-10 [Bulatova IA, Shchyokotova AP, Shshyokotov VV, et al. The role of tumor necrosis factor alpha and TNFA gene polymorphism in the G4682A locus in the progression of chronic hepatitis C. Vektor-Best 2015;3(77):5-10 (In Russ.)].
54. Ion DA, Radulescu M, Aram ă V et al. Inflammatory patterns in patients with chronic hepatitis C. BMC Infect Dise 2013;13(1):032.
55. Булатова И.А., Щёкотова А.П., Долгих О.В. и др. Диагностическое значение фактора некроза опухоли-альфа и полиморфизма его гена (G4682A) в прогрессировании цирроза печени. Пермский медицинский журнал 2016:50-54 [Bulatova IA, Shchyokotova AP, Shshyokotov VV et al. The diagnostic value of tumor necrosis factor-alpha and its gene polymorphism (G4682A) in the progression of liver cirrhosis. Permskij medicinskij zhurnal 2016:50-54 (In Russ.)].
56. Abman SH. Role of endothelin receptor antagonists in the treatment of pulmonary arterial hypertension. Annu Rev Med 2009;60:13–23.
57. Zhu G, Carlsen K, Carlsen KH et al. Polymorphisms in the endothelin-1 (EDN1) are associated with asthma in two populations. Genes Immun 2008;9(1):23-9.

Immune-inflammatory and genetic factors in the development of alcoholic liver fibrosis

A.S. Ivanov[1], I.V. Garmasch[1], O.S. Arisheva[1], N.N. Terebilina[2], V.Yu. Baronets[2], D.I. Pereguda[1], Zh.D. Kobalava[1]

[1] Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

[2] Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Aim. To evaluate the role of immune-inflammatory and genetic factors in the development of liver fibrosis in patients with alcohol liver disease (ALD).

Material and methods. Forty-six patients with ALD (35 males, mean age 50.2±11.5 years) were enrolled in our study and were distributed into two groups depending on the stage of liver fibrosis, that was determined by transient elastometry (F0+1, n=10; F3+4, n=36). We measured serum interleukin (IL)-6, IL-8, tumor necrosis factor (TNF)-α, VEGF-A, sICAM-1, ET-1 levels and gene polymorphism of TNF-α (*rs1800629*), IL-6 (*rs1800795*), VEGF-A (*rs699947*), ICAM1 (*rs281437*), ET-1 (*rs1800541*), IL-8 (*rs4073*).

Results. Serum IL-6, IL-8, TNF-α, VEGF-A, sICAM-1 levels in patients with ALD were higher than the reference values. Serum IL-6, IL-8, sICAM-1 and ET-1 levels depended on the degree of alcoholic liver fibrosis. Degree of liver fibrosis significantly correlated with IL-6 (r = 0.60), IL-8 (r = 0.77), sICAM-1 (r = 0.58) and ET-1 (r = 0.56). There were no significant differences in the TNF-α and VEGF-A levels between the two groups. Different alleles and genotypes of the studied genes occurred with similar frequency in the two groups. In both groups, VEGF-A level in patients with genotypes CA of the *rs699947 C2578A* gene was higher than in patients with genotype AA (p = 0.04 and p = 0.01). In advanced fibrosis, genotype TT of the *rs281437 -451CT* gene was associated with a higher sICAM-1 compared with genotype CC (p=0.05)

Conclusion. Patients with ALD presented with increased levels of pro-inflammatory cytokines (IL-6, IL-8) and molecules of endothelial dysfunction (ET1, sICAM-1). Genotype CA of the *rs699947* gene was associated with a higher serum VEGF-A level in patients with ALD, while sICAM-1 level was increased in patients with genotype TT of the *rs281437* gene and severe liver fibrosis.

Keywords. *Liver fibrosis, alcoholic liver disease, cytokines, endothelial dysfunction, genetic polymorphism.*

Correspondence to: A. Ivanov, MD. Department of Internal Diseases, Peoples' Friendship University of Russia. Vavilova, 61, Moscow, 117292, Russia. aleks_iv90@mail.ru

Conflict of interest: none declared.

To cite: Ivanov AS, Garmasch IV, Arisheva OS, et al. Immune-inflammatory and genetic factors in the development of alcoholic liver fibrosis. Clin Pharmacol Ther 2018;27(5):30-35. DOI 10.32756/0869-5490-2018-5-30-35.

Современные подходы к медикаментозной терапии остеоартрита

Е.С. Филатова, Е.Ф. Туровская, Л.И. Алексеева

ФГБНУ НИИР им В.А. Насоновой, Москва, Россия

Для корреспонденции: Е.С. Филатова. Научный сотрудник лаборатории патофизиологии боли и полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний ФГБНУ НИИР им В.А. Насоновой, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А. es-filatova@mail.ru

Для цитирования: Филатова Е.С., Туровская Е.Ф., Алексеева Л.И. Современные подходы к медикаментозной терапии остеоартрита. Клин фармакол тер 2018;27(5):36-40. DOI 10.32756/0869-5490-2018-5-36-40.

Признаки центральной сенситизации определяются у трети пациентов с остеоартритом (ОА), что обосновывает назначение не только нестероидных противовоспалительных средств (НПВП), но и препаратов центрального действия.

Цель. Оценка эффективности антиконвульсанта прегабалина в комбинации с ацеклофенаком в лечении хронического болевого синдрома у больных ОА коленных суставов.

Материал и методы. В исследование были включены 60 женщин с ОА коленных суставов с признаками нейропатической боли, которую оценивали с помощью опросников DN4 и Pain DETECT. Пациентки были рандомизированы на две группы по 30 человек и в течение 42 дней получали комбинированную терапию ацеклофенаком в дозе 100 мг два раза в сутки и прегабалином в дозе 75 мг два раза в сутки в течение 14 дней и 150 мг два раза в сутки в течение следующих 28 дней или монотерапию ацеклофенаком в дозе 100 мг два раза в сутки. Для оценки эффективности лечения применяли индекс WOMAC, визуальную аналоговую шкалу (ВАШ), опросники HADS (эмоционально-аффективная сфера) и EQ-5D (качество жизни).

Результаты. Комбинированная терапия нестероидным противовоспалительным препаратом и прегабалином вызывала более выраженное уменьшение интенсивности боли по ВАШ, функциональных нарушений по WOMAC и нейропатических дескрипторов, чем монотерапия НПВП.

Заключение. У пациентов с ОА коленных суставов необходимо оценивать наличие выраженной центральной сенситизации, которая служит основанием для лечения хронического болевого синдрома с использованием НПВП в комбинации с прегабалином.

Ключевые слова. *Остеоартрит коленных суставов, центральная сенситизация, НПВП, антиконвульсант.*

Повышение качества жизни пациента, страдающего хроническим заболеванием, является одной из основных задач, стоящих перед врачом. Всемирная организация здравоохранения провела исследование, целью которого была оценка состояния здоровья населения земного шара. В исследовании, продолжавшемся 23 года, приняли участие 188 стран и были проанализированы 301 заболевание и 3227 их осложнений. Согласно полученным данным в России лидирующими причинами снижения качества жизни являются боль в нижней части спины, боль в шейном отделе позвоночника и остеоартрит (ОА) [1].

ОА – неоднородная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходами, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околосуставных мышц [2]. Основное проявление остеоартрита – хроническая боль, которая вызывает снижение качества жизни и функциональной активности пациентов.

Препаратами выбора для лечения ОА являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), однако 27-61% пациентов, несмотря на лечение, продолжают испытывать хроническую боль [3]. НПВП оказывают периферическое противовоспалительное действие, направленное на источник боли, и вызывают уменьшение афферентного болевого потока, однако в ряде случаев этого оказывается недостаточным для ее купирования. В связи этим пациентам, у которых хроническая боль сопровождается нейропатическими дескрипторами, такими как онемение, жжение, покалывание, ползание мурашек, аллодиния и т.д., рекомендуют назначение препаратов центрального действия из группы антиконвульсантов [4].

Целью исследования была оценка эффективности антиконвульсанта прегабалина в комбинации с ацеклофенаком в лечении хронического болевого синдрома у больных ОА коленных суставов.

papers5_Layout 1 25.11.18 10:55 Page 37

Материал и методы

Рандомизированное открытое клиническое исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол его был одобрен на заседании этического комитета института ФГБНУ НИИР им В.А. Насоновой. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения: женщины в возрасте от 45 до 65 лет с первичным ОА коленных суставов, установленным согласно критериям Американской ревматологической ассоциации 1991 г. [17], наличие нейропатической боли, которую оценивали с помощью опросника DN4 (>4). Критерии исключения: сопутствующие заболевания, сопровождающиеся хроническим болевым синдромом, не связанным с ОА (корешковый синдром, диабетическая или алкогольная полинейропатия и др.; психические заболевания, затрудняющие адекватную оценку болевого синдрома, эмоционального состояния и заполнение опросников; противопоказания к назначению прегабалина; хондропротективная терапия в течение по крайней мере 3 мес до начала исследования.

После скрининга и подписания информированного согласия пациенток рандомизировали на две группы и в течение 42 дней проводили комбинированную терапию ацеклофенаком в дозе 100 мг два раза в сутки в сочетании с прегабалином (Прегабалин-Рихтер®, Гедеон Рихтер) в дозе 75 мг два раза в сутки в течение 14 дней и 150 мг два раза в сутки в течение следующих 28 дней или монотерапию ацеклофенаком (Аэртал®, Гедеон Рихтер) в дозе 100 мг два раза в сутки. Рандомизация производилась на основании порядкового номера: пациентки с нечетными порядковыми номерами (1, 3 ...) составили 1-ю группу, а с четными (2, 4 ...) – 2-ю группу.

Исследование состояло из трех визитов. Во время первого визита (исходного) проводили клинико-неврологическое обследование, определяли функциональный индекс WOMAC, оценивали интенсивность боли в покое и при движении по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), наличие нейропатической боли (опросники DN4 и Pain DETECT), эмоционально-аффективную сферу (опросник HADS) и качество жизни (опросник EQ-5D). Во время второго визита на 14-й день определяли функциональный индекс WOMAC и интенсивность боли при движении. Во время третьего визита на 42-й день повторяли все исследования, предусмотренные для первого визита.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью компьютерной программы Statistica-10.0. Для описания количественных переменных использованы методы описательной статистики с вычислением средних величин. При нормальном распределении данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD), данные, не имеющие нормального распределения, – в виде медианы. Для проверки статистических гипотез применялись параметрические и непараметрические критерии Фишера, χ^2, t-тест Стьюдента, Манна-Уитни.

Результаты

Характеристика пациенток. В исследование были включены 60 женщин в возрасте в среднем 59,8±4,5 года с ОА коленных суставов, которых рандомизировали на две группы по 30 человек. При неврологическом обследовании пациенток не было выявлено признаков органического поражения как периферической соматосенсорной нервной системы, так и центральных ее отделов, которое могло бы быть причиной нейропатической боли. Однако при неврологическом осмотре у пациенток выявили чувствительные нарушения (аллодинию, гипестезию и гиперестезию) не только в области пораженных коленных суставов, но и в области голеней, а в ряде случаев и бедер. Аллодиния и гипестезия в области коленных суставов, бедер и голеней отмечались у 16 (26,7%), 2 (3,4%) и 7 (11,7%) из 60 пациенток, соответственно, гиперестезия – у 8 (13,4%), 1 (1,7%) и 13 (21,7%). Чувствительные нарушения отсутствовали только у 8 (13,4%) пациенток, включенных в исследование; различий между группами не было. Перечисленные чувствительные нарушения были анатомически нелогичными (топически не соответствовали какому-либо поражению нервной системы), а также локализовались вне пораженного сустав, что является характерным клиническим признаком центральной сенситизации.

ТАБЛИЦА 1. Характеристика двух групп пациентов

Показатель	1-я группа	2-я группа	p
Возраст, лет	60,2±4,3	59,4±4,7	0,48
Рост, см	161,1±5,6	160,7±5,9	0,69
Масса тела, кг	89,2±13,7	83,7±13,6	0,25
Индекс массы тела, кг/м^2	38,9±18,0	36,9±18,5	0,27
Длительность ОА, лет	12,9±4,9	9,7±6,7	0,02
R-стадия по Келлгрену-Лоуренсу			
II	19	23	0,13
III	11	7	0,06
WOMAC	1385,30±365,83	1206,04±358,72	0,06
боль	277,50±86,02	236,35±79,78	0,11
скованность	107,57±36,99	92,34±41,97	0,15
функциональная недостаточность	1000,27±263,86	874,90±261,56	0,05
Боль по ВАШ, мм			
при движениях	61,60±14,91	56,07±22,58	0,43
в покое	58,70±15,50	62,80±19,80	0,11
DN4	5,97±1,24	5,35±0,93	0,04
Pain DETECT	17,93±3,87	15,03±5,26	0,02
HADS-T	9,93±4,21	10,0±2,71	0,89
HADS-D	7,80±3,88	8,17±2,30	0,66
EQ-5D	0,29±0,31	0,26±0,30	0,71
ВАШ EQ-5D, мм	45,50±14,34	43,82±15,06	0,81

У всех пациенток наблюдалась умеренная или выраженная боль в коленных суставах при движениях и в покое, интенсивность которой была сопоставимой в двух группах. Индексы WOMAC и показатели нейропатической боли (DN4, Pain DETECT) были достоверно выше у больных 1-й группы, получавших комбинированную терапию (табл. 1). Выявленные различия могли объясняться большей длительностью заболевания, которая является предиктором возникновения нейропатического компонента боли и худшей функциональной активности пациенток.

Клиническая эффективность. В обеих группах через 14 дней было выявлено достоверное улучшение функциональной активности, которую оценивали с помощью индекса WOMAC (табл. 2). При продолжении комбинированной терапии ацеклофенаком и прегабалином наблюдалось дальнейшее снижение этого индекса (p=0,01 по сравнению со вторым визитом), в то время как при монотерапии ацеклофенаком он суще-

papers5_Layout 1 25.11.18 10:55 Page 38

ТАБЛИЦА 2. Эффективность лечения у пациентов двух групп

	1-я группа			2-я группа		
	0	14 дней	42 дня	0	14 дней	42 дня
Индекс боли при движениях по ВАШ, мм	61,6±14,9	45,3±16,1*	36,2±18,1**	56,1±22,6	44,9±18,7*	42,0±24,0
Индекс функциональной активности WOMAC	1385,3±365,8	1034,7±402,3*	886,6±456,3**	1206,0±358,7	1016,5±428,5*	976,6±408,0

Примечание: *p<0,05 между 1 и 2 визитом, **p<0,05 между 2 и 3 визитом

ственно не изменился (p=0,49). Через 42 дня значение индекса WOMAC у больных двух групп снизилось на 35% и 19% по сравнению с исходным, соответственно.

Интенсивность боли при движениях в 1-й группе достоверно снизилась через 14 дней и еще в большей степени через 42 дня (различия были достоверными как между первым и вторым, так и вторым и третьим визитами; p=0,04) (табл. 2). Во 2-й группе интенсивность боли при ВАШ при движении также снизилась через 14 дней (p=0,031), однако в последующем не изменилась. Наличие статистически значимых изменений индекса WOMAC и выраженности боли при движении на протяжении всей терапии свидетельствует о большей эффективности ацеклофенака в комбинации с прегабалином по сравнению с монотерапией ацеклофенаком.

Качественные характеристики боли в двух группах до и после лечения оценивали с помощью опросника DN4. В 1-й группе после лечения было выявлено статистически достоверное (p<0,005) уменьшение частоты жжения (с 86,7% до 33,4%), прострелов как ударом тока (с 90,0% до 40,0%), ползания мурашек (с 86,7% до 50,0%), покалывания (с 83,4% до 43,4%), онемения (с 90,0% до 56,7%), пониженной чувствительности к покалыванию (с 60,0% до 23,4%), пониженной чувствительности к прикосновению (с 16,7% до 10,0%), аллодинии (с 16,7% до 6,7%), в то время как во 2-й достоверно уменьшилась только частота зуда (с 16,7% до 3,4%) и болезненного ощущения холода (с 56,7% до 23,4%).

Через 42 дня у пациентов обеих групп было выявлено достоверное снижение баллов по опросникам DN4 и Pain DETECT (рис. 1). Более выраженная положительная динамика нейропатической боли отмечалась у пациентов 1-й группы, которые получали комбинированную терапию ацеклофенаком и прегабалином.

При оценке эмоционально-аффективной сферы с помощью опросника HADS перед началом терапии у пациентов обеих групп выявили умеренное тревожное расстройство (9,93±4,21 и 10,0±2,71, p<0,89). Комбинированная терапия ацеклофенаком и прегабалином привела к достоверному уменьшению показателя тревоги (до 7,27±3,91; p<0,007), в то время как при монотерапии ацеклофенаком он достоверно не изменился (9,49±3,42; p<0,4), что указывало на сохранение субклинической тревоги.

Переносимость и безопасность. У 6 (20%) из 30 пациенток 1-й группы в первые 3-5 суток от начала приема прегабалина наблюдались головокружение или ощущение “пьяной головы”, которые прошли самостоятельно. Дискомфорт и боли в эпигастральной области отмечались у 6 (20%) и 7 (24%) пациенток двух групп, соответственно. Присоединение омепразола к основной терапии позволило купировать эти нежелательные явления. У 1 (3%) пациентки 2-й группы во время лечения был заподозрен инфаркт миокарда, в связи с чем она была исключена из исследования после второго визита (при дополнительном обследовании диагноз инфаркта миокарда подтвержден не был).

Обсуждение

Целью рандомизированного клинического исследования было сравнение эффективности комбинированной терапии ацеклофенаком (Аэртал ®) и прегабалином (Прегабалин-Рихтер®), действующей на два механизма хронической боли (воспаление и центральная сенситизация), и монотерапии ацеклофенаком у пациенток с ОА. У всех пациенток с помощью опросника DN4 были выявлены признаки нейропатической боли, которую расценивали как отражение центральной сенситизации в связи с отсутствием органического повреждения нервной системы. Комбинированная терапия по анальгетической эффективности и влиянию на функциональную активность больных превосходила монотерапию НПВП. Кроме того, применение прегабалина оказывало анксиолитическое действие, что было ранее показано при лечении генерализованного тревожного расстройства [6,7]. Анксиолитический эффект препарата также может способствовать уменьшению интенсивности боли [8].

Согласно современным представлениям о патогенезе болевого синдрома выделяют три типа боли: ноцицептивную (воспалительную), нейропатическую, обусловленную поражением соматосенсорной нервной системы, и дисфункциональную (боль при центральной сенситизации). В клинической практике болевой синдром нередко носит смешанный характер, когда отмечаются признаки сразу нескольких типов боли. Универсальным механизмом, поддерживающим сохра-

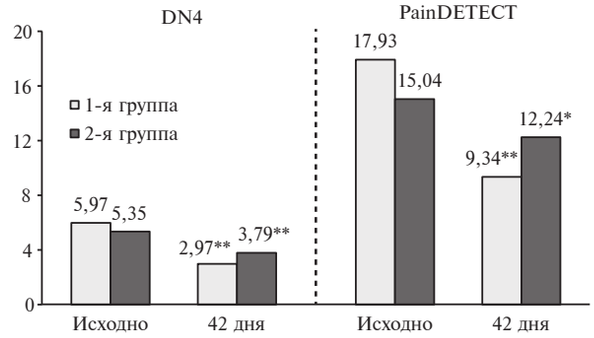

Рис. 1. Динамика индексов DN4 и PainDETECT. *p<0,02, **p<0,001 по сравнению с исходными

papers5_Layout 1 25.11.18 10:55 Page 39

нение любой боли, является центральная сенситизация, которая представляет собой повышенную реактивность центральных ноцицептивных нейронов, вызывающую усиление боли. Центральная сенситизация формируется чаще всего в результате постоянной афферентной ноцицептивной импульсации – "мощного залпа" болевых импульсов, направленных в задние рога спинного мозга, в результате чего возникают гипервозбудимость центральных ноцицепторов и их неадекватная реакция на обычные стимулы. Клинические признаки центральной сенситизации включают в себя аллодинию (болевую реакцию на неболевые стимулы), вторичную гипералгезию (расширение первичной зоны боли), снижение порогов боли в неболевой зоне, феномен взвинчивания (усиление боли при каждом последовательном болевом раздражении).

Центральная сенситизация способствует не только усилению боли, но поддержанию ее в хроническом состоянии. При длительном течении заболевания сенситизация распространяется по всему спинному мозгу, захватывает определенные зоны в головном мозге и плохо поддается лечению. Признаки центральной сенситизации обнаруживали при нейропатии, радикулопатии, а также ОА [9-12]. Хрящ – это аваскулярная и неинервируемая ткань, поэтому при ОА источниками боли являются структурные и биохимические изменения нехрящевых структур сустава, в том числе синовиальной оболочки, кости и периартикулярных тканей [13]. Воспаление инициирует каскад биохимических событий, в том числе выделение брадикинина, фактора некроза опухолей- α, интерлейкинов, хемокинов, фактора роста нерва, симпатических аминов, лейкотриенов, простагландинов и др. "Воспалительный суп" приводит к гипералгезии периферических ноцицепторов. В результате хронического воспаления в суставе и его деструкции возбуждаются периферические болевые рецепторы, а болевой импульс по периферическим нервам передается в задние рога спинного мозга [14]. Они находятся под контролем противоболевых (антиноцицептивных) систем, активность которых направлена на модуляцию боли. В условиях продолжающегося воспаления в суставе и слабости антиноцицептивных систем возникает центральная сенситизация, т.е. повышается активность центральных ноцицепторов, снижается их порог возбуждения, появляется болевая реакция на неболевые (например, тактильные) стимулы. При этом центральные ноцицепторы начинают сами генерировать болевые импульсы.

Центральная регуляция боли при ОА остается недостаточно изученной. В проведенных исследованиях было показано наличие качественных нейропатических характеристик боли у пациентов с ОА коленных суставов в виде онемения, жжения, аллодинии, прострелов как ударом тока и др. [13,15,16]. Установлено отсутствие корреляции между степенью структурных изменений в пораженном суставе и интенсивностью боли. При этом у 40% пациентов с изменениями в суставах и окружающих тканях боль вовсе отсутствовала [17]. После адекватно выполненного эндопротезирования коленного сустава боль сохранялась у 30-44% больных [18], что указывало на роль не только периферических (воспаление), но и других механизмов в генезе хронической боли. С помощью функциональной МРТ было показано, что множество областей в головном мозге при ОА находятся в активном состоянии (ствол мозга, передняя поясная зона, правая дорзолатеральная префронтальная кора, левая средняя фронтальная извилина, левая латеральная затылочная область, таламус) по сравнению с контролем несмотря на лечение НПВП [19,20]. В единичных исследованиях лечение препаратами центрального действия (антиконвульсантом прегабалином и антидепрессантом дулоксетином) вызывало уменьшение не только болевого синдрома, но и тревожно-депрессивных нарушений [21]. В плацебо-контролируемом исследовании терапия дулоксетином была эффективной у 30% пациентов с ОА коленных суставов [22].

Рассматривая ОА как модель хронической боли, можно предположить, что именно центральная сенситизация, наряду с хроническим воспалением, обеспечивает длительное сохранение боли. Воздействие на основные механизмы хронической боли является залогом успешного ее лечения. Ноцицептивный механизм, обусловленный воспалительными и дегенеративными изменениями пораженного сустава, имеет очевидное значение в патогенезе боли при ОА коленных суставов. В связи с этим все такие пациенты нуждаются в традиционной терапии НПВП, в частности в нашем исследовании они получали ацеклофенак (Аэртал ®). В недавно проведенном исследовании Е.Ф. Туровская обнаружила нейропатические черты при отсутствии каких-либо признаков поражения нервной системы у 37% пациентов с ОА [23]. Эти данные подтверждаются также рядом зарубежных исследований. При проведении количественного сенсорного тестирования с помощью функциональной МРТ во время серий импульсов была выявлена повышенная активация нейронов ствола мозга околоводопроводного серого вещества [24]. A. Aşkin и соавт. с помощью опросников DN4 и Pain DETECT обнаружили нейропатические дескрипторы у 46,7% и 66,7% пациентов с ОС, соответственно. Признаки нейропатии прямо коррелировали с интенсивностью боли по ВАШ и нарушением функциональной активности по WOMAC [25].

Заключение

Центральная сенситизация, наряду с воспалением, принимает участие в патогенезе хронической боли при ОА коленных суставов. У ряда пациентов она является выраженной и может быть причиной недостаточной эффективности НПВП. Перед началом лечения у пациентов с ОА коленных суставов необходимо оценивать наличие выраженной центральной сенситизации с помощью опросников, предназначенных для выявления нейропатической боли (DN4). При наличии >4 баллов по опроснику DN4 для более эффективного контроля

papers5_Layout 1 25.11.18 10:55 Page 40

боли целесообразно назначение комбинированной терапии НПВП и прегабалином в дозе 150-300 мг/сут. Противотревожное действие прегабалина также способствует уменьшению интенсивности хронического болевого синдрома при ОА коленных суставов.

Конфликт интересов: нет.

1. Давыдов ОС. Распространенность болевых синдромов и их влияние на качество жизни в мире и в России, по данным исследования глобального бремени болезней за период с 1990 по 2013 г. Российский журнал боли 2015;40(3–4):11–8. [Davydov OS. The prevalence of pain syndromes and their impact on quality of life in the world and Russia according to the data of the Global Burden of Disease Study in the period 1990 to 2013. Rossiyskiy Zhurnal Boli 2015;40(3–4):11–8 (In Russ.)].
2. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под редакцией академика РАН Насонова Е.Л. М.:ГЭОТАР-Медиа. 2017:240-52. [Rossiiskie rekomendacii. Revmotologia. Pod redakciei akademika Nasonova E.L. M.:GEOTAR-Media. 2017: 240-52 (In Russ.)].
3. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. Europ J Pain 2006;10:287–333.
4. Attal N, Cruccu G, Haanpaa M, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. Europ J Neurol 2006, 13:1153–69.
5. Altman RG, Alarcon D, Appelouth D, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. Arhritis Rheum 1991;34:505-14.
6. Baldwin DS, Ajel K, Masdrakis VG, et al. Pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder: an update. Neuropsychiatr Dis Treat 2013;9:883-92.
7. Buoli M, Caldiroli A, Serati M. Pharmacokinetic evaluation of pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2017;13(3):351-9.
8. Ohmichi Y, Ohmichi M, Murai N, et al. Therapeutic effects of diclofenac, pregabalin, and duloxetine on disuse-induced chronic musculoskeletal pain in rats. Sci Rep 2018;8(1):3311.
9. Baron R, Binder A. How neuropathic is sciatica? The mixed pain concept. Orthopade 2004;33(5):568-75.
10. Hansson P, Fields H, Hill R, Marchettini P. Neuropathic pain: pathophysiology and treatment. Progress in Pain Research and Management. Seattle, WA: IASP Press; 2001;21:151-67.
11. Hochman JR, Gagliese L, Davis AM, Hawker GA. Neuropathic pain symptoms in a community knee OA cohort. Osteoarthr Cartilage 2011;19:647-54.
12. Hochman JR, Davis AM, Elkayam J, et al. Neuropathic pain symptoms on the modified pain DETECT correlate with signs of central sensitization in knee osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 2013;21:1236-42.
13. Im HJ, Kim JS, Li X, et al. Alteration of sensory neurons and spinal response to an experimental osteoarthritis pain model. Arthritis Rheum 2010;62(10):29953005.
14. Туровская Е.Ф., Алексеева Л.И., Филатова Е.Г. Механизмы хронической боли при остеоартрозе коленного сустава. Научно-практическая ревматология 2014;52(5):526-29 [Turovskaya EF, Alekseeva LI, Filatova EG. Mechanisms of chronic pain at osteoarthrosis of the knee. Nauchno-praktich-eskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2014;52(5):526-29. (In Russ.)].
15. Hochman JR, French MR, Bermingham SL. The nerve of osteoarthritis pain. Arthr Care Res 2010;62(7):1019-23.
16. Moreton BJ, Tew V, Nair R, et al. Pain phenotype in people with knee osteoarthritis; classification and measurement properties of painDETECT and SLANSS in a cross-sectional study. Arthritis Care Res (Hoboken) 2015;67(4): 51928.
17. Sofat N, Ejindu V, Kiely P. What makes osteoarthritis painful? The evidence for local and central pain processing. Rheumatology 2011;50(12):2157-65.
18. Wylde V, Hewlett S, Learmonth ID et all. Persistent pain after joint replacement: Prevalence, sensory qualities, and postoperative determinants. Pain 2011;152: 566–72.
19. Gwilym SE, Keltner JR, Warnaby CE. Psychophysical and functional imaging evidence supporting the presence of central sensitization in a cohort of osteoarthritis patients. Arthr Rheum 2009;61(9):1226-34.
20. Sofat N, Smee C, Hermansson M, et al. Functional MRI demonstrates pain perception in hand osteoarthritis has features of central pain processing. J Biomed Graph Comp 2013;3(4):10.5430/jbgc.v3n4p20.
21. Sofat N, Harrison A, Russell MD, et al. The effect of pregabalin or duloxetine on arthritis pain: a clinical and mechanistic study in people with hand osteoarthritis. J Pain Res 2017:10:2437-49.
22. Chappell AS, Ossanna MJ, Liu-Seifert H. Duloxetine, a centrally acting analgesic, in the treatment of patients with osteoarthritis knee pain: a 13-week, randomized, placebo-controlled trial. Pain 2009;146(3):253-60.
23. Туровская Е.Ф. Неврогенные механизмы в патогенезе хронического болевого синдрома у пациентов с остеоартрозом. Дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2012. http://www.mma.ru/upload/444413.pdf.
24. Gwilym SE, Keltner JR, Warnaby CE, et al. Psychophysical and functional imaging evidence supporting the presence of central sensitization in a cohort of osteoarthritis patients. Arthritis Rheum 2009;61:1226-34.
25. Aşkin A, Özkan A, Tosun A, et al. Quality of life and functional capacity are adve rsely affected in osteoarthritis patients with neuropathic pain. Kaohsiung J Med Sci 2017;33(3):152-8.

Current drug treatment for osteoarthritis

E.S. Filatova, E.F. Turovskaya, L.I. Alexeeva

Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russa

Up to one third of patients with osteoarthritis (OA) present with the signs of central sensitization, that may justify the administration both of nonsteroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and central acting medications.

Aim. To evaluate the efficacy of pregabalin with aceclofenac in the treatment of chronic pain in patients with knee OA.

Material and methods. Sixty female patients with knee OA associated with neuropathic pain were enrolled in the open-label randomized trial. We used DN4 and PainDETECT questionnaires to evaluate the signs and symptoms of neuropathy. Patients were randomly distributed into two groups and were treated with aceclofenac 100 mg b.i.d. in combination with pregabalin (75 mg b.i.d. over 14 days and 150 mg b.i.d. over the next 28 days) or as monotherapy. Duration of treatment was 42 days. We used WOMAC, visual analogue scale (VAS), HADS and EQ-5D questionnaires to evaluate the efficacy of treatment.

Results. Compared with monotherapy with NSAID, combination treatment with aceclofenac and pregabalin resulted in more significant reduction in intensity of pain (VAS), improvement of functional disorders (WOMAC) and neuropathic descriptors.

Conclusion. All patients with knee OA should be screened for the signs of neuropathy, that requires treatment with NSAID in combination with pregabalin.

Key words. *Knee osteoarthritis, central sensitization, NSAIDs, pregablin.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: E.S. Filatova, MD, Laboratory of Pain Pathophysiology, Nasonova Research Institute of Rheumatology, Kashirskoye sh., 34, Moscow 115522, Russa. es-filatova@mail.ru.

To cite: Filatova ES, Turovskaya EF, Alexeeva LI. Current drug treatment for osteoarthritis. Clin Pharmacol Ther 2018; 27(5):36-40. DOI 10.32756/0869-5490-2018-5-36-40.

Открытое рандомизированное сравнительное исследование по изучению эффективности и безопасности цефепима/сульбактама и цефепима для лечения острого пиелонефрита

М.В. Журавлева[1,2], В.Б. Василюк[3], Д.С. Горелов[4], М.В. Фарапонова[5], В.Б. Шуньков[6], А.М. Курнаков[7], Л.Ю. Кулагина[7], О.Ю. Фахрутдинова[7], Н.А. Былова[8], М.И. Корсунская[8], О.И. Костюкевич[8]

[1]Научный центр экспертизы средств медицинского применения МЗ РФ, [2]ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова (Сеченовский университет), Москва, [3]ФГУП НИИ промышленной и морской медицины ФМБА России, Ст-Петербург, [4]НИЦ урологии НИИ хирургии и неотложной медицины СПБГУ им. Павлова, Ст-Петербург, [5]ФГБУ Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью МЗ РФ, Москва, [6]НУЗ "Дорожная клиническая больница ОАО "РЖД", Ст-Петербург, [7]ГАУЗ Республиканская клиническая больница МЗ РТ, Казань, [7]ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва

Для корреспонденции: М.В. Журавлева, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, 119882, Трубецкая, 8/2. clinpharm23@mail.ru.

Для цитирования: Журавлева М.В., Василюк В.Б., Горелов Д.С. и др. Открытое рандомизированное сравнительное исследование по изучению эффективности и безопасности цефепима/сульбактама и цефепима для лечения острого пиелонефрита. Клин фармакол тер 2018;27(5):41-45. DOI10.32756 /0869-5490-2018-5-41-45.

Цель. Сравнить эффективность, безопасность и переносимость воспроизведенного цефепима/сульбактама и оригинального цефепима у пациентов с острым пиелонефритом.

Материал и методы. В исследование включали мужчин и женщин в возрасте 18-65 лет с острым пиелонефритом, которых рандомизировали на две группы и проводили лечение цефепимом/сульбактатом или цефепимом внутривенно в дозе 2 г каждые 12 ч в течение от 7 до 14 дней. Оценивали частоту выздоровления и эрадикации возбудителей. Посевы мочи выполняли исходно, через 48-72 ч и после завершения антибиотикотерапии.

Результаты. В исследование были включены 97 пациентов; 96 из них завершили лечение в соответствии с протоколом. Две группы были сопоставимы по демографическим, клиническим характеристикам и составу выделенной микрофлоры. До лечения чаще всего обнаруживали *E. coli* (67,0%), значительно реже *E. faecalis* (7,2%), *K. pneumoniae* (3,0%), *P. aeruginosa* (2,0%) и др. Длитель ность лечения препаратами сравнения составила 7,65±1,00 и 7,54±0,62 дней в двух группах, соответственно. Эффективность (выздоровление и эрадикация возбудителя) цефепима/сульбактама и цефепима в выборке пациентов, выполнивших протокол, составила 97,9% и 95,8%, соответственно (p>0,05). Переносимость обоих препаратов была хорошей.

Заключение. Цефепим/сульбактам эффективен и безопасен у пациентов с острым пиелонефритом. Клиническая эффективность и безопасность цефепима/сульбактама соответствуют таковым цефепима.

Ключевые слова. *Цефепим, сульбактам, острый пиелонефрит.*

В настоящее время инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) разделяют на неосложненные и осложненные. К осложненным относят инфекции, развивающиеся на фоне функциональных или анатомических изменений верхних и нижних мочевых путей или заболеваний, снижающих резистентность организма. ИМВП в большинстве стран мира являются одной из наиболее актуальных медицинских проблем. Так, в США они служат причиной обращения к врачу 7 млн пациентов в год, из которых 1 млн требуют госпитализации [1]. Группа осложненных ИМВП представлена крайне неоднородными заболеваниями: от тяжелого обструктивного пиелонефрита с угрозой развития уросепсиса до катетер-ассоциированных инфекций, которые могут пройти после извлечения катетера.

Основными причинами острого пиелонефрита являются грамотрицательные и грамположительные условно-патогенные бактерии, многие из которых принадлежат к нормальной микрофлоре человека. Наиболее значимыми возбудителями острого пиелонефрита считают *Escherichia coli, Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter* spp., *Staphylococcus* spp., *Enterococcus faecalis.* В настоящее время отмечено снижение частоты обнаружения *E. coli*, особенно у мужчин и пациентов с мочевыми катетерами, в то время как частота выделения *P. aeruginosa и Proteus* spp. увеличилась. *E. coli* чаще встречается у пациентов с неосложненными ИМВП, в частности при отсутствии обструктивной уропатии. Изменение этиологической структуры возбудителей острого пиелонефрита во многом связано с широким внедрением в клиническую практику эндоскопических методов диагностики и лечения, заканчивающихся оставлением дренажей в органах мочевой системы, которые становятся входными воротами инфекции. При гнойном пиелонефрите – одной из самых тяжелых и опасных для жизни осложненных ИМВП,

papers5_Layout 1 25.11.18 10:55 Page 42

основными возбудителями являются грамотрицательные условно-патогенные микроорганизмы. У пациентов, перенесших открытые оперативные вмешательства на органах мочевой системы или эндоскопические диагностические и лечебные манипуляции и операции, возрастает роль госпитальных штаммов микроорганизмов, в первую очередь *P. aeruginosa*.

В условиях высокой и постоянно нарастающей резистентности микробной флоры ключевое значение имеет раннее назначение пациенту с острым пиелонефритом адекватной эмпирической антибактериальной терапии, которая снижает летальность и улучшает прогноз. При выборе антибиотика учитывают спектр антимикробной активности, соответствующий предполагаемому возбудителю, особенности фармакокинетики, кратность введения и длительность курса лечения, эффективность, удобство применения для пациента, фармакоэкономические аспекты [2].

Целью исследования было сравнение эффективности, безопасности и переносимости воспроизведенного цефепима/сульбактама и оригинального цефепима у пациентов с острым пиелонефритом.

Материал и методы

Проведено многоцентровое открытое рандомизированное сравнительное исследование III фазы в параллельных группах у взрослых пациентов с острым пиелонефритом (протокол №SUL-08/15), в котором принимали участие 6 центров. Исследование проводилось в соответствии с принципами хельсинкской декларации, а протокол его был одобрен центральным этическим комитетом и локальными этическими комитетами всех центров. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии отбора. В исследование включали мужчин и женщин в возрасте 18-65 лет с острым пиелонефритом, который устанавливали при наличии по крайней мере 4 из следующих 6 критериев: повышение температуры тела (≥38°C), односторонние или двусторонние боли в поясничной области, усиливающиеся при пальпации, положительный симптом Пастернацкого, напряжение брюшной стенки на стороне поражения, частые позывы к мочеиспусканию, признаки нарастающей интоксикации (головная боль, тошнота, рвота). Диагноз подтверждался результатами анализа крови (нейтрофильный лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ) и мочи (лейкоцитурия или пиурия, положительный экспресс-тест на лейкоцитарную эстеразу в моче, бактериурия [≥100 000 бактерий в 1 мл], протеинурия и гематурия).

Основными критериями исключения служили гиперчувствительность к исследуемым препаратам и другим бета-лактамным антибиотикам, различные заболевания почек (мочекаменная болезнь, апостематозный нефрит, карбункул, абсцесс, опухоль), тяжелые сопутствующие заболевания, почечная заместительная терапия, шок, сопутствующие инфекции, которые могли повлиять на оценку ответа на исследуемый препарат, инфекции, вызванные резистентными микроорганизмами, выраженная нейтропения (<1000 в мкл), ВИЧ-инфекция, беременность или грудное вскармливание, клиренс креатинина <30 мл/мин, повышение активности аминотрансфераз по крайней мере в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы или в 2 раза при увеличении уровня общего билирубина, повышение уровня билирубина по крайней мере в 2 раза по сравнению с верхней границей нормы.

Дизайн исследования. После подписания информированного согласия и подтверждения соответствия критериям отбора пациентов рандомизировали на две группы (1:1) и назначали исследуемый препарат цефепим/сульбактам (ООО "Рузфарма", Россия) или препарат сравнения цефепим ("Бристол-Майерс Сквибб Компани", США), которые вводили внутривенно в течение не менее 30 мин в дозе 2 г каждые 12 ч. Промежуточную оценку эффективности лечения проводили через 48-72 ч после начала лечения. Терапию исследуемыми препаратами прекращали досрочно в следующих случаях: отсутствие ответа, развитие непереносимого нежелательного явления, например, представляющего угрозу для пациента, повышение активности аминотрансфераз более чем 8 раз по сравнению с верхней границей нормы или более чем в 3 раза в сочетании с повышением уровня общего билирубина по крайней мере в 2 раза по сравнению с верхней границей нормы или симптомами, позволявшими заподозрить новое или прогрессирующее заболевание печени, серьезное отклонение от протокола исследования, мнение исследователя о том, что продолжение исследуемой терапии не отвечает интересам пациента, отказ пациента от дальнейшего лечения. У пациентов, ответивших на лечение, его продолжали в течение по крайней мере 7 суток. При необходимости длительность лечения достигала 14 суток.

Результаты антибиотикотерапии оценивали через 7 суток, а в случае продолжения лечения после указанного срока – через 10-11 и 14 суток. Критерием клинической эффективности служила частота выздоровления – полного исчезновения или значительного уменьшения признаков и симптомов исследуемой инфекции, при котором не требовалось проведение дальнейшей антибактериальной терапии. Микробиологическую эффективность оценивали на основании частоты эрадикации возбудителя – исходный изолят отсутствует в культурах, повторно полученных из первоначального места инфекции. Безопасность оценивали на основании частоты нежелательных явлений и динамики биохимических показателей.

Статистический анализ. Для статистической обработки полученных данных использовали программу Statistica 10.0. Непрерывные (количественные) данные представлены в виде количества наблюдений, среднего арифметического (M) и стандартного (среднеквадратического) отклонения (SD) или медианы (Me) и межквартильного размаха (25%; 75%). Качественные данные представлены в виде количества наблюдений и частоты (процента). Для сравнения категориальных данных применяли критерий χ^2 с поправкой Йетса или критерий Мак-Немара, для сравнения непрерывных значений – t-критерии Стьюдента и ANOVA тест при правильном распределении и критерии Вилкоксона при неправильном. Статистические тесты были двусторонними с 5% уровнем достоверности.

Результаты

Характеристика больных. На этапе скрининга были обследованы 103 пациента. 97 из них соответствовали критериям отбора и были рандомизированы на две группы (средний возраст 39,8±15,7 лет; 58 женщин): 49 пациентов 1-й группы получали цефепим/сульбактам, а 48 больных 2-й группы – цефепим. Один пациент из 1-й группы отказался от лечения исследуемым препаратом до начала его введения. Все остальные пациенты завершили исследование в соответствии с протоколом. Введение одной дозы препарата было пропущено толь-

papers5_Layout 1 25.11.18 10:55 Page 43

ТАБЛИЦА 1. Демографические и клинические показатели в двух группах

Показатели	1-я группа (n=49)	2-я группа (n=48)
Женщины, n (%)	31 (63,3)	27 (48,2)
Возраст, лет	40,7±15,3	38,9±16,1
Односторонний пиелонефрит, n (%)	34 (69,4)	29 (60,4)
Симптомы пиелонефрита, n (%)		
Лихорадка	49 (100)	48 (100)
Боли в поясничной области	49 (100)	48 (100)
Симптом поколачивания	49 (100)	48 (100)
Напряжение брюшной стенки	27 (55,1)	27 (56,2)
Частые позывы к мочеиспусканию	38 (77,5)	33 (68,7)
Признаки интоксикации	33 (67,3)	36 (75,0)

ТАБЛИЦА 2. Результаты посева мочи в двух группах, n (%)

Показатели	1-я группа (n=49)	2-я группа (n=48)
Роста нет	7 (14,3)	6 (12,5)
E. coli	31 (63,3)	34 (70,8)
E. faecalis	4 (8,2)	3 (6,3)
K. pneumoniae	3 (6,1)	0
Enterobacter	1 (2,0)	0
S. viridans	1 (2,0)	1 (2,1)
P. aeruginosa	0	2 (4,2)
S. aureus	1 (2,0)	0
S. agalactiae	0	1 (2,1)
S. saprophyticus	0	1 (2,1)
P. mirabilis	1 (2,0)	0

ко у одной пациентки 1-й группы в связи с возникновением нежелательного явления (НЯ).

Две группы были сопоставимы по демографическим и клиническим показателям (табл. 1). У всех пациентов отмечались лихорадка, боли в поясничной области, положительный симптом поколачивания и лейкоцитурия, у большинства – другие клинические симптомы пиелонефрита, а также эритроцитурия (59,8%). Среди сопутствующих заболеваний чаще всего встречались заболевания сердечно-сосудистой системы (22%) и желудочно-кишечного тракта (17%). У 94 пациентов они не требовали приема лекарственных препаратов. Только 2 из 96 пациентов, выполнивших протокол, получали сопутствующее лечение по поводу артериальной гипертонии или анемии. До включения в исследование 7 (14,2%) и 8 (16,6%) пациентов двух групп, соответственно, получали антибиотики, которые оказались неэффективными и были отменены по крайней мере за 24 ч до начала лечения исследуемыми препаратами.

Клиническая эффективность лечения. Длительность лечения препаратами сравнения варьировалась от 7 до 13 дней и в среднем составила 7,65±1,00 и 7,54±0,62 дней в двух группах, соответственно (разница недостоверная). После завершения лечения только у 1 пациентки 1-й группы сохранялись боль в поясничной области, лихорадка, озноб, жажда, частые позывы к мочеиспусканию, тошнота, рвота, положительный симптом поколачивания. Таким образом, частота клинического выздоровления в выборке выполнивших протокол составила 97,9% и 100% в двух группах, соответственно (разница недостоверная). В обеих группах отмечалось статистически значимое снижение лейкоцитурии, эритроцитурии и цилиндрурии ($p<0,05$).

Микробиологическая эффективность. Исходно у подавляющего большинства больных выявлен рост микрофлоры, спектр которой достоверно не отличался между двумя группами (табл. 2). Наиболее частым возбудителем была *E. coli* (более 60%), значительно реже встречались *Enterococcus faecalis, Klebsiella pneumoniae, P. aeruginosa*, а в единичных случаях – *S. aureus, Enterobacter, Proteus mirabilis.*

Через 48-72 ч после начала лечения было отмечено значительное снижение частоты выделения микроорганизмов из проб мочи, а после завершения антибиотикотерапии они определялись только у 1 (2,1%) и 2 (4,2%) пациентов двух групп, соответственно (табл. 3). Дополнительное назначение антибактериальных препаратов этим пациентам не требовалось. В целом эффективность (выздоровление и эрадикация возбудителя) цефепима/сульбактама и цефепима в выборке пациентов, выполнивших протокол, составила 97,9% и 95,8%, соответственно (разница недостоверная).

Безопасность терапии. Переносимость обоих препаратов была хорошей. Только у 1 (2,1%) пациентки 1-й группы наблюдалось НЯ (острый бактериальный вагиноз легкого течения, который прошел в течение 3 дней), не потребовавшее прекращения терапии.

Исходно биохимические показатели не отличались между группами (табл. 4). После лечения биохимические показатели существенно не изменились за исключением уровней мочевины, креатинина и С-реактивного белка.

Обсуждение

Результаты исследования продемонстрировали высокую эффективность и безопасность цефепима/сульбактама и цефепима в лечении острого пиелонефрита. В целом частота выздоровления и эрадикации возбудителя в двух группах составила 97,9% и 95,8%, соответственно, и достоверно не отличалась. Случаев прекращения лечения из-за нежелательных явлений не было.

В течение последнего десятилетия серьезное беспокойство вызывает появление микроорганизмов, устойчивых к многочисленным антибактериальным препаратам. При изучении чувствительности уропатогенов, выделенных в странах Европы и США в 2009-2011 гг., более половины штаммов *E. coli* были устойчивы к ампициллину/сульбактаму, более 20% – к левофлоксацину [2]. В международном исследовании ARESC, проведенном в 2004-2006 гг. в 9 странах Европы и

ТАБЛИЦА 3. Частота выделения микроорганизмов из мочи во время и после лечения в двух группах

Показатели	1-я группа (n=49)	2-я группа (n=48)
Исходно, n (%)	42/49 (85,7)	42 (87,5)
48-72 ч после начала лечения, n (%)	10/48 (20,8)	8 (16,7)
После завершения лечения, n (%)	1/48 (2,1)	2 (4,2)

Примечание: один пациент отказался от лечения, поэтому в 1-й группе результаты лечения оценивали у 48 больных

papers5_Layout 1 25.11.18 10:55 Page 44

ТАБЛИЦА 4. Биохимические показатели до и после лечения в двух группах

Показатели	1-я группа (n=49)		2-я группа (n=48)	
	Исходно	После лечения	Исходно	После лечения
АЛТ (Ед/л)	24,4±11,8	23,2±9,0	28,7±15,8	24,7±11,5
АСТ (Ед/л)	22,8±8,6	21,2±7,7	26,2±11,9	23,2±7,7
Альбумин (г/л)	39,8±3,9	39,8±3,8	40,6±6,1	39,5±4,4
Щелочная фосфатаза (Е/л)	115,1±59,7	122,5±55,9	127,4±64,4	129,0±68,8
Общий белок (г/л)	71,8±4,7	72,2±2,8	70,9±4,2	71,9±3,9
Мочевина (ммоль/л)	5,0±1,4	4,8±1,2*	4,9±1,4	5,3±1,3*
Кальций (ммоль/л)	2,2±0,3	2,2±0,3	2,3±0,2	2,3±0,1
Креатинин (мкмоль/л)	79,2±15,7	71,7±11,4*	86,1±23,3	77,1±12,3*
Глюкоза (ммоль/л)	5,5±0,9	5,3±0,5	5,8±1,7	5,3±0,8
С-реактивный белок (мг/л)	14,7 [9,7; 19,0]	5,6±3,1	14,4 [11,6; 18,9]	6,5±2,6
Калий (ммоль/л)	4,3±0,4	4,2±0,4	4,3±0,4	4,2±0,4
Натрий (ммоль/л)	141,3±4,1	142,1±4,1	140,3±4,0	143,3±3,9
Билирубин общий (мкмоль/л)	15,0±4,5	14,6±4,0	15,7±5,4	14,4±3,7
Билирубин прямой (мкмоль/л)	3,1±1,4	2,7±1,5	3,1±1,6	2,8±1,4
Билирубин непрямой (мкмоль/л)	11,9±4,0	11,9±3,0	12,5±4,9	11,7±2,9

Примечание: *p<0,05 по сравнению с исходными. АЛТ - аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза

Бразилии, было выделено 3018 уропатогенов, в том числе 2315 (76,7%) штаммов *E. coli*, 322 (10,7%) – других грамотрицательных микроорганизмов, 406 (13,5%) – грамположительных бактерий [3]. Чувстви тельность *E. coli* была самой низкой к ампициллину (41,1%) и котримоксазолу (70,5%) и выше к цефуроксиму (81,0%). Чувствительность к ципрофлоксацину оставалась достаточно высокой (91,3%), хотя она была несколько ниже в Испании и Италии (88,1 и 87,0%, соответственно). Наибольшая чувствительность была выявлена к фосфомицину, мециллинаму и нитрофурантоину (98,1%, 95,8% и 95,2%, соответственно). В нашем исследовании основным возбудителем острого пиелонефрита также была *E. coli*, которую выделили в 67,0% случаев. Значительно реже встречались *E. faecalis* (7,2%), *K. pneu moniae* (3,0%) и *P. aeruginosa* (2,0%). Другие возбудители выделяли в единичных случаях.

При лечении пиелонефрита важно подобрать антибиотик, который, с одной стороны, будет действовать на “проблемные” микроорганизмы, а, с другой стороны, накапливаться в почках в необходимой концентрации, так как при этом заболевании в первую очередь поражается интерстициальная ткань почек. Цефало - спорины в настоящее время занимают ведущее место в стационаре в лечении инфекций различной локализации. Широкий спектр антибактериальной активности, благоприятный профиль фармакокинетики, низкая токсичность, возможность применения в сочетании с другими антибактериальными средствами делают цефалоспорины средствами выбора при многих инфекциях [4-6]. Особенностью цефепима является химическая структура цвиттериона, т.е. одновременное наличие в молекуле положительного (четвертичный азот циклопентапиридиновой группы) и отрицательного (цефемовое ядро) зарядов [7]. Аминотиазолин-метоксииминогруппа в 7-м положении цефемового ядра обусловливает более выраженное действие препарата на грамотрицательные микробы и повышает его устойчивость к бета-лактамазам [6,8].

Особую проблему в России и других странах представляет увеличение резистентности грамотрицательных возбудителей, преимущественно *Enterobacteriaceae*, к бета-лактамам за счет продукции бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС). Частота инфекций, вызванных БЛРС-продуцирующими бактериями, за последние 20 лет значительно увеличилась. Продукция БЛРС отмечается не только у многих видов семейства *Enterobacteriaceae*, но и других микроорганизмов, например, *Haemophilus* spp., *Neisseria* spp., *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp. и *Vibrio* spp. Эти ферменты способны расщеплять практически все современные цефалоспорины, а также другие бета-лактамы, в том числе карбапенемы. Для профилактики распространения БЛРС-продуцирующих микроорганизмов важное зна - чение имеют их своевременное выявление и предупреждение селекции резистентных штаммов путем аде кватного использования антибиотиков и при необходимости смены антимикробной терапии. Для повышения активности цефалоспоринов и других бета-лактамов к ним добавляют ингибиторы бета-лактамаз, которые имеют бета-лактамную структуру, способны необратимо связывать бета-лактамазы микроорганизмов, защищая антибиотики от гидролиза данными ферментами. Следует помнить, что на другие механизмы резистентности ингибиторы бета-лактамаз не действуют. Кроме того, их применение не имеет смысла при наличии возбудителей, которые обладают природной резистентностью к бета-лактамам. В настоящее время чаще всего используют три ингибитора бета-лактамаз: сульбактам, тазобактам и клавуланат [9]. Сульбактам сам по себе обладает антибактериальной активностью в отношении ряда микроорганизмов, в том числе *Acinetobacter* spp. и *Bacteroides* spp. Анти био - тик, выпускаемый в комбинации с ингибитором, называют защищенным.

Цефепим устойчив к AmpC и OXA, но не обладает активностью в отношении БЛРС-продуцирующих штаммов некоторых микроорганизмов [10]. W. Ton. и соавт. [11] в исследовании *in vitro* изучали активность комбинации цефепима с сульбактамом в отношении карбапенем-резистентных штаммов *Acinetobacter* spp. Результаты анализа интерпретировали в соответствии с

рекомендациями американского института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) [12]. В 33,3% случаев был выявлен синергизм действия двух препаратов, в 58,3% – ограниченный синергизм, в 4,2% – аддитивный эффект. Случаев антагонизма не было. Полученные данные свидетельствуют о том, что цефепим в комбинации с сульбактамом может быть использован для лечения инфекций, вызванных множественнорезистентными штаммами *Acinetobacter* spp.

В другом исследовании *in vitro* методом серийных разведений (согласно рекомендациям CLSI) сравнивали активность комбинации цефепима с сульбактамом в разных соотношениях и в фиксированной дозе, цефепима и пиперациллина/тазобактама [12]. Было показано, что в отношении грамположительных микроорганизмов активность цефепима в комбинации с сульбактамом остается прежней или несколько снижается, хотя спектр чувствительных стрептококков не уменьшается. В отношении грамотрицательных аэробов добавление сульбактама улучшало или расширяло спектр активности. Наиболее выраженное синергидное действие отмечено в отношении БЛРС-продуцирующих штаммов. Чувствительность к цефепиму БЛРС-продуцирующих *E. coli* и *Klebsiella* spp. при добавлении сульбактама увеличилась с 50% до 83,3-91,7%, а МПК $_{90}$ снизилась с 32 до 8 мкг/мл. Сульбактам повышал активность цефепима в отношении *Acinetobacter* spp. (с 20% до 80%) и *Stenotrophomonas maltophilia*, но не *P. aeruginosa*. Комбинация цефепим/сульбактам обладала большей активностью в отношении грамотрицательных аэробных микроорганизмов, чем пиперациллин/тазобактам. Сульбактам также увеличивал активность цефепима в отношении анаэробов (с 16% до 96%). Лучшие результаты были достигнуты при применении цефепима и сульбактама в соотношении 2:1.

Заключение

Результаты проведенного исследования позволяют утверждать, что цефепим/сульбактам эффективен и безопасен при применении в качестве антибактериального средства при лечении пациентов с острым пиелонефритом, требующих госпитализации. Клиничес кая эффективность и безопасность цефепима/сульбак тама соответствуют таковым цефепима, широко применяемого в клинической практике по тем же показаниям.

Конфликт интересов: спонсором исследования было ООО “Алкеми Фарма”. Представители Спонсора не принимали участия в подготовке данной статьи.

1. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии, М., 2002, 382 с. [Stratchunskiy LS, Belousov YuB, Kozlov SN. A practical guide to antiinfective chemotherapy. M., 2002, 382 p. (In Russ.)].
2. Sader HS, Flamm RK, Jones RN. Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of Gram-negative bacteremia isolates in patients with urinary tract infection: results from United States and European hospitals (2009-2011). J Chemother 2014;26(3):133-8.
3. Schito GC, Naber KG, Botto H, et al. The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents 2009;34(5):407-13.
4. Яковлев В.П., Яковлев С.В. Рациональная антимикробная фармакотерапия. М.: Литтерра, 2003, 1008 с. [Yakovlev VP, Yakovlev SV. Rational antimicrobial pharmacotherapy. M.: Litterra, 2003, 1008 p. (In Russ.)].
5. Яковлев С.В. Цефепим – цефалоспориновый антибиотик IV поколения. Антибиотики и химиотерапия 1999;2:32–7. [Yakovlev SV. Cefepim – IV generation cephalosporin antibiotic. Antibiotiki i himioterapiya 1999;2:32-7 (In Russ.)].
6. Barradell LB, Bryson HM. Cefepime. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. Drugs 1994:47(3):471–505.
7. Neu HC. Safety of cefepime: a new extended-spectrum parenteral cephalosporin. Amer J Med 1996;100(6A):68S-75S.
8. Van der Auwera P, Santella PJ. Pharmacokinetics of cefepime: a review. J Antimicrob Chemother 1993;32(Suppl B):103–15.
9. Kessler RE, Fung-Tomc J. Susceptibility of bacterial isolates to beta-lactam antibiotics from U.S. clinical trials over a 5-year period. Amer J Med 1996; 100(6A):13S-9S
10. Schwartz JI, Jauregui LE, Bachmann KA, et al. Multiple-dose pharmacokinetics of intravenously administered cefoperazone and sulbactam when given in combination to infected, seriously ill, elderly patients. Antimicrob Ag Chemother 1988; 32(5):730–5.
11. Tong W, Wang R, Chai D, et al. *In vitro* activity of cefepime combined with sulbactam against clinical isolates of carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp. Intern J Antimicrob Ag 2006;28(5):454–6.
12. CLSI Standards & Guidelines. URL: https://clsi.org/standards/(дата обращения: 03.10.2018).

Open-label, randomised, controlled study to compare the efficacy and safety of cefepime/sulbactam and cefepime in patients with acute pyelonephritis

M.V. Zhuravleva[1,2], V.B. Vasilyuk[3], D.S. Gorelov[4], M.V. Faraponova[5], V.B. Shunkov[6], A.M. Kurnakov[7], L.Yu. Kulagina[7], O.Yu. Fakhrutdinova[7], N.A. Bylova[8], M.I. Korsunskaya[8], O.I. Kostyukevich[8]

[1]Scientific Center for Drugs Expertise, Moscow, [2]Sechenov First Moscow State Medical University,[3]Research Institute of Industry and Sea Medicine, St. Petersburg, [4]Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, St. Petersburg, [5]Center for Strategic Planning and Management of Health Risks, Moscow, [6]Railway Clinical Hospital, St. Petersburg, [7]Clinical Hospital of Tatarstan Republic, Kazan, [7]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Aim. To compare the efficacy and safety of cefepime/sulbactam and cefepime in patients with acute pyelonephritis.

Material and methods. Males and females aged of 18 to 65 years with acute pyelonephritis were randomised into two groups and treated with intravenous cefepime/sulbactam or cefepime 2 g every 12 hours for 7 to 14 days.

Results. Ninety seven patients were enrolled in the study. Ninety six of them completed the treatment according to the protocol. At baseline, the most common identified uropathogens included *E. coli* (67.0%), *E. faecalis* (7.2%), *K. pneumoniae* (3.0%), *P. aeruginosa* (2.0%). The average duration of treatment was 7.65±1.00 и 7.54±0.62 days in the two groups, respectively. In per-protocol population, the efficacy (clinical recovery and eradication of uropathogen) of cefepime/sulbactam and cefepime was 97.9% and 95.8%, respectively (p>0.05). Both drugs were safe and well-tolerated.

Conclustion. Cefepime/sulbactam was at least as safe and effective as cefepime in patients with pyelonephritis.

Key words. *Cefepime, sulbactam, pyelonephritis.*

Conflict of interest: representatives of Sponsop did not participate in the preparation of the manuscript.

Correspondence to: M.V. Zhuravleva, MD, Sechenov First Moscow State Medical University, Trubetskaya 8/2, Moscow 119882, Russia.

To cite: Zhuravleva MV, Vasilyuk VB, Gorelov DS, et al. Open-label, randomised, controlled study to compare the efficacy and safety of cefepime/sulbactam and cefepime in patients with acute pyelonephritis. Clin Pharmacol Ther 2018;27(5):41-45. DOI 10.32756 /0869-5490-2018-5-41-45.

Безопасность и приверженность длительной терапии нуклеозидными и нуклеотидными аналогами у больных хроническим гепатитом В

Э.К. Ибрагимов[1], Д.Т. Абдурахманов[1], Е.Н. Никулкина[1], Т.П. Розина[1,2], Е.Л. Танащук[1], С.В. Паневкина[2], А.Л. Филатова[1], В.В. Карпов[1]

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

Для корреспонденции: Д.Т. Абдурахманов. Клиника им. Е.М. Тареева, Москва, 119435, Россолимо, 11/5. abdjamal@mail.ru

Для цитирования: Ибрагимов Э.К., Абдурахманов Д.Т., Никулкина Е.Н. и др. Безопасность и приверженность длительной терапии нуклеозидными и нуклеотидными аналогами у больных хроническим гепатитом В. Клин фармакол тер 2018;27(5):46-51. DOI 10.32756/0869-5490-2018-5-46-51.

Цель. Изучение безопасности и приверженности длительной терапии нуклеозид(т)ными аналогами хронического гепатита В (ХГВ).

Материал и методы. В исследование включены 101 больной ХГВ, которые получали лечение тенофовиром, энтекавиром или телбивудином в течение не менее трех лет. Оценивали динамику сывороточного уровня креатинина и расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ), активности креатинфосфокиназы (КФК), другие нежелательные явления, а также приверженность к терапии.

Результаты. При лечении тенофовиром в течение 5 лет отмечено увеличение креатинина сыворотки в среднем на 14 мкмоль/л (на 12,2%) и снижение СКФ в среднем на 12,3 мл/мин (на 13,5%). При лечении телбивудином в течение 8 лет СКФ увеличилась в среднем на 6,2 мл/мин (на 5,9%), а при лечении энтекавиром в течение 8 лет она практически не изменилась. У 5 (21,7%) пациентов, принимавших телбивудин, наблюдалось выраженное повышение активности КФК с клиническими признаками миопатии, у 3 из них терапия была прекращена. При лечении энтекавиром и тенофовиром клинически значимых изменений КФК и развития миопатии не отмечено. Частота "сохранения на терапии" при лечении телбивудином была ниже (48% к 8 году лечения), чем при применении тенофовира (72% к 5 году лечения) и энтекавира (89% к 8 году лечения). Хорошая приверженность к лечению при приеме энтекавира (91%) и тенофовира (92%) отмечалась чаще, чем при приеме телбивудина (70%).

Заключение. Энтекавир и тенофовир – наиболее безопасные препараты при длительном лечении ХГВ и характеризуется высоким уровнем "сохранения на терапии" и приверженности. При длительном лечении тенофовиром необходим контроль функции почек.

Ключевые слова. *Хронический гепатит В, энтекавир, тенофовир, телбивудин, безопасность.*

В мире около 260 млн человек страдают хроническим гепатитом В (ХГВ) [1]. В России заболеваемость ХГВ достигает 12,6 на 100 тыс населения, а число больных составляет от 3 до 5 млн [2]. В настоящее время для лечения ХГВ применяют пегилированный интерферон- α или аналоги нуклеозидов и нуклеотидов (АН), главным образом, энтекавир, тенофовир дизопроксил фумарат, тенофовир алафенамид и реже телбивудин [3-5]. В последние годы чаще применяют АН, которые подавляют репликацию вируса, что, как правило, сопровождается нормализацией активности печеночных ферментов и улучшением гистологической картины печени (в том числе, регрессом фиброза) [5]. Лечение ХГВ предполагает длительный прием АН (не менее 3–5 лет), а в некоторых случаях, в частности, при циррозе печени, может потребоваться и пожизненное лечение, что определяет актуальность оценки безопасности и приверженности к терапии [6-8]. Низкая приверженность снижает эффективность лечения, увеличивает риск осложнений, а также способствует селекции резистентных штаммов вируса [9-13].

Целью исследования было изучение безопасности и приверженности длительной терапии АН.

Материал и методы

В исследование включали больных ХГВ, которые в течение по крайней мере 3 лет получали АН (тенофовир дизопроксил фумарат, энтекавир или телбивудин). Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Для оценки безопасности терапии, наряду с опросом и осмотром, каждые 6 мес оценивали активность аминотрансфераз, креатинфосфокиназы (КФК) и сывороточный уровень креатинина. Для оценки почечной безопасности определяли скорость клубочковой фильтрации

papers5_Layout 1 25.11.18 10:55 Page 47

ТАБЛИЦА 1. Характеристика пациентов

Показатели	Тенофовир (n=25)	Энтекавир (n=65)	Телбивудин (n=23)	Всего (n=113)
Возраст, годы	43±13	44±14	35±12	42±14
Мужчины, n (%)	21 (84)	45 (69)	4 (17)	85 (75)
Масса тела, кг	75±13	76±15	77±13	76±14
Цирроз, n (%)	5 (20%)	5 (8%)	0	10 (9%)
АСТ, МЕ/мл	75±53	93±75	79±34	86±64
АЛТ, МЕ/мл	121±83	100±69	110±52	108±70
Длит. лечения, мес	43±10	68±28	64±31	61±30

(СКФ) по формуле Cockcroft-Gault (в мл/мин).

На основании анкетирования и подсчета количества таблеток проводились оценка нежелательных явлений, приверженности пациентов к лечению и “сохранение на терапии”. Анкетирование осуществлялось каждые 3-6 месяцев при встрече с пациентом или во время телефонного звонка. Приверженность к лечению оценивали на основании количества пропусков приемов препарата за один месяц (0-1 – хорошая; 2-3 – удовлетворительная; более 3 – плохая). “Сохранение на терапии” определяли как % от числа пациентов, продолжавших лечение исходно назначенным препаратом.

Статистический анализ был выполнен с использованием программы MedCalc (версия 11.2, 2011 MedCalcSoftwareb - vba, Ostend, Belgium). Для определения различий количественных показателей между группами использовали ранговые тесты Манна-Уитни, Крускала-Уоллиса или критерий Джонкхиера-Терпстры. Оценка приверженности к лечению проводилась по результатам U-теста Манна-Уитни при сравнении медианы наблюдений количества принятых таблеток в группе каждого препарата за 3 месяца. Оценка мощности производилась методом Монте-Карло. Средние значения креатинина сыворотки и СКФ представлены как медиана и интерквартильный диапазон (IQR).

Результаты

За период с 2008 по 2017 г. 101 больной ХГВ получал противовирусную терапию АН в течение не менее трех лет (максимально в течение 9 лет). У 12 пациентов было отмечено развитие резистентности к препарату, а один АН был заменен на другой, поэтому число наблюдений составило 113. В 65 случаях пациенты принимали энтекавир в дозе 0,5 мг/сут, в 25 – тенофовир дизопроксил фумарат в дозе 300 мг/сут и в 23 – телбивудин в дозе 600 мг/сут. Исходная характеристика пациентов приведена в табл. 1.

Почечная безопасность. Сывороточный уровень креатинина при лечении энтекавиром, телбивудином и тенофовиром оставался в пределах референсных значений на протяжении всего периода лечения. При лечении тенофовиром он увеличился в среднем на 14,0 мкмоль/л (7,0;27,0) за 5 лет (p=0,0034), или на 12,2% (8,0;27,5) от исходного (рис. 1). Увеличение сывороточного уровня креатинина на 10% и более от исходного наблюдалось у 17 (68%) пациентов, от 5 до 10% – у 6 (24%). При лечении энтекавиром сывороточный уровень креа тинина снизился в среднем на 6,6 мкмоль/л (-10,1;7,9) к 8-му году лечения, или на 7,5% (–11,5;8,2) от исходного. Увеличение уровня креатинина на 10% и более от исходного отмечено у 11 (17%) пациентов, от 5 до 10% – у 10 (15%). При лечении телбивудином сывороточный уровень креатинина снизился на 8,1 мкмоль/л (-10,4;1,4) к 8-му году лечения, или на 9,8% (-11,6;1,5). Увеличение сывороточного уровня креатинина сыворотки от 5 до 10% от исходного наблюдалось у 3 (13%) пациентов. Случаев более значительного повышения сывороточного уровня креатинина не было.

При лечении тенофовиром СКФ в среднем снизилась на 12,3 мл/мин (–21,8;–6,8) к 5-му году (p=0,008), или на 13,5% (–24,0;–7,5) (рис. 2). У 4 (16%) пациентов наблюдалось снижение СКФ на 15% и более от исходной. При лечении телбивудином СКФ в среднем увеличилась на 6,2 мл/мин (-7,3;19,7) к 8-му году

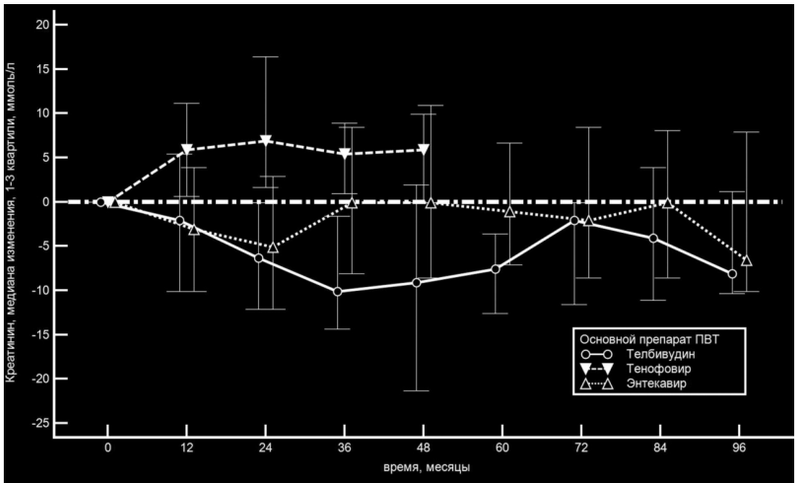

Рис. 1. Изменение креатинина сыворотки (мкмоль/л) от исходного при терапии АН

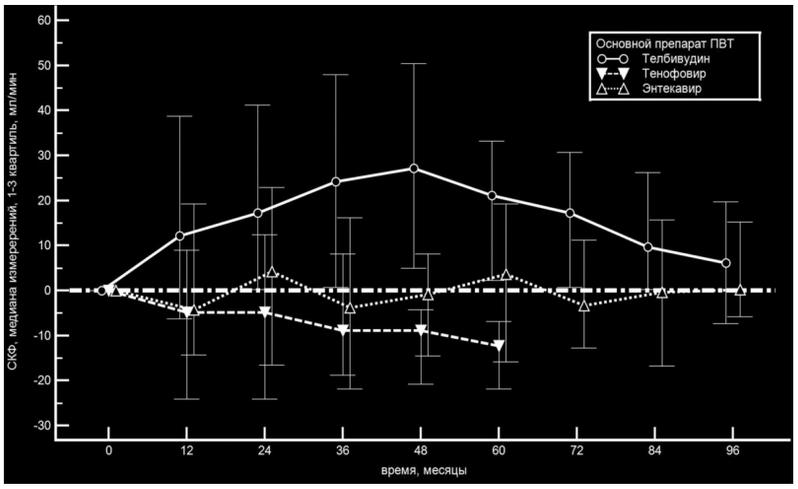

Рис. 2. Изменения СКФ (мл/мин) по Кокрофту-Голту при терапии АН

papers5_Layout 1 25.11.18 10:55 Page 48

ТАБЛИЦА 2. Увеличение активности КФК сыворотки при лечении телбивудином, n (%)

Степень повышения КФК	n=23
1 (до 3 норм)	6 (26,1)
2 (от 4 до 7 норм)	3 (13,0)
3 (от 8 до 10 норм)	2 (8,7)
4 (более 10 норм)	1 (4,4)

(p=0,023), или на 5,9% от исходной. При лечении энтекавиром СКФ практически не изменилась (+0,2 мл/мин; −5,8;+15,2) к 8-му году, что составило +0,21% (−6,1;16,0).

Мышечная безопасность. У 3 (4,6%) пациентов принимавших энтекавир, и 1 (4,0%) − тенофовир, отмечено незначительное транзиторное повышение активности КФК (менее 3 норм) без клинических признаков миопатии. При лечении телбивудином у 12 (52,2%) пациентов наблюдалось повышение активности КФК различной степени в среднем через 19±8 мес после начала терапии (табл. 2). У 7 из них повышение КФК имело транзиторный характер, не сопровождалось клиническими проявлениями и не потребовало коррекции терапии. У 5 (21,7%) пациентов отмечены признаки миопатии (боли и слабость в мышцах), а у 3 из них − прогрессирование поражения мышц (появились затруднения при ходьбе, вставании с постели или из положения сидя). У пациентов с клиническими проявлениями миопатии отмечалось более выраженное повышение активности КФК сыворотки (у 3 − более 8 норм). У 2 пациентов боли прошли самостоятельно, а у 3 больных терапия телбивудином была прекращена из-за миопатии. После замены телбивудина на тенофовир активность КФК нормализовалась, а симптомы миопатии исчезли.

Другие нежелательные явления. Большинство нежелательных явлений в ходе терапии АН были легкими или умеренно выраженными и транзиторными (табл. 3). Наиболее частые нежелательные явления, которые, вероятно, были связаны с АН, включали повышение активности АЛТ и/или АСТ (19,8%), головную боль (9,8%), тошноту (20,7%) и астенический синдром (13,8%). Повышение активности АЛТ и/или АСТ за весь период наблюдения отмечено в 20 (19,8%) случаях в среднем через 13±5 мес терапии. При этом, у 8 пациентов повышение активности АЛТ и/или АСТ было преходящим, у 12 пациентов было обусловлено развитием резистентности к препарату и рецидивом гепатита В (2 пациента исходно получали энтекавир и 10 − телбивудин). Во всех случаях развития резистентности и вирусологического прорыва терапия была изменена (10 пациентов начали прием тенофовира и 2 − прием энтекавира).

Два (1,9%) пациента умерли. Один случай смерти не был связан с гепатитом В и лечением, у второго пациента без цирроза печени, достигшего авиремии, причиной смерти было гепатоцеллюлярная карцинома.

"Сохранение на терапии". Всего за период наблюдения (в среднем 61±30 мес) лечение исходно назначенным препаратом по различным причинам было прекращено в 25 (22,1%) случаях. "Сохранение на терапии" снижалось по мере увеличения длительности лечения и составило 100%, 99%, 99%, 90% и 82% через 12, 24, 36, 48 и 60 мес, соответственно (рис. 3).

Лечение телбивудином прекратили 12 (52,1%) из 23 пациентов. К 8-му году лечения частота "сохранения на терапии" составила 47,9%. Причинами прекращения лечения были неэффективность (вирусологический прорыв) в 8 случаях, неэффективность лечения и развитие миопатии одновременно в 2, развитие миопатии в 1, немедицинские показания в 1. Лечение энтекавиром прекратили 7 (10,7%) пациентов, а частота "сохранения на терапии" в течение 8 лет составила 89,3%. Два пациента прекратили лечение вследствие его неэффективности (вирусологический прорыв), трое − по причине, не связанной с препаратом или заболеванием, и двое − умерли. Лечение тенофовиром прекратили 6 (24,0%) пациентов (во всех случаях по причине, не связанной с препаратом или заболеванием), а частота "сохранения на терапии" в течение 5 лет составила 76,0%. При этом, в первые 3 года все пациенты продолжали лечение энтекавиром и тенофовиром. Всего 10 пациентов самостоятельно (не по медицинским показаниям) прекратили лечение АН, 1 (4,3%) из них получал телбивудин, 3 (4,6%) − энтекавир и 6 (24%) − тенофовир. Причинами прекращения лечения оказались отсутствие возможности покупать препарат (n=7) и планирование беременности (n=3).

Приверженность к терапии. При лечении энтекавиром хорошая приверженность к терапии (>97%) отмечена у 59 (91%) пациентов, удовлетворительная (90-97%) − у 2 (3%) и плохая (<90%) − у 4 (6%) пациентов, при лечении тенофовиром − у 23 (92%), 1 (4%) и 1 (4%)

ТАБЛИЦА 3. Нежелательные явления при лечении АН, n (%)

Нежелательные явления	Тенофовир (n=25)	Энтекавир (n=65)	Телбивудин (n=23)	Всего (n=113)
Миалгия	5 (21,7)	0	0	5 (4,9)
Новообразования	1 (4,3)	1 (1,5)	0	2 (1,9)
Дискомфорт и боль в правом подреберье	2 (8,7)	2 (3,0)	1 (4,0)	5 (4,9)
Тошнота	6 (23,0)	12 (18,4)	3 (12,0)	21 (20,7)
Головная боль	12 (52,1)	5 (7,6)	3 (12,0)	20 (19,8)
Повышение АЛТ и/или АСТ	12 (52,1)	6 (9,2)	2 (8,0)	20 (19,8)
Желудочно-кишечные нарушения	1 (4,3)	1 (1,5)	1 (4,0)	3 (2,9)
Астенический синдром	5 (21,7)	5 (7,7)	4 (16,0)	14 (13,8)
Смерть	1 (4,3)	1 (1,5)	0	2 (1,9)

papers5_Layout 1 25.11.18 10:55 Page 49

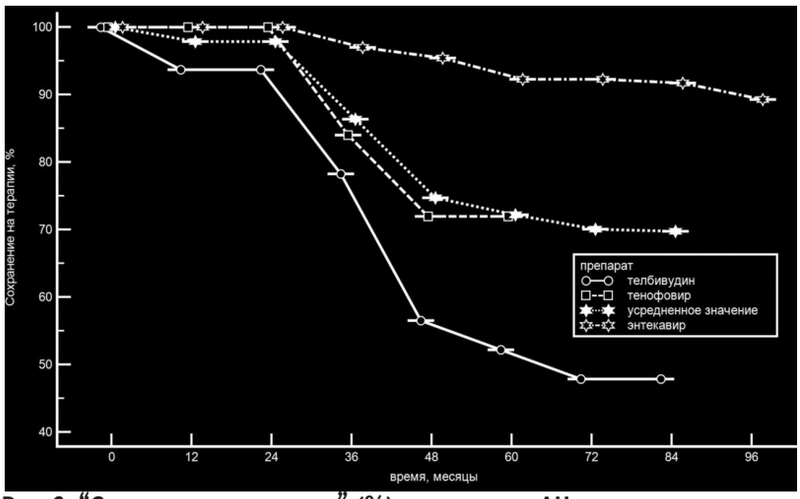

Рис. 3. "Сохранение на терапии" (%) при лечении АН

пациентов, соответственно, при лечении телбивудином – у 16 (70%), 1 (4%) и 6 (26%) пациентов.

Обсуждение

Лечение АН, как правило, безопасно и хорошо переносится. В редких случаях, особенно у больных с декомпенсированным поражением печени, возможно развитие тяжелой миопатии, невропатии, почечной недостаточности и лактат-ацидоза вследствие повреждения митохондриальной ДНК [14]. В нашем исследовании ни у одного пациента не отмечено развитие этого тяжелого и часто фатального осложнения. Среди других нежелательных явлений АН описаны поражение почек, мышц и костной ткани.

Известно, что у больных ХГВ, особенно на стадии цирроза печени, чаще, чем в популяции, встречается нарушение функции почек. В одном исследовании СКФ у 20% больных ХГВ до начала терапии составляла 60-89 мл/мин/1,73 м ^{2} [15]. В связи с этим, вопросы почечной безопасности при лечении АН приобретают особую актуальность. При лечении тенофовиром встречается поражение почек (включая синдром Фанкони) и костей (остеопения и остеопороз) вследствие тубулопатии [16,17]. В одной из работ показано, что терапия тенофовиром в течение 2 лет сопровождается уменьшением СКФ в среднем на 4,8 мл/мин, при этом у 18% пациентов отмечено снижение СКФ на 25% и более, а у 1,2% – ниже 50 мл/мин [18]. В исследовании Wu и соавт. СКФ при лечении тенофовиром в течение 3 лет снизилась в среднем на 6,5 мл/мин [22]. Мы также отметили снижение СКФ (в среднем на 12,3 мл/мин) и повышение уровня креатинина сыворотки (в среднем на 14 мкмоль/л) при лечении тенофовиром в течение 5 лет. У 16% пациентов наблюдалось снижение СКФ на 15% и более и лишь у 1 (4%) – на 25% от исходного. Ни у одного пациента не отмечено снижения СКФ менее 50 мл/мин. В связи с небольшим количеством пациентов (n=25) мы не выявили статистически достоверных факторов риска снижения СКФ при лечении тенофовиром. В литературе факторами риска повреждения почек при лечении тенофовиром считают наличие сахарного диабета, низкую концентрация витамина D в крови и исходное заболевание почек. Поэтому в настоящее время у пациентов с исходными признаками или факторами риска повреждения почек рекомендуется применять энтекавир или новую форму тенофовира (тенофовир алафенамид) [19]. Мы не обнаружили статистически достоверного изменения уровня креатинина сыворотки (–6,6 мкмоль/л) и СКФ (+0,2 мл/мин) при лечении энтекавиром в течение 8 лет. В исследовании Wu и соавт. также не отмечено клинически значимого изменения СКФ (в среднем +2,0 мл/мин/1,73м ^{2}) при лечении энтекавиром в течение 3 лет [22].

В нашем исследовании при лечении телбивудином (в среднем в течение 5 лет) наблюдалось снижение сывороточного уровня креатинина (в среднем на 8,1 мкмоль/л) и увеличение СКФ (в среднем на 6,2 мл/мин). Другие авторы также отмечают улучшение показателей азотовыделительной функции почек при лечении телбивудином, механизм которого остается неясным [20]. В частности в исследовании GLOBE показано, что СКФ увеличилась в среднем на 8,5% от исходной при лечении телбивудином в течение 2 лет. Более значительное повышение СКФ отмечено у пациентов с исходными факторами риска почечного повреждения: исходная СКФ в пределах 60-89 мл/мин/1,73 м ^{2} (на 17,2%), возраст старше 50 лет (на 11,4%), компенсированный (на 7,2%) и декомпенсированный цирроз печени (на 2,0%) [21]. Могут ли эти данные рассматриваться как основание для применения телбивудина у больных с исходным нарушением функции почек или факторами риска ее развития остается неясным, особенно с учетом более высокой частоты развития резистентности при длительном приеме телбивудина по сравнению с энтекавиром и тенофовиром.

В нашем исследовании у 52% пациентов, получавших телбивудин, наблюдалось повышение активности КФК в среднем через 19±3 мес от начала лечения. У 5 (21,7%) пациентов отмечены признаки миопатии (боли и слабость в мышцах), а у 3 из них – прогрессирование поражения мышц. В работе Zou и соавт. незначительное повышение активности КФК (<3 норм) отмечено у 63% пациентов, получавших телбивудин [23]. По данным обзора Cochrane 2007 г., миалгия при терапии телбивудином развивается в 12-14% случаев, бессимптомное повышение активности КФК – в 9%, а миопатия – в 0,5% [24]. В ретроспективном исследовании Avila и соавт. поражение мышц (миалгия/миопатия/миозит) в течение 208 недель лечения телбивудином наблюдалось в 4,1% случаев [25]. В исследовании

papers5_Layout 1 25.11.18 10:55 Page 50

GLOBE у 12,9% пациентов выявили повышение уровня КФК более чем в 7 раз, как правило, транзиторное, у 2 пациентов отмечена миопатия, которая проходила после прекращения терапии [26]. В другой работе повышение активности КФК наблюдалась в 10,1% случаях, а миалгия – в 6,1% [27]. В исследованиях, проводившихся в клинической практике, при лечении телбивудином отмечена более высокая частота повышения активности КФК и миопатии. В частности, в работе Ма и соавт. повышение активности КФК наблюдали у 42% пациентов в течение 3 лет, у половины из них имелись симптомы поражения мышц [28].

Удобный режим дозирования (1 таблетка в сутки), высокая безопасность и хорошая переносимость, как правило, обусловливают высокую приверженность к лечению АН при ХГВ. В нашей работе 87% пациентов пропускали прием не более одной таблетки в месяц, особенно при приеме тенофовира (92%) и энтекавира (91%) и реже при лечении телбивудином (70%). Мы не смогли выявить причины более низкой приверженности к лечению телбивудином. Хотя необходимо отметить, что средний возраст пациентов, получавших телбивудин, был достоверно ниже (35±12 лет) такового больных, принимавших тенофовир (43±13 лет) и энтекавир (44±14 лет). В ряде работ показано, что приверженность к терапии в среднем ниже у больных молодого возраста [32,39]. В связи с этим лицам молодого возраста необходимо чаще и более детально объяснять необходимость регулярного приема препарата, рекомендовать использование технических устройств для напоминания о времени приема препарата. В целом ряде работ показано, что низкая приверженность к лечению ассоциируется с более высоким риском развития резистентности к лечению [29,30]. В нашей работе среди пациентов с плохой приверженностью к лечению телбивудином чаще наблюдалось развитие резистентности к лечению и рецидива гепатита по сравнению с пациентами с хорошей приверженностью (66% и 35%, соответственно, $p<0.05$). Показано также, что приверженность к лечению, как правило, снижается при увеличении длительности терапии [36,37]. Среди других факторов, ассоциирующихся с приверженностью к терапии, выделяют уровень материального благополучия и образования пациента, количество других принимаемых лекарственных средств, степень взаимодействия врача и пациента [32,35,38,39]. В исследовании Peng и соавт. приверженность пациентов к терапии телбивудином и энтекавиром оказалась одинаковой (99% и 98%, соответственно), однако авторы оценивали ее через 12 мес от начала терапии [33].

Частота “сохранения на терапии” в нашей работе была ниже при лечении телбивудином (48%) и тенофовиром (76%) и выше – энтекавиром (89%). Если при лечении телбивудином основной причиной досрочного прекращения лечения было развитие резистентности к препарату или миопатии, то при лечении тенофовиром – отсутствие материальных возможностей продолжать покупать препарат. Более высокая частота “сохранения на терапии” при лечении энтекавиром была обусловлен как высокой эффективностью и безопасностью по сравнению с таковыми телбивудина, так и тем, что подавляющее большинство пациентов получали терапию бесплатно в рамках федеральных и региональных программ (в отличие от тенофовира, который большинство пациентов приобретали самостоятельно). Аналогичные результаты были получены Chien и соавт., в работе которых терапия телбивудином была прекращена у 39% пациентов против 9% пациентов, принимавших энтекавир [34]. В исследовании Xu и соавт. также показана высокая частота прекращения лечения (в 48,7% случаев) вследствие высокой стоимости препаратов [35]. Таким образом, можно предполагать, что повышение доступности лечения и применение более эффективных и безопасных препаратов будет сопровождаться увеличением показателя “сохранения на терапии” при длительном лечении АН у больных ХГВ.

Заключение

Длительная терапия энтекавиром и тенофовиром безопасна и характеризуется высокой частотой “сохранения на терапии” и хорошей приверженностью к лечению. При длительной терапии тенофовиром необходим мониторинг функции почек. Лечение телбивудином ассоциируется с высокой частотой преждевременного прекращения терапии вследствие развития резистентности к препарату и поражения мышц. Плохая приверженность к лечению телбивудином наблюдалась у лиц молодого возраста и сопровождалась более высоким риском неэффективности терапии.

Конфликт интересов: нет.

1. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, et al. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. Lancet 2015;386:1546-55.
2. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маевская М.В. и др. Диагностика и лечение гепатита В у взрослых: консенсус экспертов. Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение 2013;4(5):75-102 [Ivashkin VT, Yushchuk ND, Mayevskaya MV. Hepatitis B: diagnosis and treatment in adults. Expert consensus. Infektsionnye bolezni: Novosti. Mneniya. Obuchenie 2013;4(5):75-102. (In Russ.)].
3. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ: et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. Hepatology 2018; 67(4):1560-99.
4. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol 2012;57(1): 167-85.
5. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маевская М.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом В. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2014;24(3):58-88 [Ivashkin VT, Yushchuk ND, Mayevskaya MV, et al. Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and the Russian society on studying of liver diseases on diagnostics and treatment of adult patients with hepatitis B. Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii 2014;24(3):58-88 (In Russ.)].
6. Ogawa E, Furusyo N, Nguyen MH. Tenofovir alafenamide in the treatment of chronic hepatitis B: design, development, and place in therapy. Drug Des Devel Ther 2017;11:3197-204.
7. Zheng J, Deng M, Qiu X, et al. Rhabdomyolysis, lactic acidosis, and multiple organ failure during telbivudine treatment for hepatitis B: a case report and review of the literature. J Med Case Rep 2017;11(1):331.
8. Sobhonslidsuk A, Numthavaj P, Wanichanuwat J, et al. Reversal of proximal renal tubular dysfunction after nucleotide analogue withdrawal in chronic hepatitis B. Biomed Res Int 2017;2017:4327385.
9. Liu J, Chen T, Zhao Y. Telbivudine therapy for gravidas with chronic hepatitis B infection and patients at risk of renal impairment. J Viral Hepat 2017;24(S1):6-11.

papers5_Layout 1 25.11.18 10:55 Page 51

10. Tsai MC, Chen CH, Hung CH, et al. A comparison of efficacy and safety of 2- year telbivudine and entecavir treatment in patients with chronic hepatitis B: a match–control study. Clin Microbiol Infection 2014;20(2):O90-O100.
11. Rodríguez M, Pascasio JM, Fraga E, et al. Tenofovir vs lamivudine plus adefovir in chronic hepatitis B: TENOSIMP-B study. World J Gastroenterol 2017;23(41): 7459-69.
12. Luo XD, Chen XF, Zhou Y, et al. Comparison of 208-week sequential therapy with telbivudine and entecavir in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with suboptimal responses to 24 weeks of Peg-IFN α-2a therapy: An open-labelled, randomized, controlled, "real-life" trial. J Viral Hepat 2017;24(S1):36-42.
13. Shang J, Wen Q, Wang CC, et al. Safety and efficacy of telbivudine for chronic hepatitis B during the entire pregnancy: Long-term follow-up. J Viral Hepat 2017;24(S1):43-8.
14. Kayaaslan B, Guner R. Adverse effects of oral antiviral therapy in chronic hepatitis B. World J Hepatol 2017;9(5):227-41.
15. Mauss S, Berger F, Filmann N, et al. Effect of HBV polymerase inhibitors on renal function in patient with chronic hepatitis B. J Hepatol 2011;55:1235-40.
16. Cho H, Cho Y, Cho EJ, et al. Tenofovir-associated nephrotoxicity in patients with chronic hepatitis B: two cases. Clin Mol Hepatol 2016;22(2):286-91.
17. Riveiro-Barciela M, Tabernero D, Calleja JL, et al. Effectiveness and safety of entecavir or tenofovir in a Spanish cohort of chronic hepatitis B patients: validation of the Page-B Score to predict hepatocellular carcinoma. Dig Dis Sci 2017;62(3):784-93.
18. Agarwal K, Brunetto M, Seto WK, et al. 96 weeks treatment of tenofoviralafenamidevs.tenofovirdisoproxilfumarate for hepatitis B virus infection. J Hepatol 2018;68(4):672-81.
19. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol 2017;67(2):370-398.
20. Chan HLY, Chen YC, Gane EJ, et al. Randomized clinical trial: efficacy and safety of telbivudine and lamivudine in treatment-nave patients with HBV-related decompensated cirrhosis. J Viral Hepat 2012;19:732–3.
21. Gane EJ, Deray G, Liaw YF, et al. Telbivudine improves renal function in patients with chronic hepatitis B. Gastroenterology 2014;146(1):138-46.
22. Wu IT, Hu TH, Hung CH, et al. Comparison of the efficacy and safety of entecavir and tenofovir in nucleos(t)ide analogue-naive chronic hepatitis B patients with high viraemia: a retrospective cohort study. Clin Microbiol Infect 2017;23(7):464–9.
23. Zou XJ, Jiang XQ, Tian DY. Clinical features and risk factors of creatine kinase elevations and myopathy associated with telbivudine. J Viral Hepat 2011;18: 892–6.
24. Matthew SJ. Telbivudine for the management of chronic hepatitis B virus infection. Clin Ther 2007;29:2635-53.
25. Avila M, Goncalves S. Creatine kinase elevations during 4 years of continuous telbivudine treatment are transient and not predictive of uncommonly observed muscle related symptoms [abstract]. 60th Annual Meeting of the American Association for the Study of the Liver Diseases (AASLD); October 30 - November 3 2009; Boston, USA.
26. Liaw YF, Gane E, Leung N, et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. Gastroenterology 2009;136(2):486-95.
27. Wang Y, Thongsawat S, Gane E, et al. Efficacy and safety of continous 4 year telbivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. J Viral Hep 2013;20: e37-e46.
28. Ma WM, Lee XH, Liu Y, et al. Multivariate analysis of serum creatine kinase elevations during 3 years telbivudine therapy for 218 patients with chronic hepatitis B. Hepatology 2011;54(S4):1056A.
29. Sogni P, Carrieri MP, Fontaine H, et al. The role of adherence in virological suppression in patients receiving anti-HBV analogues. Antivir Ther 2012;17(2):395-400.
30. Hongthanakorn C, Chotiyaputta W, Oberhelman K, et al. Discrepancy between virological breakthrough and confirmed genotypic resistance in chronic hepatitis B patients receiving nucleos(t)ide analogue therapy in clinical practice. Gastroente - ro logy 2010;138(5):793.
31. Chotiyaputta W, Peterson C, Ditah FA, et al. Persistence and adherence to nucleos(t)ide analogue treatment for chronic hepatitis B. J Hepatol 2011;54(1):12-8.
32. vanVlerken LG, Arends P, Lieveld FI, et al. Real life adherence of chronic hepatitis B patients to entecavir treatment. Dig Liver Dis 2015;47(7):577-83.
33. Peng J, Yin J, Cai S, et al. Factors associated with adherence to nucleos(t)ide analogs in chronic hepatitis B patients: results from a 1-year follow-up study. Patient Prefer Adherence 2015;9:41-5.
34. Chien RN, Peng CY, Kao JH, et al. Higher adherence with 3 - year entecavir treatment than lamivudine or telbivudine in treatment - naïve Taiwanese patients with chronic hepatitis B. J Gastroenterol Hepatol 2014;29(1):185-92.
35. Xu K, Liu LM, Farazi PA, et al. Adherence and perceived barriers to oral antiviral therapy for chronic hepatitis B. Glob Health Action 2018;11(1):1433987.
36. Wójcik K, Piekarska A, Jabłonowska E. Adherence to antiviral therapy in HIV or HBV-infected patients. Przegl Epidemiol 2016;70(1):27-32.
37. Tütüncü EE, G üner R, G ürbüz Y, et al. Adherence to nucleoside/nucleotide analogue treatment in patients with chronic hepatitis B. Balkan Med J 2017;34(6): 540-5.
38. Giang L, Selinger CP, Lee AU. Evaluation of adherence to oral antiviral hepatitis B treatment using structured questionnaires. World J Hepatol 2012;4(2):43-9.
39. Sheppard-Law S, Zablotska-Manos I, Kermeen M, et al. Factors associated with non-adherence to HBV antiviral therapy. Antivir Ther 2018;23(5):425-33.

Safety and adherence to the long-term treatment with nucleoside and nucleotide analogues in patients with chronic hepatitis B

E.K. Ibragimov[1], D.T. Abdurakhmanov[1], E.N. Nikulkina[1], T.P. Rozina[1,2], E.L. Tanashuk[1], S.V. Panevkina[2], A.L. Filatova[1], V.V. Karpov[1]

[1]Sechenov First Moscow State Medical University,
[2]Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Aim. To evaluate the safety, the persistence and adherence rates of the long-term nucleos(t)ide analogs treatment in patients with chronic hepatitis B (CHB).

Material and methods. One hundred and one patients with CHB who were treated with telbivudine, tenofovir disoproxil fumarate (TDF), or entecavir for at least 3 years were enrolled in the study. We assessed the renal (serum creatinine [sCr], eGFR by Cockcroft-Gault [eGFR]) and muscle (serum CPK level) safety parameters and the other adverse events. Persistence was defined as continuing acquisition of medication during follow-up, while adherence was defined as the percentage of days during which patients took medication.

Results. TDF treated patients showed increase in median serum creatinine level (14 μmol/l, +12,2% from baseline, p=0.0034) and median decrease in eGFR (12,3 ml/min, -13,5% from baseline, p=0.008) during 5-year follow-up. Telbivudine treated patients showed median increase in eGFR (6,2 ml/min, +5,9% from baseline, p=0.023) during 8-year follow-up. There were no changes in sCr or eGFR in entecavir treated patients during 8-year follow-up. Five (21,7%) telbivudine treated patients developed myalgia and myopathy. Treatment was discontinued in 3 of 5 patients. No clinically significant increase in CPK level or myopathy developed in entecavir or TDF treated patients. The mean persistence rate was 78%. It was higher among entecavir treated patients (89%) compared with that in tenofovir (76%) or telbivudine (48%) treated patients. The adherence rate was better in tenofovir (92%) and entecavir (91%) treated patients then in telbivudine (70%) treated patients.

Conclusion. Entecavir and tenofovir were safe and were associated with the higher persistence and adherence rates during long-term treatment in patients with CHB. Renal safety parameters should be monitored in tenofovir treated patients.

Key words. *Chronic hepatitis B, entecavir, tenovofir, telbivudin, safety.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: D.T. Abdurakhmanov, MD. Tareev Clinic of Internal Disease, Sechenov First Moscow State Medical University. Rossolimo, 11/5, Moscow, 119435, Rus - sia. abdjamal@mail.ru

To cite: Ibragimov EK, Abdurakhmanov DT, Nikulkina EN, et al. Safety and adherence to the long-term treatment with nucleoside and nucleotide analogues in patients with chronic hepatitis B. Clin Pharmacol Ther 2018;27(5):46-51. DOI 10.32756/ 0869-5490-2018-5-46-51.

Выраженность бендопноэ как прогностический маркер декомпенсации хронической сердечной недостаточности

Д.О. Драгунов[1], А.В. Соколова[1], Г.П. Арутюнов[1], А.Д. Гасанова[2], Т.В. Латышев[1,2]

[1]ГБОУ ВПО "Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
[2]ГБУЗ Городская поликлиника № 6 ДЗМ, Москва

Для корреспонденции: Д.О. Драгунов, кафедра пропедевтики внутренних болезней, общей физиотерапии и лучевой диагностики педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, 115093, ул. Павловская, д. 25, корп. 13. tamops2211@gmail.com.

Для цитирования: Драгунов Д.О., Соколова А.В., Арутюнов Г.П. и др. Выраженность бендопноэ как прогностический маркер декомпенсации хронической сердечной недостаточности. Клин фармакол тер 2018; 27(5):52-56. DOI 10.32756/0869-5490-2018-5-52-56.

Бендопноэ — это недавно описанный новый симптом хронической сердечной недостаточности (ХСН), характеризующийся появлением одышки при наклоне туловища вперед.

Цель. Изучение риска развития декомпенсации ХСН у пациентов с сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка и бендопноэ.

Материал и методы. В исследование были включены 53 пациента в возрасте в среднем 73,0±11,7 лет с ХСН и сохраненной ФВ (49,0±12,8%). Основными симптомами ХСН были отеки (67,9%) и одышка (98,1%). ХСН I функционального класса (ФК) по NYHA была диагностирована у 16,6% пациентов, II ФК — у 54,5%, III ФК — у 25,7%. У всех пациентов определяли потребление соли с помощью опросника "Charlton: SaltScreener" и время возникновения бендопноэ после наклона.

Результаты. Бендопноэ выявили у 75,5% пациентов. В среднем оно возникало через 22,5±9,3 с после наклона. Пациенты с бендопноэ в 95,0% случаев жаловались на одышку, в 80,0% — на ортопноэ и в 27,5% — на ночную пароксизмальную одышку. Другие симптомы ХСН отсутствовали только у 3,8% пациентов с бендопноэ. Потребление более 10 г соли в сутки увеличивало риск возникновения всех симптомов ХСН, за исключением ночной пароксизмальной одышки. Наличие бендопноэ ассоциировалось с достоверным увеличением риска декомпенсации ХСН в 1,5 раза ($p<0,05$) при потреблении соли более 10 г/сут. Кроме того, установлено увеличение риска декомпенсации ХСН в 7,1 раза ($p<0,05$) у пациентов, у которых бендопноэ возникало в течение 20 с после наклона.

Заключение. Риск декомпенсации ХСН был самым высоким у пациентов с бендопноэ, возникавшим в течение 20 с после наклона или сочетавшимся с употреблением соли более 10 г/сут независимо от времени возникновения симптома.

Ключевые слова. *Бендопноэ, хроническая сердечная недостаточность, декомпенсация, одышка, соль.*

В клинической практике врач в большинстве случаев обращает внимание на частые и типичные проявления хронической сердечной недостаточности (ХСН), такие как отеки и одышку, зачастую не дифференцируя тип нарушения дыхания: ортопноэ, ночная пароксизмальная одышка и др. Распознавание конкретного типа нарушения дыхания или другого симптома задержки жидкости позволяет получить дополнительную информацию как об отделе сердца, в наибольшей степени задействованном в патологическом процессе, так и о внутрисердечной гемодинамике. Так, например, доказано, что ортопноэ свидетельствует о поражении в большей степени левого отдела сердца [1], тогда как бендопноэ указывает на вовлечение в патологический процесс правого предсердия. Бендопноэ — новый симптом сердечной недостаточности, которые был впервые за долгое время описан в 2014 году J. Thibodeau [2]. Бендопноэ (от англ. слова "*наклон*" и греч. "*отсутствие дыхания*") — появление одышки при наклоне туловища вперед. Наличие данного симптома отражает изменение таких показателей, как сердечный индекс (СИ) и давление заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК), измерить которые достаточно сложно при рутинном обследовании. На сегодняшний день не до конца понятна взаимосвязь наличия бендопноэ и риска декомпенсации ХСН.

Целью исследования было изучение риска развития декомпенсации ХСН у пациентов с сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка и бендопноэ и зависимости этого симптома от уровня потребления соли.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе ГБУЗ Городская поликлиника №6 (филиал 2) Департамента здравоохранения Москвы. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

Пациентов с ХСН отбирали из регистра

papers5_Layout 1 25.11.18 10:55 Page 53

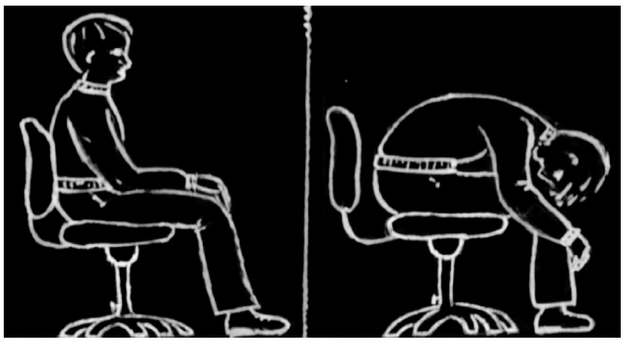

Рис. 1. Техника выполнения пробы для выявления бендопноэ

"Ведение хронических больных с множественными заболеваниями", который включает в себя 970 женщин в возрасте 55 лет и старше и мужчин в возрасте 60 лет и старше, имеющих по крайней мере три из следующих хронических заболеваний: гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца (ИБС), ХСН, цереброваскулярная болезнь, сахарный диабет 2 типа, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, хроническая болезнь почек, фибрилляция/трепетание предсердий. Критериями включения были возраст ≥55 лет у женщин и ≥60 лет у мужчин, диагноз ХСН с фракцией выброса (ФВ) левого желудочка >35%, стабильная терапия в течение 3 последних месяцев и наличие подписанного информированного согласия пациента на участие в клиническом исследовании. Критериями невключения служили следующие: маловероятное сотрудничество с пациентом во время исследования, низкая приверженность к терапии по социальным, психологическим, экономическим и иным причинам, недееспособность, любое онкологическое заболевание, злоупотребление алкоголем или лекарственными средствами, запланированное вмешательство на коронарных артериях (например, имплантация стента или аортокоронарное шунтирование), любое другое серьезное хирургическое вмешательство.

Потребление соли определяли с учетом повседневной пищевой привычки с помощью опросника "Charlton: SaltScreener" [3], на основании которого выделяли пациентов, потреблявших 6-10 и более 10 г соли в сутки (максимальное рекомендуемое потребление соли составляет 6 г/сут). Рассчитывали среднее ежедневное употребление соли по результатам анкетирования по отношению к 24-часовой экскреции натрия.

Наличие бендопноэ оценивали с помощью предложенной ранее пробы после пятиминутного отдыха (рис. 1) [2]. Пациент, сидя на стуле, нагибается вперед как при завязывании шнурков или одевании носков. Если в течение 30 с после начала пробы появляется одышка, то он должен сообщить об этом врачу, который фиксирует время ее возникновения (в секундах). Через 30 с после наклона пробу прекращают. При отсутствии одышки во время наклона туловища пробу считают отрицательной (бендопноэ нет).

Статистический анализ. Для статистической обработки полученных данных использовали программное обеспечение Statistica 10.0. Нормальность распределения определяли с помощью критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Применяли методы непараметрической и параметрической статистики. Количественные показатели представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD) или медианы, 25 и 75 процентилей. Для сравнения групп применяли дисперсионный анализ. Различия между переменными проверяли с помощью дисперсионного анализа, критерия Стьюдента при правильном распределении и критерия Манна-Уитни при неправильном. Если данные были представлены в номинальной шкале, различия изучали с помощью критерия χ^2 Пирсона. Для изучения риска и/или шанса возникновения события строили таблицы 2 × 2 и рассчитывали относительный риск (ОР) и отношение шансов (ОШ). При проверке статистических гипотез нулевую гипотезу отвергали при уровне значимости менее 0,05.

Результаты

Характеристика пациентов. Установить контакт удалось со 156 из 254 пациентов, соответствовавших критериям отбора. 115 из них согласились участвовать в исследовании. У этих пациентов оценивали наличие одышки, ночной пароксизмальной одышки, ортопноэ, а также одышки, возникающей при завязывании шнурков или одевании носков (бендопноэ). У 49 пациентов перечисленные симптомы отсутствовали, поэтому они были исключены из исследования. Оставшимся 66

ТАБЛИЦА 1. Клиническая характеристика группы (n=66)

Показатели	Значения
Возраст, годы	73±11,7
Пол, м/ж (n)	26/40
Систолическое АД, мм рт. ст.	126,0±17,0
Диастолическое АД, мм рт. ст.	75,0±11,0
Пульсовое АД, мм рт. ст.	50,0±14,4
Частота сердечных сокращений в минуту	84,0±14,5
Окружность талии, см	103,0±15,3
Индекс массы тела, кг/м²	31,2±6,0
Лабораторные показатели	
Креатинин, мкмоль/л	105,0±49,7
$СКФ_{CKD-EPI}$, мл/мин/1,73 м²	55,9±18,8
Холестерин, ммоль/л	5,0±1,5
Триглицериды, ммоль/л	1,5±0,5
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	2,7±1,2
HbA_{1c}, %	6,6±1,5
МНО	1,1±0,4
Данные эхокардиографии	
Фракция выброса, %	49,0±12,8
Межжелудочковая перегородка, см	1,2±0,2
Задняя стенка левого желудочка, см	1,2±0,2
Конечный диастолический размер ЛЖ, см	5,3±1,0
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м²	142,7±65,0
Заболевания, n (%)	
Гипертоническая болезнь	63 (99,5)
Ишемическая болезнь сердца	56 (84,8)
Постинфарктный кардиосклероз	23 (34,8)
Фибрилляция предсердий	19 (28,8)
Сахарный диабет	26 (39,4)
Хроническая обструктивная болезнь легких	13 (19,7)
Бронхиальная астма	13 (19,7)
Хроническая болезнь почек	13 (19,7)
Цереброваскулярная болезнь	49 (74,2)
Хроническая венозная недостаточность	12 (17,0)
Лекарственная терапия, n (%)	
Спиронолактон	20 (30,3)
Диуретики	54 (81,8)
Ингибиторы АПФ/ антагонисты рецепторов ангиотензина II	57 (86,4)
Бета-адреноблокаторы	39 (59,0)
ФК ХСН, n (%)	
0	2 (3,0)
I	11 (16,6)
II	36 (54,5)
III	17 (25,7)
IV	0

papers5_Layout 1 25.11.18 10:55 Page 54

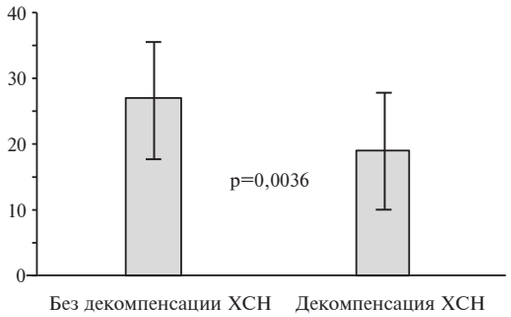

Рис. 2. Срок возникновения (с) бендопноэ после наклона у пациентов с декомпенсацией и без декомпенсации ХСН

ТАБЛИЦА 2. Потребление соли у пациентов с различными симптомами ХСН, n (%)

	n	Потребление соли в сутки	
		6-10 г	>10 г
Одышка	51	35 (68,7)	16 (31,3)
Ночная пароксизмальная одышка	14	9 (64,3)	5 (35,7)
Ортопноэ	40	25 (62,5)	15 (37,5)
Бендопноэ	42	30 (71,8)	12 (28,2)

пациентам было предложено заполнить опросник, позволяющий оценить потребление соли (“Charlton: SaltScreener”). 53 пациента выполнили визит для проведения пробы с целью определения наличия бендопноэ.

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил 73,0±11,7 лет (табл. 1). Среди них преобладали женщины. У большинства больных имелись избыточная масса тела или ожирение, а также артериальная гипертония, однако средние уровни систолического и диастолического артериального давления (АД) соответствовали целевым значениям. У всех пациентов имелась сохраненная ФВ, которая в среднем составила 49,0±12,8%. Все пациенты получали мочегонную и гипотензивную терапию, в основном ингибиторами АПФ/антагонистами рецепторов ангиотензина II и β-адреноблокаторами. Спиронолактон принимали только 20 пациентов, в том числе 13 – в дозе 25 мг и 7 – в дозе 50 мг.

Оценка симптомов ХСН. Одышка отмечалась у 51 (96,2%) из 53 опрошенных пациентов, ночная пароксизмальная одышка – у 14 (26,4%), ортопноэ – у 40 (75,5%), бендопноэ (со слов пациентов) – у 42 (79,2%), отеки – у 36 (67,9%). Практически у всех пациентов бендопноэ сочеталось с одышкой (95,0%), ночной пароксизмальной одышкой (27,5%), ортопноэ (80,0%) или всеми тремя перечисленными симптомами (20,7%). Только у 2 (3,8%) пациентов бендопноэ не сопровождалось другими симптомами ХСН. Значительно реже встречались увеличение печени и асцит, которые выявили у 7 (13,2%) и 2 (3,8%) пациентов, соответственно.

Анализ пробы для выявления бендопноэ. При выполнении пробы бендопноэ выявили у 40 (75,5%) из 53 пациентов. Одышка появлялась в среднем через 22,5±9,3 с после наклона вперед (минимум через 5 с). Следует отметить, что проба оказалась положительной у 17,5% пациентов, у которых не было бендопноэ по данным опроса, и отрицательной у 23,0% пациентов, отметивших наличие бендопноэ при опросе. У 5 (12,5%) из 40 пациентов с бендопноэ диагностировали ХСН I ФК, у 22 (55,0%) – II ФК, у 13 (32,5%) – III ФК.

Пациенты были разделены на тертили по времени возникновения бендопноэ: 1-я группа (n=10) – до 14 с (10,4±2,33 с) после наклона; 2-я группа 2 (n=15) – от 15 до 20 с (17,7±2,9 с); 3-я группа (n=15) – через 21 с и более (25,6±2,5 с).

Анализ опросника “Charlton: SaltScreener”. Среднее потребление соли в баллах у 53 пациентов составило 35,4±9,6, что указывало на высокосолевую диету (суточное потребление соли более 6 г) у всех включенных пациентов. Перевод полученных баллов в граммы потребляемой соли позволил сделать вывод, что 36 (67,9%) пациентов потребляли от 6 до 10 г соли в сутки, а 17 (32,1%) – более 10 г в сутки. Результаты анализа потребления соли у пациентов с различными симптомами ХСН приведены в табл. 2.

Потребление более 10 г соли в сутки ассоциировалось с достоверным увеличением риска возникновения одышки (относительный риск [ОР] 1,5, 95% доверительный интервал [ДИ] 1,2; 1,8, p<0,05), ортопноэ (ОР 1,3, 95% ДИ 1,05; 1,7, p<0,05) и бендопноэ (ОР 1,3, 95% ДИ 1,1; 1,7, p<0,05) и недостоверным увеличением риска появления ночной пароксизмальной одышки (ОР 1,2, 95% ДИ 0,5; 3,1, p>0,05).

Анализ риска развития декомпенсации ХСН. В течение года декомпенсация ХСН была отмечена у 32 (60,4%) из 53 больных, в том числе у 23 (57,5%) из 40 пациентов с бендопноэ. Наличие бендопноэ ассоциировалось с недостоверным увеличением риска декомпенсации ХСН в течение года (ОР 2,9, 95% ДИ 0,8; 10,3, p>0,05). У пациентов с декомпенсацией ХСН во время пробы с наклоном бендопноэ возникало позднее, чем у пациентов, у которых декомпенсация ХСН отсутствовала (рис. 2). Декомпенсация ХСН была зарегистрирована у 8 (80,0%) из 10 пациентов 1-й группы, у 12 (80,0%) из 15 пациентов 2-й группы и у 3 (20,0%) из 15 пациентов 3-й группы.

Следует отметить, что увеличение риска декомпенсации ХСН было статистически значимым у пациентов 1-й и 2-й группы, у которых бендопноэ возникало в течение первых 14 с (ОР 4,7, 95% ДИ 0,99; 22,5, p<0,05) и 15-20 с (ОР 7,1, 95% ДИ 1,6; 32,1, p<0,05) после наклона, соответственно. В то же время у пациентов 3-й группы достоверного увеличения риска декомпенсации ХСН не выявили (ОР 0,4, 95% ДИ 0,1; 2,0, p>0,05).

Среди пациентов с бендопноэ декомпенсация ХСН не была зарегистрирована ни у одного больного с ХСН I ФК и отмечена у 12 (54,5%) из 22 пациентов с ХСН II ФК и у 12 (92,3%) из 13 пациентов с ХСН III ФК. У пациентов с ХСН III ФК риск декомпенсации был достоверно выше, чем у пациентов с ХСН I и II ФК

papers5_Layout 1 25.11.18 10:55 Page 55

(ОР 4,8, 95% ДИ 1,5; 15,1).

Наличие одышки (ОР 1,02, 95% ДИ 0,24; 4,1), ночной пароксизмальной одышки (ОР 1,39, 95% ДИ 0,8; 2,3) и ортопноэ (ОР 1,8, 95% ДИ 0,8; 4,4) не сопровождалось достоверным увеличением риска декомпенсации ХСН. Однако при употреблении более 10 г соли в сутки ортопноэ (ОР 1,3, 95% ДИ 1,0; 1,7, p<0,05) и в большей степени бендопноэ (ОР 1,5, 95% ДИ 1,0; 2,3, p<0,05) ассоциировались с достоверным повышением риска декомпенсации ХСН.

Обсуждение

За последние годы единственным новым симптомом ХСН стало бендопноэ. Этот симптом был описан в 2014 году, но внесен в рекомендации Европейского общества кардиологов по лечению и диагностике ХСН только в 2017 г. [4]. В отличие от одышки при физической нагрузке или ортопноэ, наличие бендопноэ с высокой точностью указывает на изменение внутрисердечной гемодинамики. Так, в исследовании J. Thibodeau и соавт. [2] у пациентов с бендопноэ медиана давления в правом предсердии составляла 11 [7; 15] мм рт. ст., а у пациентов без бендопноэ – 5 [3; 10] мм рт. ст. ДЗЛК также было выше у пациентов с бендопноэ (23 [20; 26] и 19 [8; 23] мм рт. ст., соответственно, p=0,0004). При этом СИ в группе пациентов с бендопноэ не возрастал. В соответствии с классификацией J. Forrester в модификации A. Nohria и соавт. [5] выделяют следующие клинические типы пациентов с ХСН: тип А – “теплые и сухие” (СИ>2,2 л/мин/м^2; ДЗЛК<22 мм рт. ст.); тип В – “теплые и влажные” (СИ>2,2 л/мин/м^2; ДЗЛК≥22 мм рт. ст.); тип С – “холодные и влажные” (СИ ≤2,2 л/мин/м^2; ДЗЛК≥22 мм рт. ст.); тип L – “холодные и сухие” (СИ≤2,2 л/мин/м^2; ДЗЛК<22 мм рт. ст.). В исследовании J. Thibodeau и соавт. пациенты с бендопноэ чаще всего относились к типу С, в то время как пациенты без бендопноэ – к типам А и L [2]. Это свидетельствует о том, что появление бендо пноэ в большей степени связано с повышением ДЗЛК. Тип С изменения гемодинамики считается неблагоприятным и сопряжен с высоким риском смерти и декомпенсации в ближайшем периоде. В исследовании ОРАКУЛ у пациентов с этим типом гемодинамики было выявлено достоверное увеличение риска смерти (ОР 2,9, 95% ДИ 2,4; 3,6]) [6]. Сходные данные были получены в исследования ESCAPE, в котором риск смерти и повторной госпитализации по поводу декомпенсации ХСН у таких пациентов был выше на 50% [1].

Ранее нами было показано, что избыточное потребление соли и изменение натрийуреза также являются независимыми и высоко значимыми предикторами декомпенсации и смертности пациентов с ХСН [7,8]. В настоящем исследовании употребление более 10 г соли в сутки увеличивало риск декомпенсации ХСН в течение года у пациентов с ортопноэ и бендопноэ.

В крупном исследовании D. Mart ínez Ceron и соавт. [9] при изучении симптомов ХСН у 633 пациентов в возрасте от 45 до 99 лет было показано, что наибольшее диагностическое значение имели бендопноэ и ночная пароксизмальная одышка. В нашем исследовании бендопноэ наблюдалось у 75,5% пациентов с ХСН и в большинстве случаев сочеталось с одышкой при физической нагрузке (95%) или ортопноэ (80%), в то время как ночная пароксизмальная одышка наблюдалась реже (28%).

Наиболее актуальным представляется изучение связи между бендопноэ и риском декомпенсации ХСН. Так, в исследование R. Baeza-Trinidad и соавт. были включены 250 пациентов в возрасте в среднем 81,8±8,3 лет с ХСН, у 122 (48,8%) из которых выявили бендопноэ [10]. Наличие этого симптома ассоциировалось с более высоким уровнем NT-proBNP. При наличии других симптомов ХСН, особенно олигурии, бендопноэ возникало быстрее, чем при их отсутствии. Наиболее значительное увеличение риска смерти при наличии бендопноэ выявили у пациентов с ХСН III-IV ФК (ОР 2,3, 95% ДИ 1,05; 5,14). В нашем исследовании у пациентов с ХСН III ФК и бендопноэ риск декомпенсации ХСН увеличивался в 4,8 раза.

Неблагоприятные исходы у пациентов с бендопноэ были также изучены первооткрывательницей данного симптома J. Thibodeau и соавт. у 179 амбулаторных пациентов с ХСН, которых наблюдали в течение года [11]. У 18% из них выявили бендопноэ. В этой группе пациентов было отмечено увеличение риска возникновения комбинированной конечной точки, включавшей в себя смерть, имплантацию искусственного левого желудочка и декомпенсация ХСН, в 1,9 раза (p<0,05) и риска декомпенсации ХСН в течение первых 3 месяцев наблюдения в 3,1 раза (p<0,004). Мы не выявили достоверной связи между риском декомпенсации ХСН и наличием бендопноэ, хотя увеличение риска достигло статистической значимости при употреблении более 10 г соли в сутки. Кроме того, риск декомпенсации ХСН зависел от времени возникновения бендопноэ после наклона вперед: он достоверно увеличивался у пациентов, у которых этот симптом возникал в течение первых 14 ч и 15-20 с (значения ОР составили 4,7 и 7,1, соответственно). Таким образом, наибольший риск возникновения декомпенсации ХСН отмечался у пациентов с бендопноэ, возникающим в течение первых 20 с после наклона, а также при употреблении более 10 г соли в сутки вне зависимости от времени возникновения симптома.

Конфликт интересов: нет.

1. Drazner MH, Hellkamp AS, Leier CV, et al. Value of clinician assessment of hemodynamics in advanced heart failure: the ESCAPE trial. Circ Heart Fail 2008;1(3):170–7.
2. Thibodeau JT, Turer AT, Gualano SK, et al. Characterization of a novel symptom of advanced heart failure: bendopnea. JACC Heart Fail 2014;2(1):24-31.
3. Charlton KE1, Steyn K, Levitt NS, et al. Development and validation of a short questionnaire to assess sodium intake. Public Health Nutr 2008;11(1):83–94.
4. Ponikowski P, Voors A, Anker S и др. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. Российский кардиологический журнал 2017;1:7–81[Ponikowski P, Voors A, Anker S, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal 2017;1:7–81 (In Russ.).]
5. Nohria A, Tsang SW, Fang JC, et al. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. J Am Coll Cardiol 2003;41(10):1797–804.

papers5_Layout 1 25.11.18 10:55 Page 56

6. Арутюнов А.Г., Рылова А.К., Арутюнов Г.П. Регистр госпитализированных пациентов с декомпенсацией кровообращения (Павловский регистр). Сообщение 1. Современная клиническая характеристика пациента с декомпенсацией кровообращения. Клинические фенотипы пациентов. Журнал Сердечная Недостаточность 2014;15(1):23–32. [Arutyunov AG, Rylova AK, Arutyunov GP. Registry of hospitalized patients with decompensation of blood circulation (Pavlovsky register). Current clinical characteristics of patients with decompensation of blood circulation. Clinical phenotypes of patients. ZHurnal Serdechnaya Nedostatochnost' 2014;15(1):23-32 (In Russ.)].
7. Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П. и др. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ. Кардиология 2015;55(5):12–21[Arutyunov AG, Dragunov DO, Arutyunov GP, et al. The first open study of acute decompensation syndrome of heart failure and concomitant diseases in the Russian Federation. ORACLE-RF registry. Kardiologiya 2015;55(5):12-21 (In Russ.)].
8. Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П. и др. Прогностически значимые клинические фенотипы больных с декомпенсацией кровообращения в РФю Журнал Сердечная Недостаточность. 2015. Vol. 16, № 5 (92). P. 270–278. [Arutyunov AG, Dragunov DO, Arutyunov GP, et al. Prognostically significant clinical phenotypes of patients with blood circulation decompensation in the Russian Federation. ZHurnal Serdechnaya Nedostatochnost' 2015;16(5)270-8. (In Russ.)].
9. Martínez Cerón DM, Garcia Rosa ML, Lagoeiro Jorge AJ, et al. Association of types of dyspnea including "bendopnea" with cardiopulmonary disease in primary care. Rev Port Cardiol. 2017;36(3):179-86.
10. Baeza-Trinidad R, Mosquera-Lozano JD, El Bikri L. Assessment of bendopnea impact on decompensated heart failure. Eur J Heart Fail 2017;19(1):111–5.
11. Thibodeau JT, Jenny BE, Maduka JO, et al. Bendopnea and risk of adverse clinical outcomes in ambulatory patients with systolic heart failure. Am Heart J 2017;183:102–7.

Bendopnea as a predictor of chronic heart failure decompensation

D.O. Dragunov[1], A.V. Sokolova[1], G.P. Arutyunov[1], A.D. Gasanova[2], T.V. Latysheva[1,2]

[1] Pirogov Russian Research Medical University, Moscow

[2] Municipal Outpatient Clinic #6, Moscow

Aim. To study of the risk of developing chronic heart failure (CHF) decompensation in patients with a preserved left ventricular ejection fraction and bendopnea.

Material and methods. We recruited 53 patients (age of 73.0±11.7 years) with CHF and a preserved ejection fraction (49.0±12.8%). The main symptoms of CHF were edema (67.9%) and shortness of breath (98.1%). NYHA class I CHF was diagnosed in 16.6% of patients, class II in 54.5% of patients and class III in 25.7% of patients. We evaluated daily salt intake using the "Charlton: SaltScreener" questionnaire and the time of occurrence of bendopnea after tilt.

Results. Bendopnea was detected in 75.5% of patients and developed within 22.5 ± 9.3 s after tilt. Bendopnea was accompanied by shortness of breath, orthopnea and nocturnal paroxysmal dyspnea in 95.0%, 80.0% and 27.5% of patients, respectively. Other signs and symptoms of CHF were absent only in 3.8% of patients with bendopnea. Daily intake of more than 10 g of salt increased the risk of all the symptoms of CHF, excluding night paroxysmal dyspnea. The presence of bendopnea was associated with a 1.5-fold increase in the risk of CHF decompensation ($p<0.05$) if daily salt intake exceeded 10 g, while bendopnea that occurred within 15 to 20 s after tilt was associated with 7.1-fold increase in the risk of decompensation ($p<0.05$).

Conclusion. The highest risk of CHF decompensation was found in patients with bendopnea that occurred within 20 seconds after tilt or was associated with daily salt intake of more than 10 g, regardless of the time to bendopnea after tilt.

Keywords. *Bendopnea, chronic heart failure, decompensation, shortness of breath, salt.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: D.O. Dragunov, MD. Pirogov Russian Research Medical University. Pavlovskaya, 25/13, Moscow, 115093, Russia. tamops2211@gmail.com.

To cite: Dragunov DO, Sokolova AV, Arutyunov GP et al. Bendopnea as a predictor of chronic heart failure decompensation. Clin Pharmacol Ther 2018;27(5):52-56. DOI 10.32756/0869-5490-2018-5-52-56.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Лекарственно индуцированная ортостатическая гипотензия

М.С. Черняева[1], О.Д. Остроумова[2], Д.А. Сычев[3]

[1]ФГБУ ДПО "Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации"
[2]ФГБОУ ВО "РНИМУ им. Н.И. Пирогова" Минздрава России – ОСП "Российский геронтологический научно-клинический центр"
[3]ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава России, Москва

Для корреспондеции: М.С. Черняева, доцент кафедры внутренних болезней и профилактической медицины, Центральная государственная медицинская академия УД Президента РФ, 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19/1.1А, pilya.ru@mail.ru

Для цитирования: Черняева М.С., Остроумова О.Д., Сычев Д.А. Лекарственно индуцированная ортостатическая гипотензия. Клин фармакол тер 2018;27(5):57-63. DOI 10.32756/0869-5490-2018-5-57-63.

Лекарственно индуцированная ортостатическая гипотензия (ОГ) является одной из форм вторичной ОГ, частота которой увеличивается с возрастом, при наличии сопутствующей патологии, а также при увеличении количества принимаемых лекарственных препаратов. ОГ ассоциируется с повышенным риском серьезных неблагоприятных цереброваскулярных и коронарных событий, может способствовать нарушению когнитивных функций и развитию деменции, а также является одним из главных факторов риска падений у гериатрических пациентов. Ряд исследований показал, что именно лекарственно индуцированная ОГ служит основной причиной падений, особенно у пожилых людей. В обзоре представлены механизмы возникновения лекарственно индуцированной ОГ, перечень лекарственных препаратов, вызывающих ОГ, алгоритм диагностики и принципы лечения ОГ.

Ключевые слова. *Лекарственно индуцированная ортостатическая гипотензия, пожилые пациенты, падения, антигипертензивные препараты.*

Ортостатическая гипотензия (ОГ) определяется как устойчивое снижение систолического артериального давления (САД) на ≥20 мм рт. ст. и/или диастолического артериального давления (ДАД) на ≥10 мм рт. ст. в течение 3 мин после перехода в вертикальное положение (положение стоя) из положения лежа или наклона головы не менее 60° при выполнении тилт-теста; для пациентов с артериальной гипертонией (АГ), выявляемой в положении лежа на спине, – снижение САД на ≥30 мм рт. ст. [1]. ОГ может сопровождаться симптомами, но бывает и бессимптомной. Характерные симптомы ОГ включают в себя головокружение, предобморок и обморок. Потеря сознания обычно имеет постепенное начало, но может произойти и внезапно. К дополнительным симптомам относятся общая слабость, усталость, снижение когнитивной функции, слабость в нижних конечностях ("ватность" ног), нечеткость (расплывчатость) зрения, "мушки" перед глазами, головная боль, тошнота, боль в области шеи, распространяющаяся на субокципитальную зону, заднюю поверхность шеи и плечи, ортостатическая одышка или боль в груди (по типу стенокардии) [1].

Распространенность ОГ варьируется в зависимости от возраста пациентов и наличия сопутствующих заболеваний: от 6% у здоровых людей без АГ до ≥50% у лиц старше 75 лет с мультиморбидной патологией [2-11]. ОГ классифицируют на первичную (например, при истинной вегетативной недостаточности, аутоиммунной автономной ганглиопатии, болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, семейной дизавтономии – синдроме Райли-Дея, мультисистемной атрофии и т.д.) и вторичную (например, при сахарном диабете, аутоиммунных заболеваниях, алкогольной полинейропатии и т.д., а также ятрогенная) [12]. Среди вторичных форм наиболее частым вариантом является ОГ, связанная с приемом лекарств [13,14], причем ее распространенность увеличивается с возрастом [2,13,14]. Многие лекарства (включая препараты, которые используют для лечения болезни Паркинсона, АГ или симптомов недержания мочи) могут снизить АД и усугубить симптомы ОГ.

ОГ является независимым предиктором смерти от всех причин [15-19], смерти или госпитализации в связи с ишемической болезнью сердца [17,20] и сердечной недостаточностью [19]. ОГ ассоциируется со значительно более высоким риском возникновения фибрилляции предсердий [21] и повышенным риском развития инсульта [17, 22-25], а также может способствовать нарушению когнитивных функций [26-34] и развитию деменции [35]. У пациентов с ОГ наблюдается значительное увеличение риска развития хронической болезни почек и альбуминурии [36]. ОГ является одним из глав-

ных факторов риска падений у гериатрических пациентов. Представляет особый интерес тот факт, что в ряде исследований основной причиной падений была именно лекарственно индуцированная ОГ [13,37-39], особенно у пожилых [13].

Поэтому знание перечня лекарственных препаратов, вызывающих ОГ, а также понимание механизма возникновения лекарственно индуцированной ОГ необходимо врачу любой специальности для предотвращения жизненно важных осложнений, увеличения продолжительности и качества жизни пациентов, в том числе пожилого и старческого возраста.

Механизмы лекарственно индуцированной ОГ

В норме при переходе из горизонтального положения в вертикальное (ортостаз) происходит гравитационно-опосредованное перераспределение объема крови, и 10–15% крови депонируется в венах нижних конечностей, в результате чего уменьшаются венозный возврат к сердцу, ударный объем, сердечный выброс и АД. Эти гемодинамические изменения провоцируют компенсаторный рефлекторный ответ – активацию барорецепторов (дуги аорты, каротидных синусов, кардиопульмональных), которая, в свою очередь, обусловливает рефлекторное усиление симпатической и угнетение парасимпатической иннервации. Эти изменения вызывают констрикцию резистивных и емкостных сосудов в висцеральном, кожно-мышечном и почечном сосудистых руслах. В результате наблюдается незначительное снижение САД, небольшое повышение ДАД на фоне умеренного увеличения частоты сердечных сокращений. Системная вазоконстрикция является ключевым механизмом поддержании АД в вертикальном положении, более значимым, чем увеличение ЧСС. Быстрая краткосрочная адаптация к ортостатическому стрессу осуществляется исключительно по волокнам автономной нервной системы.

В регуляции ортостаза принимают участие и нейрогуморальные системы, прежде всего ренин-ангиотензин-альдостероновая. При медикаментозно индуцированной ОГ автономная нервная система относительно интактна, поэтому имеют значение гемодинамические эффекты медикаментов – снижение пред нагрузки, вазодилатация, отрицательное инотропное и хронотропное действие, снижение симпатического тонуса, блокада постсинаптических α-адренорецепторов и т.д [40,41]. В некоторых случаях прием лекарственных средств способствует проявлению симптомов, связанных с ОГ, при бессимптомном течении ряда заболеваний и состояний, таких как болезнь Паркинсона, сахарный диабет или обезвоживание [2].

С возрастом у человека происходит уменьшение чувствительности барорецепторов и α-адренергического вазоконстрикторного ответа при симпатической активации, снижается тонус блуждающего нерва, что характеризуется снижением хронотропной функции сердца и периферического сосудистого сопротивления при переходе в вертикальное положение. Также с возрастом уменьшается концентрационная способность почек из-за снижения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, уменьшения концентрации ренина, ангиотензина, альдостерона и повышения содержания натрийуретического пептида. Эти механизмы могут привести к дегидратации организма. Миокард с возрастом становится жестким из-за преобладания фиброза, а диастолическое наполнение левого желудочка уменьшается. Наряду с уменьшением венозного возврата при вставании происходит уменьшение ударного объема. Снижение рефлекторно обусловленных прироста частоты сердечных сокращений и вазоконстрикции значительно уменьшает наполнение левого желудочка и увеличивает риск развития ОГ у пожилых людей [42]. Изменение фармакокинетики большинства лекарственных веществ у пожилых людей приводит к задержке элиминации и/или повышению биодоступности [13]. Это обусловливает более выраженный эффект лекарственных средств с желаемым гипотензивным действием (например, диуретики, блокаторы кальциевых каналов, β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – АПФ). Однако при применении лекарственных средств, вызывающих нежелательную гипотонию (например, нитраты, противопаркинсонические средства, антидепрессанты, антипсихотические препараты), у пожилых людей возрастает вероятность развития и выраженность данной нежелательной лекарственной реакции, а ОГ возникает чаще [13].

Лекарственные средства, предрасполагающие к развитию ОГ

Выделяют достаточно большое количество лекарственных средств, способных вызвать ОГ (табл. 1) [2,37,43]. По-видимому, этот перечень не является окончательным и будет увеличиваться по мере внедрения диагностических подходов к выявлению ОГ и повышения внимания клиницистов к этой проблеме.

J. Montastruc и соавт. [2] использовали базу данных Регионального центра фармаконадзора во Франции за 5 лет, в которой содержатся сообщения о побочных эффектах лекарственных средств. Среди 4154 побочных эффектов 55 (1,3%) были связаны с ОГ, вызванной лекарственными средствами (28 мужчин и 27 женщин, средний возраст 66,8 лет). В 80% случаев лекарственно индуцированная ОГ встречалась у пациентов пожилого и старческого возраста: 3,6% в возрасте 20-29 лет, 1,8% – 30-39 лет, 3,6% – 40-49 лет, 10,9% – 50-59 лет, 32,7% – 60-69 лет, 30,9% – 70-79 лет, 12,7% – 80-89 лет и 3,6% – 90-99 лет. ОГ сопровождалась типичными симптомами ("легкость" в голове, общая слабость, зрительные нарушения, головокружение, недомогание, падения и т.д.) лишь в 46% случаев. 80% пациентов принимали более одного лекарственного препарата, а среднее количество принимаемых лекарственных средств составило 1,7. В данном исследовании наиболее часто уведомляли о развитии ОГ как побочном эффекте дофаминергических препаратов, используемых при лечении болезни Паркинсона (леводопа, агонисты

review5_Layout 1 25.11.18 11:03 Page 59

ТАБЛИЦА 1. Лекарственные препараты, которые могут вызвать ОГ

Дофаминергические средства:
- противопаркинсонические средства – леводопа, агонисты дофаминовых рецепторов, ингибиторы МАО типа В
- алкалоиды спорыньи
- нейролептики – производные фенотиазина, производные тиоксантена (флупентиксол)

Антидепрессанты:
- трициклические – амитриптилин, нортриптилин, имипрамин, дезипрамин;
- селективные ингибиторы обратного захвата серотонина;
- избирательные ингибиторы моноаминоксидазы;
- атипичные трициклические антидепрессанты;
- препараты лития

Антихолинергические средства: атропин, гликопирролат, гиосциамин

Миорелаксанты: баклофен, толперизон

Антигипоксанты и антиоксиданты: триметазидин

Диуретики: фуросемид, торасемид, ацетазоламид, гидрохлоротиазид, спиронолактон

Нитраты: нитропруссид, изосорбида динитрат, нитроглицерин, молсидомин

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа: силденафил, варденафил, тадалафил

α_1-Адреноблокаторы: алфузозин, празозин, доксазозин, урапидил, тамсулозин, теразозин

Блокаторы кальциевых каналов:
- дигидропиридины – амлодипин, нифедипин, никардипин
- недигидропиридины: верапамил, дилтиазем

Прямые вазодилататоры: гидралазин, миноксидил

β-Адреноблокаторы: пропранолол, метопролол, атенолол, бисопролол, небиволол, карведилол, лабеталол

Сердечные гликозиды: дигоксин

Антиаритмики: амиодарон

α-Адреномиметики: клонидин, метилдопа

Лекарственные средства, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему:
- *ингибиторы АПФ* – каптоприл, эналаприл, периндоприл
- *блокаторы рецепторов ангиотензина II типа* – лозартан, телмисартан, кандесартан

дофамина) или гиперпролактинемии (агонисты дофамина). ОГ является хорошо документированным не - благоприятным эффектом антипаркинсонических лекарственных препаратов [44], что можно объяснить ингибированием высвобождения норадреналина в пресинаптической мембране, которое приводит к уменьшению симпатического тонуса [45]. Другой группой препаратов, часто вызывающих ОГ, оказались антидепрессанты (18 из 23 случаев), причем трициклические (имипрамин). Снижение АД может быть обу словлено их α_1-адреноблокирующим действием. О возникновении ОГ сообщалось лишь у двух пациентов, получавших селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. Это подтверждает тот факт, что они реже вызывают ОГ по сравнению с трициклическими антидепрессантами [46]. Несколько случаев ОГ было зарегистрировано на фоне приема препаратов, используемых для лечения АГ, прежде всего диуретиков, антагонистов кальция и α_1-адреноблокаторов, которые снижают объем циркулирующей крови и общее периферическое сосудистое сопротивление, соответственно. Сосудорас - ши ряющее действие может объяснить возникновение ОГ и при приеме ингибиторов ингибиторов АПФ [47,48]. Есть мнение, что β-адреноблокаторы вызывают ОГ реже, чем другие антигипертензивные средства, поскольку у пожилых людей снижается чувствительность адренорецепторов [47]. Фактически, в данном исследовании сообщалось только о 2 случаях возникновения ОГ на фоне приема β-адреноблокаторов, причем один из них – при лечении лабеталолом, который является α-и β-адреноблокатором. Другие случаи ОГ развивались на фоне приема нейролептиков, которые, как известно, обладают свойствами антагонистов α-адренорецепторов [47,48], а также антиангинальных препаратов (нитратов) за счет расслабления клеток гладкой мускулатуры артерий и вен [47,48]. В ходе анализа результатов исследования был установлен еще один интересный факт. В 44% случаев прием лекарственных средств способствовал проявлению симптомов, связанных с ОГ, при бессимптомном течении таких заболеваний/состояний, как истинная вегетативная недостаточность, болезнь Паркинсона, сахарный диабет или обезвоживание. Причем, эти случаи классифицировались как “серьезные” и были ассоциированы с приемом антигипертензивных, противопаркинсонических препаратов, а также антидепрессантов и возникали у пациентов с мультиморбидной патологией (в основном сердечно-сосудистые заболевания и нейропсихические расстройства). J. Montastruc и соавт. [2] определили типичный профиль пациента с лекарственно индуцированной ОГ: мужчина или женщина в возрасте от 60 до 70 лет, принимающие 3-4 лекарственных препарата, особенно противопаркинсонические, антидепрессанты, антигипертензивные или сосудорасширяющие, страдающие скрытой вегетативной дисфункцией, связанной с нейродегенеративным расстройством и/или старением. Полученные данные полезны для скрининга и выявления ОГ, даже при бессимптомном ее течении.

A. Zia и соавт. [39] провели анализ исследований, в которых изучалась связь между приемом вазоактивных лекарственных средств (антигипертензивных, нитратов, диуретиков, нейролептиков, антидепрессантов или дофаминергических), ОГ и падениями. Результаты большинства исследований были сопоставимыми. Так, L. Rubenstein и соавт. [47] предположили, что ОГ является одной из основных причин падений, а G. Craig [48] сообщил, что наиболее распространенной причиной падений при ОГ, является именно лекарственно индуцированная ОГ, на долю которой приходится 33% от всех случаев падений, обусловленных ОГ.

В ряде исследований оценивали эффект отмены антигипертензивных препаратов на вероятность развития ОГ. M. Fotherby и J. Potter [49] отменили антигипертензивную терапию у 47 пациентов с АД ≤175/100 мм рт. ст. и сообщили о снижении частоты ОГ, тогда как в группе пациентов, которые продолжили прием антигипертензивных средств, распространенность ОГ оставалась неизменной (после исключения пациентов с АД >175/100 мм рт. ст.) [49]. В качестве антигипертензивной терапии в этом исследовании использовали диуретики, блокаторы кальциевых каналов и β-адрено-

review5_Layout 1 25.11.18 11:03 Page 60

блокаторы (новые антигипертензивные средства, такие как блокаторы рецепторов ангиотензина II, еще не были доступны во время исследования). По данным K. Alsop и соавт. [50], после отмены всех сердечно-сосудистых препаратов (антигипертензивных, антиаритмических и антиангинальных) 78% пациентов сообщили о снижении количества обмороков и падений. Уменьшилось также количество пациентов с ОГ. Кроме того, в возобновлении приема отмененных лекарственных препаратов не было необходимости у 70% (!) пациентов данной группы [50]. Критерием отмены сердечно-сосудистых препаратов в этом исследовании было АД ≤120/80 мм рт. ст., что позволяло считать проводимую антигипертензивную терапию избыточной. Van der N. Velde и соавт. [51] также подтвердили, что отмена сердечно-сосудистых препаратов приводит к снижению частоты развития ОГ. Кроме того, отмена сердечно-сосудистых препаратов привела к более значительному снижению частоты развития ОГ, чем отмена психотропных препаратов или других лекарственных средств. Авторы сообщили, что препараты отменяли при их дублирующем действии и в том случае, если отмена считалась безопасной. Однако авторы не приводят конкретных значений АД, которые считались безопасными для отмены антигипертензивных лекарственных средств, и не представили перечень дублирующих антигипертензивных препаратов. Следует указать, что в исследованиях, в которых приведены сведения о снижении частоты ОГ на фоне отмены антигипертензивных средств, не был предусмотрен долгосрочный период наблюдения, не оценивались частота сердечно-сосудистых событий и смертность от всех причин. Поэтому на сегодняшний день четко определить преимущества и безопасность отмены антигипертензивных лекарственных средств не представляется возможным.

Интенсивное снижение АД антигипертензивными препаратами может увеличить риск развития ОГ. Интенсификация антигипертензивной терапии достигается увеличением дозы антигипертензивных средств или их количества, что обеспечивает снижение АД до целевого уровня <140/90 мм рт. ст. Было высказано предположение, что общее количество лекарственных препаратов, снижающих АД [52], или использование ≥3 антигипертензивных препаратов являются значимыми предикторами развития ОГ [53].

Частота ОГ неодинакова на фоне лечения антигипертензивными препаратами разных классов. Так, она реже возникает на фоне терапии ингибиторами АПФ, блокаторами рецепторов ангиотензина II и блокаторами кальциевых каналов по сравнению с β-адреноблокаторами и тиазидными диуретиками [54-57]. В исследование PARTAGE показано, что β-адреноблокаторы в большей степени увеличивают риск развития ОГ из-за повышенной симпатомиметической активности, тогда как среди пациентов, принимающих блокаторы рецепторов ангиотензина II, ОГ встречается реже [54]. В исследовании TILDA [56], которое включало 4467 пациентов с ОГ, применение α-адреноблокаторов и β-адреноблокаторов, но не блокаторов кальциевых каналов, было статистически значимо взаимосвязано с наличием ОГ и усугубляло симптомы ортостаза. Кроме того, наличие этих симптомов было независимым предиктором возникновения в дальнейшем обмороков. За исключением одного исследования [58], в котором не было обнаружено ассоциации ОГ с приемом тиазидных диуретиков, результаты большинства указывают на наличие взаимосвязи ОГ с лечением препаратами этой группы [53]. Так, в крупном исследовании British Women's Heart and Health Study (3775 женщин в возрасте от 60 до 80 лет) было показано, что прием тиазидных диуретиков обусловливает развитие ОГ [53]. В рандомизированном двойном слепом исследовании R. Fogari и соавт. [57] комбинации блокатора рецепторов ангиотензина II с тиазидным диуретиком и β-адреноблокатора с блокатором кальциевых каналов одинаково эффективно контролировали АД, однако ОГ чаще возникала у пациентов, принимавших комбинацию блокатора рецепторов ангиотензина II с тиазидным диуретиком [57].

Следовательно, “новые” антигипертензивные средства, такие как ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II, имеют лучший профиль безопасности, в том числе и в отношении риска развития ОГ, по сравнению со “старыми” классами антигипертензивных препаратов [57].

Диагностика лекарственно индуцированной ОГ

ОГ может быть прямым результатом воздействия лекарственного препарата, следствием основного заболевания или сочетания обоих факторов. ОГ может быть симптомом таких заболеваний, как АГ, сахарный диабет, болезнь Паркинсона [59], а также являться побочным эффектом лекарственных средств, назначаемых для лечения этих заболеваний. Поэтому у пациентов, имеющих более высокий риск наличия ОГ, в том числе лекарственно индуцированной, по сравнению с общей популяцией [60] необходимо регулярно оценивать симптомы ОГ (табл. 2) [61]. Если пациент дает положительный ответ хотя бы на один вопрос, то он должен рассматриваться как подверженный повышенному риску развития ОГ, а для подтверждения диагноза необходимо провести более широкое обследование, в том числе ортостатические пробы. Существует пошаговый алгоритм, который включает в себя следующие пункты [61]:

- трехминутная проба с активным ортостазом и измерением АД и частоты сердечных сокращений медицинским персоналом в клинике;
- измерение АД и частоты сердечных сокращений самим пациентом или его родственником в домашних условиях,
- контроль принимаемых лекарственных препаратов,
- изучение клинико-лабораторных данных для выявления потенциальных причин ОГ.

Активная ортостатическая проба с измерением АД и частоты сердечных сокращений. В настоящее время существуют три метода оценки АД для диагностики ОГ:

review5_Layout 1 25.11.18 11:03 Page 61

ТАБЛИЦА 2. Скрининговый опросник для группы риска развития ОГ

Пациенты с высоким риском развития ОГ	Перечень вопросов для выявления симптомов ОГ
1) Пациенты с предполагаемым или диагностированным нейродегенеративным расстройством, связанным с вегетативной дисфункцией, включая болезнь Паркинсона, мультисистемную атрофию, истинную вегетативную недостаточность или деменцию с тельцами Леви; 2) Пациенты, перенесшие необъяснимое падение или эпизод потери сознания (обморок); 3) Пациенты с периферическими невропатиями, которые, связаны с вегетативной дисфункцией (например, сахарный диабет, амилоидоз, ВИЧ-инфекция); 4) Пациенты пожилого возраста (≥70 лет), “хрупкие” пациенты (пациенты с синдромом старческой астении) или пациенты, принимающие несколько лекарственных препаратов; 5) Пациенты с головокружением или неспецифическими симптомами, которые возникают при переходе в вертикальное положение из положения лежа.	1) Падали ли Вы в обморок или теряли сознание в последнее время? 2) Вы чувствуете головокружение или “легкость” в голове в положении стоя? 3) У Вас появляются нарушения зрения в положении стоя? 4) У Вас бывает ощущение затрудненного дыхания в положении стоя? 5) Чувствуете ли Вы слабость в ногах или “ватность ног” в положении стоя? 6) Вы когда-нибудь испытываете боль в шее или тяжесть в мышцах шеи в положении стоя? 7) Вышеуказанные симптомы уменьшаются или исчезают, когда Вы садитесь или ложитесь? 8) Вышеуказанные симптомы усиливаются утром или после еды? 9) Были ли у Вас в последнее время случаи падения? 10) У Вас есть какие-либо другие симптомы сразу или в течение 3-5 минут после того, как Вы встаете из положения лежа или сидя? Если да, то становится ли Вам лучше, если Вы опять садитесь или ложитесь?

активная ортостатическая проба, длительная проба с пассивным ортостазом (тилт-тест) и суточное мониторирование АД [1]. Активная ортостатическая проба предполагает измерение АД и частоты сердечных сокращений в положении лежа непосредственно перед вставанием, но не ранее, чем через 5 минут после того, как пациент находился в положении лежа на спине. Пациента просят встать и через 1 и 3 минуты пребывания в положении стоя измеряют АД и частоту сердечных сокращений и обязательно фиксируют симптомы ОГ, если они имеются [61]. В качестве альтернативы возможно измерение АД и частоты сердечных сокращений после того, как пациент непосредственно перед вставанием находится как минимум 5 минут в положении сидя. Если тест положительный (т.е. АД в положении лежа/сидя по крайней мере на 20/10 мм рт. ст. выше АД в положении стоя), то диагностируют ОГ. Однако если тест отрицательный, но имеются симптомы, характерные для ОГ, следует обратить внимание на наличие АГ в положении лежа на спине [62] или провести тилт-тест [61]. Перечисленные тесты могут не идентифицировать всех пациентов с ОГ, поскольку особенности принятой пищи, количество выпитой жидкости, время суток и лекарственные препараты могут влиять на ортостатические изменения АД. Следует помнить о том, что у некоторых пациентов, симптомы ОГ появляются позже – более чем через 3 минуты после перехода в вертикальное положение (отсроченная ОГ) [61]. При мониторинге частоты сердечных сокращений для дифференциального диагноза между нейрогенной ОГ и ненейрогенной ОГ необходимо также учесть прием лекарственных препаратов (например, β-адреноблокаторов, α- и β-адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов недигидропиридинового ряда и т.д.) и наличие сопутствующих нарушений сердечного ритма (например, синдрома слабости синусового узла, атриовентрикулярной блокады) и кардиостимулятора, которые могут нивелировать увеличение частоты сердечных сокращений при переходе в вертикальное положение.

Измерение АД и частоты сердечных сокращений дома. Вторым дополнительным шагом для диагностики ОГ является мониторинг АД и частоты сердечных сокращений в домашних условиях, самостоятельно или с помощью родственников, сиделки и т.д. Измерение проводится в следующих случаях:

- утром, сразу после пробуждения в положении лежа и через 3 минуты после вставания, до приема лекарств;
- вечером, через 15 минут после укладки в постель перед сном в положении лежа;
- при появлении симптомов, характерных для ОГ.

Измерения необходимо проводить за 7 дней до визита к врачу, а результаты записывать в дневник. После визита к врачу измерение АД и частоты сердечных сокращений не требуется, за исключением тех случаев, когда врач изменил терапию. В таком случае необходимо контролировать АД и частоту сердечных сокращений в течение недели для оценки ее эффективности.

Контроль принимаемых лекарственных препаратов. Необходимо проверять перечень всех лекарственных препаратов, принимаемых пациентом в настоящий момент, выявляя те, которые могли стать потенциальной причиной возникновения ОГ. Если это необходимо, следует уменьшать дозу этих препаратов и/или модифицировать схему медикаментозной терапии с последующим контролем наличия симптомов ОГ и снижения АД при выполнении ортостатической пробы [61]. Ряд препаратов, способных вызвать ОГ, уже входит в существующие “инструменты” для борьбы с полипрагмазией у пожилых пациентов: критерии Бирса [63], STOPP/START критерии [64], “Светофорную” классификацию лекарств, повышающих риск падений, одобренную Британским гериатрическим обществом [65] (табл. 3).

Изучение клинико-лабораторных данных. Анализ ЭКГ и результатов лабораторных исследований для выявления потенциальных причин ОГ [61].

Основной стратегией лечения при лекарственно индуцированной ОГ являются идентификация лекарст-

review5_Layout 1 25.11.18 11:03 Page 62

ТАБЛИЦА 3. Лекарства, вызывающие ОГ и включенные в "инструменты" для борьбы с полипрагмазией у пожилых

Критерии Бирса

Антиагреганты: дипиридамол короткого действия (таблетки) (за исключением дипиридамола длительного действия в комбинации с аспирином)

Периферические α-адреноблокаторы: доксазозин, празозин, теразозин

α-Агонисты центрального действия: клонидин, гуанабен, гуанфацин, метилдопа, резерпин >0,1 мг/дл

Нифедипин короткого действия

Антидепрессанты (моно и в комбинации): амитриптилин, амоксапин, кломипрамин, дезипрамин, доксепин >6 мг/сут, имипрамин, нортриптилин, пароксетин, протриптилин, тримипрамин

При синкопе (обмороке) применение следующих препаратов: ингибиторы ацетилхолинэстеразы, периферические α_1-адреноблокаторы, доксазозин, празозин, теразозин, трициклические антидепрессанты, хлорпромазин, тиоридазин, оланзапин

STOPP/START критерии

Селективные α-адреноблокаторы при симптоматической ортостатической гипотензии и синкопе при мочеиспускании (риск повторных синкопе)

Вазодилататоры могут вызвать гипотензию, повысить риск синкопе и падений у пациентов с постуральной (ортостатичекой) гипотензией (рецидивирующим падением систолического АД >20 мм рт. ст.). Прекратить использование, если пациент падал в течение последних 3 месяцев

Антипсихотики длительно (более 1 месяца) как снотворное (риск дезориентации, гипотензии, экстрапирамидных побочных эффектов, падений)

Длительное использование *опиатов* у пациентов с повторяющимися падениями (риск сонливости, постуральной гипотензии, головокружений)

"Светофорная" классификация лекарственных средств, повышающих риск падений

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина: сертралин, циталопрам, пароксетин, флуоксетин

Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина + их комбинация: венлафаксин, дулоксетин

Трициклические антидепрессанты и некоторые другие: амитриптилин, досулепин, имипрамин, доксепин, кломипирамин, лофепрамин, нортриптилин, тримипрамин

Противопаркинсонические средства: леводопа+бенсеразид, перголид

Агонисты дофаминовых рецепторов: ропинирол, прамипексол

Ингибиторы моноаминоксидазы В: селегелин

α-Адреноблокаторы: доксазозин, индорамин, празозин, тамсулозин, теразозин, алфлузозин

α_2-Агонисты центрального действия: клонидин, моксонидин

Лекарственные средства для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы: атенолол, лизиноприл, метилдопа

Тиазидные диуретики: бендрофлуметиазид, хлорталидон, метолазон

Диуретики: бендрофлуметиазид, фуросемид, буметанид

Блокаторы ангиотензиновых рецепторов: лозартан, кандесартан, валсартан, ирбесартан, олмесартан, телмесартан, эпросартан

β-Адреноблокаторы: атенолол, соталол, бисопролол, метопролол, пропранолол, карведилол, тимолол (глазные капли)

Антиангинальные средства: нитроглицерин, изосорбид мононитрат, никорандил

Блокаторы медленных кальциевых каналов дигидропиридиновые: амлодипин, фелодипин, нифедипин, лерканидипин

Блокаторы медленных кальциевых каналов недигидропиридиновые: дилтиазем, верапамил

венных препаратов, вызвавших ОГ, и их отмена.

Заключение

Лекарственно индуцированная ОГ является важной клинической проблемой, частота которой увеличивается с возрастом, при наличии множественной сопутствующей патологии, а также при увеличении количества принимаемых лекарственных препаратов. Наиболее часто лекарственно индуцированная ОГ возникает на фоне приема дофаминергических средств, применяемых в частности для лечения болезни Паркинсона, антидепрессантов (особенно трициклических), нейролептиков, антигипертензивных или сосудорасширяющих (например, нитраты) препаратов. Лекарственно индуцированная ОГ является основной причиной падений и обмороков у людей пожилого и старческого возраста. При наличии характерных симптомов ОГ плохо переносится пациентами и может быть причиной прекращения лечения. Поскольку заболевания, требующие приема лекарственных препаратов, вызывающих ОГ, широко распространены, у соответствующей категории пациентов следует проводить скрининг и мониторинг ОГ в качестве рутинной меры предосторожности. Основной стратегией лечения при лекарственно индуцированной ОГ являются идентификация соответствующих лекарственных препаратов и их отмена. Хотя качество доказательств данной тактики ведения пациентов с лекарственно индуцированной ОГ можно считать лишь умеренным, тем не менее, большинство исследований показали положительный эффект отмены ряда лекарственных препаратов в такой клинической ситуации. Будущие рандомизированные клинические исследования с длительным периодом наблюдения позволят оценить положительное влияние отмены лекарственных средств, предрасполагающих к развитию ОГ, на частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и риск смерти. Повышение внимания клиницистов к проблеме лекарственно индуцированной ОГ и внедрение диагностических алгоритмов для ее выявления позволят обнаружить заболевание еще на бессимптомной стадии и предотвратить серьезные последствия, особенно у пожилых пациентов.

Конфликт интересов: нет.

1. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. Clin Auton Res 2011;21(2):69–72.
2. Montastruc J, Laborie I, Bagheri H, Senard M. Drug-induced orthostatic hypotension: A five-year experience in a regional pharmacovigilance centre in France. Clin Drug Invest 1997;14(1):61-5.
3. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure and multiple system atrophy. J Neurol Sci 1996;144(1-2):218–9.
4. Lipsitz LA. Aging and the autonomous nervous system. In: Robertson D, Low PA, Polinski RJ (eds). Primer on the Autonomic Nervous System. San Diego: Academic Press; 1996:79–83.
5. Rutan GH, Hermanson B, Bild DE, et al. Orthostatic hypotension in older adults: the cardiovascular health study. Hypertension 1992;19(6 Pt 1):508–19.
6. Strogatz DS, Keenan NL, Barnett EM, Wagner EH. Correlates of postural hypotension in a community sample of elderly blacks and whites. J Am Geriatr Soc 1991;39(6):562–6.
7. Shin C, Abbott RD, Lee H, et al. Prevalence and correlates of orthostatic hypotension in middleged men and women in Korea: the Korean Health and Genome Study. J Hum Hypertens 2004;18(10):717–23.
8. Fedorowski A, Burri P, Melander O. Orthostatic hypotension in genetically related hypertensive and normotensive individuals. J Hypertens 2009;27(5):976–82.
9. Räihä I, Luutonen S, Piha J, et al. Prevalence, predisposing factors, and prognostic importance of postural hypotension. Arch Intern Med 1995;155(9):930–5.
10. Lagro J, Laurenssen NC, Schalk BW, et al. Diastolic blood pressure drop after standing as a clinical sign for increased mortality in older falls clinic patients. J Hypertens 2012;30(6):1195–202.
11. Poon IO, Braun U. High prevalence of orthostatic hypotension and its correlation with potentially causative medications among elderly veterans. J Clin Pharm Ther 2005;30(2):173–8.
12. Goldstein DS, Robertson D, Esler M, et al. Dysautonomias: clinical disorders of the autonomic nervous system. Ann Intern Med 2002;137(9):753–63.

review5_Layout 1 25.11.18 11:03 Page 63

13. Mets T. Drug-induced orthostatic hypotension in older patients. Drugs Aging 1995;6:219–28
14. Hugues F, Munera Y, Le Jeunne C. Drug-induced orthostatic hypotension. Rev Med Interne 1992;13:465–70
15. Sasaki O, Nakahama H, Nakamura S, et al. Orthostatic hypotension at the introductory phase of haemodialysis predicts all-cause mortality. Nephrol Dial Transplant 2005;20(2):377–81.
16. Masaki K, Schatz I, Burchfiel C, et al. Orthostatic hypotension predicts mortality in elderly men: the Honolulu Heart Program. Circulation 1998;98(21): 2290–5.
17. Verwoert GC, Mattace-Raso FU, Hofman A, et al. Orthostatic hypotension and risk of cardiovascular disease in elderly people: the Rotterdam study. J Am Geriatr Soc 2008;56(10):1816–20.
18. Fedorowski A, Hedblad B, Engström G, et al. Orthostatic hypotension and long-term incidence of atrial fibrillation: the Malmö Preventive Project. J Intern Med 2010;268(4):383–9.
19. Fleg JL, Evans GW, Margolis KL, et al. Orthostatic hypotension in the ACCORD blood pressure trial: prevalence, incidence, and prognostic significance. Hypertension 2016;68(4):888–95.
20. Fedorowski A, Hedblad B, Melander O. Early postural blood pressure response and cause-specific mortality among middle-aged adults. Eur J Epidemiol 2011; 26(7):537–46.
21. Ricci F, Fedorowski A. Cardiovascular morbidity and mortality related to orthostatic hypotension: a meta-analysis of prospective observational studies. Eur Heart J 2015;36:1609–17.
22. Eigenbrodt ML, Rose KM, Couper DJ, et al. Orthostatic hypotension as a risk factor for stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study, 1987-1996. Stroke 2000;31(10):2307–13.
23. Rosamond WD, Folsom AR, Chambless LE, et al. Stroke incidence and survival among middleaged adults: 9-year follow-up of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. Stroke 1999;30(4):736–43.
24. Rose KM, Eigenbrodt ML, Biga RL, et al. Orthostatic hypotension predicts mortality in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Circulation 2006;114(7):630–6.
25. Manolio T, Kronmal R, Burke G, et al. Short-term predictors of incident stroke in older adults. The Cardiovascular Health Study. Stroke 1996;27(9): 1479–86.
26. Matsubayashi K, Okumiya K, Wada T, et al. Postural dysregulation in systolic blood pressure is associated with worsened scoring on neurobehavioral function tests and leukoaraiosis in the older elderly living in a community. Stroke 1997;28(11):2169–73.
27. Allan LM, Ballard CG, Allen J, et al. Autonomic dysfunction in dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007;78(7):671–7.
28. Elmstahl S, Widerstrom E. Orthostatic intolerance predicts mild cognitive impairment: incidence of mild cognitive impairment and dementia from the Swedish general population cohort Good Aging in Skane. Clin Interv Aging 2014;9: 1993–2002.
29. Peralta C, Stampfer-Kountchev M, Karner E, et al. Orthostatic hypotension and attention in Parkinson's disease with and without dementia. J Neural Transm (Vienna) 2007;114(5):585–8.
30. Sonnesyn H, Nilsen DW, Rongve A, et al. High prevalence of orthostatic hypotension in mild dementia. Dement Geriatr Cogn Disord 2009;28(4):307–13.
31. Mehrabian S, Duron E, Labouree F, et al. Relationship between orthostatic hypotension and cognitive impairment in the elderly. J Neurol Sci 2010;299(1-2):45–8.
32. Bengtsson-Lindberg M, Larsson V, Minthon L, et al. Lack of orthostatic symptoms in dementia patients with orthostatic hypotension. Clin Auton Res 2015; 25(2):87–94.
33. Frewen J, Finucane C, Savva GM, et al. Orthostatic hypotension is associated with lower cognitive performance in adults aged 50 plus with supine hypertension. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2014;69(7):878–85.
34. Aung AK, Corcoran SJ, Nagalingam V, et al. Prevalence, associations, and risk factors for orthostatic hypotension in medical, surgical, and trauma inpatients: an observational cohort study. Ochsner J 2012;12(1):35–41.
35. Wolters FJ, Mattace-Raso FU, Koudstaal PJ, et al. Orthostatic hypotension and the long-term risk of dementia: A population-based study. PLOS Med 2016; 13(10):e1002143.
36. Franceschini N, Rose KM, Astor BC, et al. Orthostatic hypotension is associated with incident chronic kidney disease: The Atherosclerosis Risk In Communities Study. Hypertension 2010;56(6):1054–9.
37. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. Eur Heart J 2018;39(21):1883–948.
38. Craig G. Clinical presentation of orthostatic hypotension in the elderly. Postgrad Med J 1994;70:638–42.
39. Zia A, Kamaruzzaman S, Tan M. Blood pressure lowering therapy in older people: does it really cause postural hypotension or falls? Postgrad Med 2015;127: 186–93.
40. Grubb BP. Pathophysiology and differential diagnosis of neurocardiogenic syncope. Am J Cardiol 1999;84(8A):3Q–9Q.
41. Головина Г.А., Дупляков Д.В. Ортостатическая гипотензия. Взгляд кардиолога. Артериальная Гипертензия 2014;20(2):75–85 [Golovina GA, Duplyakov DV. Orthostatic hypotension: The cardiologist's view. Arterial'naya Gipertoniya 2014;20(2):75–85. (In Russ.)].
42. Gupta V, Lipsitz LA. Orthostatic hypotension in the elderly: diagnosis and treatment. Am J Med 2007;120(10):841–7.
43. Gibbons CH, Schmidt P, Biaggioni Iб et al. The recommendations of a consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension. J Neurol 2017;264(8):1567–82.
44. Montastruc J, Rascol O, Senard J. Current status of dopamine agonists in Parkinson's disease management. Drugs 1993;46:384–93.
45. Durrieu G, Senard J, Tran M, et al. Effects of levodopa and bromocriptine on blood pressure and plasma catecholamines in parkinsonians. Clin Neuro - pharmacol 1991;14:84–90.
46. Möller H, Volz H. Drug treatment of depression in the 1990s: an overview of achievements and future possibilities. Drugs 1996;52:625–38.
47. Rostin M, Montastruc J, Senard J, et al. Pharmacologie clinique et bases du traitement de l'hypotension orthostatique. Thérapie 1987;42:41–4.
48. Schatz I. Orthostatic hypotension. F.A. Davis Company, Philadelphia 1986.
49. Fotherby M, Potter J. Orthostatic hypotension and antihypertensive therapy in the elderly. Postgrad Med J 1994;70:878–81.
50. Alsop K, Mac Mahon M. Withdrawing cardiovascular medications at a syncope clinic. Postgrad Med J 2001;77:403–5.
51. van der Velde N, van den Meiracker A, Pols H, et al. Withdrawal of fall-risk-increasing drugs in older persons: effect on tilt-table test outcomes. J Am Geriatr Soc 2007;55:734–9.
52. Verwoert G, Mattace-Raso F, Hofman A, et al. Orthostatic hypotension and risk of cardiovascular disease in elderly people: the Rotterdam study. J Am Geriatr Soc 2008;56:1816–20.
53. Kamaruzzaman S, Watt H, Carson C, Ebrahim S. The association between orthostatic hypotension and medication use in the British Women's Heart and Health Study. Age Ageing 2010;39:51–6
54. Valbusa F, Labat C, Salvi P, et al. Orthostatic hypotension in very old individuals living in nursing homes: the PARTAGE study. J Hypertens 2012;30:53–60.
55. Romero-Ortuno R, O'Connell M, Finucane C, et al. Insights into the clinical management of the syndrome of supine hypertension – orthostatic hypotension: the Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). BMC Geriatr 2013;13:73.
56. Canney M, O'Connell M, Murphy C, et al. Single agent antihypertensive therapy and orthostatic blood pressure behaviour in older adults using beat-to-beat measurements: the Irish Longitudinal Study on Ageing. PLoS One 2016;11:e0146156.
57. Fogari R, Zoppi A, Mugellini A, et al. Efficacy and safety of two treatment combinations of hypertension in very elderly patients. Arch Gerontol Geriatr 2009;48:401–5.
58. Fisher A, McLean A, Davis M, Le Couteur D. A multicenter, case-control study of the effects of antihypertensive therapy on orthostatic hypotension, postprandial hypotension, and falls in octo- and nonagenarians in residential care facilities. Curr Ther Res Clin Exp 2003;64:206–14.
59. Perez-Lloret S, Rey M., Fabre N, et al. Factors related to orthostatic hypotension in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2012;18:501–5.
60. Low P. Neurogenic orthostatic hypotension: pathophysiology and diagnosis. Am J Manag Care 2015;21(13 Suppl):s248–57.
61. Gibbons CH, Schmidt P, Biaggioni I, et al. The recommendations of a consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension. J Neurol 2017;264(8):1567–82.
62. Frewen J, Finucane C, Savva GM, et al. Orthostatic hypotension is associated with lower cognitive performance in adults aged 50 plus with supine hypertension. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2014;69(7):878–85.
63. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. J Amer Geriatr Soc 2012;60(4):616–31.
64. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, et. al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. Age Ageing 2015;44: 213-8.
65. Darowski Am et al. Medicines and Falls in Hospital: Guidance Sheet. National Institute for Health and Clinical Excellence guidelines, 2011.

Drug-induced orthostatic hypotension

M.S. Cherniaeva[1], O.D. Ostroumova[2], D.A. Sychev[3]

[1]Central State Medical Academy, Department of Presidential Affairs, Moscow; [1]N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Clinical and Research Center of Gerontology;[1]Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation

Drug-induced orthostatic hypotension (OH) is one of the forms of the secondary OH. Occurrence of OH increases with age in the presence of concomitant pathology and with an increase in the number of medications taken. OH is associated with an increased risk of serious adverse cerebrovascular and coronary events, can contribute to cognitive impairment and development of dementia, and is one of the main risk factors for falls in geriatric patients. A number of studies suggest that drug-induced OH is the main cause of falls, particularly in the elderly. An article reviews the mechanisms of drug-induced OH, the drugs that induce OH, and the algorithm for diagnosis and treatment of OH.

Key words. *Drug-induced orthostatic hypotension, elderly patients, falls, antihypertensive drugs, deprescribing.*

Conflict of interest: non declared.

Correspondence to: M.S. Cherniaeva, MD, Central State Medical Academy, Marshal Timoshenko, 19/1, Moscow, 121359, Russia. pilya.ru@mail.ru.

To cite: Cheniaeva MS, Ostroumova OD, Sychev DA. Drug-induced orthostatic hypotention. Clin Pharmacol Ther 2018;27(5):57-63. DOI 10.32756/0869-5490-2018-5-57-63.

Фармакогенетические аспекты эффективности и безопасности ингаляционных глюкокортикостероидов в лечении бронхиальной астмы

А.К. Застрожина[1], Д.А. Сычев[2]

[1]ГБУЗ "Детская государственная поликлиника №42 департамента здравоохранения города Москвы"
[2] ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного образования Минздрава России, Москва

Для корреспонденции: А.К. Застрожина. ГБУЗ "Детская государственная поликлиника №42 департамента здравоохранения города Москвы", Российская Федерация, 117463, Москва, ул. Голубинская, д. 23, корп. 2. etc_@bk.ru.

Ингаляционные глюкокортикостероиды являются препаратами первой линии в базисной терапии бронхиальной астмы, а также могут быть использованы для купирования обострений заболевания. В метаболизме ингаляционных глюкокортикостероидов принимают участие изоферменты цитохрома Р450 семейства 3А, синтез которых кодируется генами, имеющими высокую степень полиморфизма. Кроме того, глюкокортикостероиды являются субстратами Р-гликопротеина, кодируемого геном множественной лекарственной устойчивости, который также обладает высокой степенью полиморфизма. Изменение уровня метаболизма ингаляционных глюкокортикостероидов, а также их активного транспорта через клеточную мембрану может оказывать влияние на эффективность и безопасность этих лекарственных средств. В настоящее время проводится поиск других возможных генов-кандидатов, которые на том или ином этапе могут повлиять на действие ингаляционных глюкокортикостероидов. Целью данного обзора было обобщить имеющуюся информацию о фармакогенетических особенностях ингаляционных глюкокортикостероидов и механизмах межиндивидуальной вариабельности их эффективности и безопасности в терапии бронхиальной астмы.

Ключевые слова. *Фармакогенетика, ингаляционные глюкокортикостероиды, цитохром Р450, бронхиальная астма.*

Для цитирования: Застрожина А.К., Сычев Д.А. Фармакогенетические аспекты эффективности и безопасности ингаляционных глюкокортикостероидов в лечении бронхиальной астмы. Клин фармакол тер 2018;27(4):64-68. DOI 10.32756/0869-5490-2018-5-64-68.

Бронхиальная астма – это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, развивающееся у людей любого возраста [1]. В основе патогенеза бронхиальной астмы лежит бронхиальная гиперреактивность, которая приводит к развитию обратимой бронхиальной обструкции, проходящей спонтанно или под действием специфической терапии. Клинически бронхиальная астма проявляется повторяющимися эпизодами одышки, чувства заложенности в груди, кашля, появлением свистящих хрипов [2]. В результате частых и длительных приступов возникают нарушения в кислородном балансе организма и инфекционные осложнения, а в конечном итоге нарушается функция других органов и систем. В мире бронхиальной астмой страдают около 300 миллионов человек [1].

Для лечения бронхиальной астмы применяют патогенетические лекарственные средства, позволяющие контролировать течение заболевания, а также препараты неотложной помощи, используемые при обострениях [1,3]. Ингаляционные глюкокортикостероиды являются препаратами первой линии в базисной терапии бронхиальной астмы, а также могут быть использованы для купирования ее обострений [1]. В отличие от системных глюкокортикостероидов, ингаляционные препараты обладают высокой селективностью, т.е. преимущественно оказывают противовоспалительное действие в дыхательных путях и вызывают минимальные системные проявления. Тем не менее, у некоторых пациентов, особенно с тяжелыми формами бронхиальной астмы, возможно развитие системных нежелательных лекарственных реакций, включая подавление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [4,5], изменение метаболизма костной ткани [6-8], снижение скорости роста у детей [9,10], нарушение свертывания крови [11,12], образование катаракты и глаукомы [13,14]. К местным нежелательным эффектам ингаляционных глюкокортикостероидов относятся орофарингеальный кандидоз (5-25% больных), дисфония (5-58%), рефлекторный кашель и фарингит (4-25%) [15-18]. В клиническом исследовании среди 639 детей с бронхиальной астмой развитие хотя бы одного из указанных местных нежелательных эффектов при лечении ингаляционными глюкокортикостероидами было отмечено у 63,3% детей младше 6 лет и 59,5% детей старшего возраста [19].

Существует еще одна проблема, связанная

review5_Layout 1 25.11.18 11:03 Page 65

с приемом ингаляционных глюкокортикостероидов при бронхиальной астме, – это вариабельная чувствительность к данным препаратам [20,21]. У части больных бронхиальная астма плохо поддается лечению и характеризуется относительной резистентностью к глюкокортикостероидам [1], а примерно в 30% случаев терапия ингаляционными глюкокортикостероидами оказывается неэффективной [20,22]. Вариабельность эффективности и безопасности ингаляционных глюкокортикостероидов может быть связана с особенностями их абсорбции, распределения, метаболизма и элиминации из организма. При ингаляционном введении приблизительно 10-20% дозы глюкокортикостероидов попадает в дыхательные пути, остальная же часть проглатывается и всасывается в желудочно-кишечном тракте [23]. Соответственно, метаболизм ингаляционных глюкокортикостероидов происходит в основном в клетках дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. Одним из факторов, определяющих терапевтический эффект, т.е. местную противовоспалительную активность ингаляционных глюкокортикостероидов, является уровень их метаболизма. Быстрая инактивация активного вещества в легочной ткани может привести к снижению местной эффективности препарата. С другой стороны, нежелательные системные реакции ингаляционных глюкокортикостероидов зависят от количества активного вещества, поступающего в системный кровоток, т.е. от системной биодоступности, которая складывается из ингаляционной и оральной биодоступности.

Изоферменты цитохрома P450

В метаболизме ингаляционных глюкокортикостероидов принимают участие изоферменты цитохрома P450 (CYP) семейства 3A [24]. Метаболизм в печени происходит преимущественно под действием изофермента CYP3A4, в клетках легочной ткани – под действием CYP3A5. Считается, что CYP3A7 активен только в печени плода, а к 6-12 месяцам жизни его активность снижается [25]. Однако последние исследования показали наличие экспрессии CYP3A5 и CYP3A7 в клетках печени у взрослых, а CYP3A7 – в клетках легочной ткани [26,27]. Активность системы цитохрома P450 зависит от многих факторов. Различные вещества способны как индуцировать, так и ингибировать активность неко торых изоформ. Кроме того, одним из факторов, определяющих межиндивидуальную вариабельность биотрансформации веществ при участии изоферментов системы цитохрома P450, является полиморфизм генов, кодирующих соответствующие изоферменты. Вариан - тами таких полиморфизмов могут быть точечные замены нуклеотидов, делеции или дупликации. В результате может происходить снижение или повышение активности или концентрации кодируемых белков [28]. Таким образом, изменение метаболизма ингаляционных глюкокортикостероидов, обусловленное полиморфизмом различных генов, может быть причиной межиндивидуальных различий эффективности и безопасности этих лекарственных средств.

В 2013 году в клиническом исследовании у 268 детей с бронхиальной астмой было показано влияние аллеля *CYP3A4*22* гена, кодирующего CYP3A4, на эффективность терапии ингаляционным флутиказона пропионатом, которую оценивали с помощью специального вопросника. При генотипировании у 20 человек был выявлен аллель *CYP3A4*22 T* (*C/T*), остальные респонденты были гомозиготами и имели генотип *C/C*. Гомозигот по *T* аллелю идентифицировано не было. Эффективность флутиказона пропионата достоверно отличалась у гомозигот и гетерозигот. Присутствие *T* аллеля, отвечающего за снижение активности изофермента CYP3A4, было ассоциировано с повышением эффективности терапии [29].

В 2015 году в исследовании у 64 детей в возрасте от 2 до 17 лет с бронхиальной астмой изучали влияние полиморфизмов генов семейства CYP3A на эффективность терапии ингаляционным беклометазона дипропионатом, которую также оценивали с помощью вопросника [30]. Два полиморфных варианта гена CYP3A5 были ассоциированы с улучшением контроля над течением бронхиальной астмы. У пациентов с генотипом *CYP3A5*3/*3* эффективность ингаляционного глюкокортикостероида была выше, чем у носителей генотипов *CYP3A5*1/*3* и *CYP3A5*1/*1*. Большинство представителей европеоидной расы являются гомозиготами по полиморфному варианту *CYP3A5*3*, отвечающего за экспрессию неактивной формы изофермента CYP3A5 [30].

Тем не менее, влияние данных и других полиморфизмов генов, кодирующих изоферменты системы цитохрома P450, которые участвуют в метаболизме ингаляционных глюкокортикостероидов, на эффективность препаратов этой группы нуждается в дополнительном изучении.

P-гликопротеин

Еще один фактор, влияющий на фармакокинетику ингаляционных глюкокортикостероидов, – активность транспортных белков, субстратами которых являются глюкокортикостероиды. P-гликопротеин представляет собой трансмембранный АТФ-зависимый белок-переносчик, кодируемый геном множественной лекарственной устойчивости MDR1 (ABCB1). Экспрессия P-гликопротеина происходит на цитоплазматической мембране энтероцитов, гепатоцитов, клеток проксимальных почечных канальцев, а также эндотелиоцитов гистогематических барьеров [28]. Субстратами P-гликопротеина являются многие лекарственные средства, в том числе глюкокортикостероиды. При помощи данного транспортера осуществляется активный процесс выведения глюкокортикостероидов из клетки. Во многих исследованиях была показана зависимость эффективности терапии глюкокортикостероидами от полиморфизмов гена MDR1 [31-33]. Полиморфизм *C3435T* гена MDR1 оказывал влияние на эффективность ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов с бронхиальной астмой [33]. Таким образом,

review5_Layout 1 25.11.18 11:03 Page 66

изменение экспрессии данного белка также может определять межиндивидуальную вариабельность эффективности и безопасности ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов с бронхиальной астмой.

Глюкокортикостероидные рецепторы

Действие ингаляционных глюкокортикостероидов опосредуется связыванием с глюкокортикостероидными рецепторами в цитоплазме клетки. В результате происходит отщепление шаперонов, в том числе белков теплового шока, активация комплекса глюкокортикостероид-рецептор и транспортировка его в ядро клетки, где он связывается со специфическими участками ДНК, расположенными в промоторных участках стероид-отвечающего гена, и оказывает ингибирующее или активирующее геномное действие [34]. Данный комплекс может давать и непрямой геномный эффект путем прямого взаимодействия с факторами транскрипции, такими как активирующий протеин AP-1 и ядерный фактор каппа B (NF- κB), что в итоге приводит к снижению синтеза в клетках провоспалительных цитокинов, индуцибельной синтазы оксида азота, циклооксигеназы 2, фосфолипазы A2, эндотелина 1, молекул адгезии лейкоцитов и др. Кроме того, существуют данные о внегеномном действии комплекса глюкокортикостероид-рецептор посредством мембранных рецепторов и вторичных мессенджеров [35]. Нарушение функции любого фактора в цепочке действия ингаляционных глюкокортикостероидов может привести к изменению их эффективности и безопасности.

Наиболее изученным фактором является связывание с глюкокортикостероидным рецептором. Изменение аффинности рецептора или его транслокация, на при мер, вследствие фосфорилирования циклин зависимыми киназами и митоген активируемыми протеин-киназами (MAPK), может способствовать снижению действия глюкокортикостероидов. Экспрессия глюкокортикостероидного рецептора кодируется геном NR3C1 [36]. Существуют две основные изоформы глюкокортикостероидного рецептора: альфа-изоформа, обладающая высоким аффинитетом к глюкокортикостероидам и способная связываться с ДНК и транскрипционными факторами, и бета-изоформа, связывающаяся только с ДНК, но не с транскрипционными факторами, и не взаимодействующая с глюкокортикостероидами [36]. Нарушение баланса альфа- и бета-форм глюкокортикостероидного рецептора в клетке может привести к изменению эффективности ингаляционных глюкокортикостероидов. К факторам, способным повлиять на этот баланс, относятся воспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухолей альфа и интерлейкин-1. В настоящее время широко изучаются полиморфизмы гена *NR3C1*, кодирующего глюкокортикостероидный рецептор. Было показано влияние около 40 полиморфных вариантов данного гена на функцию глюкокортикостероидного рецептора [37], а также на эффективность и безопасность терапии кортикостероидами [33,38-41]. Например, полиморфизмы *rs104893908, rs104893914, rs104893910, rs41423247, rs6195* данного гена оказывали влияние на эффективность и безопасность ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов с бронхиальной астмой [33,40,41], хотя в литературе имеются и противоположные данные [42], что требует дальнейшего изучения данного вопроса.

Другие гены-кандидаты

В фармакогенетических исследованиях ведется поиск и других возможных генов-кандидатов, которые на том или ином этапе могут повлиять на действие ингаляционных глюкокортикостероидов. В 2009 году было показано, что эффективность ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов с бронхиальной астмой зависит от полиморфизмов *rs4980524, rs6591838, rs2236647* гена стрессиндуцированного фосфопротеина 1 STIP1, влияющего на функцию белка теплового шока 70 (HPS70) [43]. Возможно, модуляция экспрессии HPS70 изменяет образование комплекса глюкокортикостероидный рецептор-глюкокортикостероид, что, в свою очередь, отражается на эффективности лекарственных средств.

В 2005 году было выявлено статистически значимое изменение эффективности терапии будесонидом у мутантных гомозигот по полиморфному маркеру *rs2230739* гена ADCY9 аденилатциклазы 9 [44]. Возможно, в данном случае играет роль внегеномный механизм действия комплекса рецептор-глюкокортикостероид, опосредованный вторичными посредниками, в частности, аденилатциклазой. В другом исследовании эффективность и безопасность ингаляционных кортикостероидов у больных бронхиальной астмой зависели от полиморфного маркера *rs242941* (*G>T*) гена, кодирующего рецептор кортикотропин-рилизинг-гормона (CRHR1), который влияет на уровень эндогенных глюкокортикостероидов [45]. Позднее в 2011 году была продемонстрирована взаимосвязь между эффективностью терапии ингаляционными глюкокортикостероидами у пациентов с бронхиальной астмой и полиморфизмом *rs37973* (*A>G*) глюкокортикоид-индуцированного транскрипционного гена-1 (GLCCI1) [46]. Изучались также полиморфизмы гена TBX21, кодирующего транскрипционный фактор T-бета 21. Последний индуцирует дифференцировку наивных T лимфоцитов в сторону T-хелперов 1 типа и снижает образование T-хелперов 2 типа. Замена гистидина на глутамин в позиции 33 полиморфизма *rs2240017* данного гена приводит к повышению эффективности терапии ингаляционными глюкокортикостероидами у пациентов с бронхиальной астмой [47,48]. В 2012 году было продемонстрировано влияние полиморфизмов *rs3127412* (*C>T*) и *rs6456042* (*A>C*) T-гена, кодирующего мезодермальный транскрипционный фактор, на эффективность ингаляционных глюкортикостероидов [49]. Ранее в 2010 году была показана статистически значимая разница эффективности ингаляционных глюкокортикостероидов при бронхиальной астме у мутантных гомозигот по поли-

review5_Layout 1 25.11.18 11:03 Page 67

ТАБЛИЦА 1. Гены-кандидаты, полиморфизм которых может влиять на эффективность терапии ингаляционными глюкокортикостероидами у пациентов с бронхиальной астмой

Ген	Полиморфизм	rs	Комментарии
CYP3A4	**22* *522-191C>T*	*rs35599367*	Снижение активности изофермента; ассоциирован с улучшением контроля над течением астмы [34]
CYP3A5	**3* *689-1G>A*	*rs776746*	Экспрессия неактивной формы изофермента; ассоциирован с улучшением контроля над течением астмы [35]
MDR1 (ABCB1)	**6* *3435C>T*	*rs1045642*	Снижение экспрессии Р-гликопротеина; ассоциирован с резистентностью к ингаляционным глюкокортикостероидам [38]
NR3C1	*142675126T>A* *142662279C>T* *142661547A>C* *647C>G* *143399752A>G*	*rs104893908* *rs104893914* *rs104893910* *rs41423247* *rs6195=rs56149945*	Резистентность к глюкокортикостероидам [38,45,46]
FCER2	*2206T>C*	*rs 28364072*	Влияние на регуляцию IgE-опосредованного иммунного ответа; ассоциирован с ухудшением контроля над течением бронхиальной астмы [51]
STIP1	*64191787G>T* *64191884A>G* *64197133C>T*	*rs4980524* *rs6591838* *rs2236647*	Влияет на функцию белка теплового шока 70; ассоциирован с улучшением ОФВ$_1$ на фоне терапии ингаляционными глюкокортикостероидами [43]
NK2R	*G231E G>A*		Влияние на активность нейрокинина А; ассоциирован с улучшением ОФВ$_1$ на фоне терапии ингаляционными глюкокортикостероидами [48]
ARG1	*57+665C>T*	*rs2781667*	С аллель ассоциирован со снижением эффективности ингаляционных глюкокортикостероидов [50]
TBX21	*H33Q C>G*	*rs 2240017*	Влияет на функцию транскрипционного фактора Т-бет 21; ассоциирован с улучшением ОФВ$_1$ при терапии ингаляционными глюкокортикостероидами [47,48]
GLCCI1	*7968245A>G*	*rs37973=rs37972*	Ассоциирован с улучшением ответа на терапию ингаляционными глюкокортикостероидами [46]
Т-ген	*166122073C>T* *166121254A>C*	*rs3127412* *rs6456042*	Отвечает за экспрессию мезодермального транскрипционного фактора; влияние на ОФВ$_1$ на фоне терапии ингаляционными глюкокортикостероидами [49]
CRHR1	*45815154G>T*	*rs242941*	Ассоциирован с улучшением ответа на терапию ингаляционными глюкокортикостероидами [45]
ADCY9	*3983435A>G*	*rs2230739*	Мутантный аллель ассоциирован с улучшением ОФВ$_1$ на фоне терапии ингаляционными глюкокортикостероидами [44]

морфному маркеру *rs2781667* гена аргиназы 1 (ARG1) по сравнению с немутантными гомозиготами [50]. В 2009 году был выявлен полиморфизм гена рецептора нейрокинина 2 (NK2R), который, возможно, изменяет активность биологически активного пептида нейрокинина А, принимающего участие в воспалительном процессе [48]. Замена глицина на глутамат в позиции 231 данного гена сопровождалась статистически значимым снижением эффективности терапии ингаляционными глюкокортикостероидами у пациентов с бронхиальной астмой. В литературе имеются данные о влиянии полиморфизма *rs28364072* гена низкоаффинного рецептора иммуноглобулина Е (FCER2), являющегося ключевым регулятором IgE-опосредованного иммунного ответа, на эффективность терапии ингаляционными глюкокортикостероидами у пациентов с бронхильной астмой [51]. В табл. 1 представлены указанные гены-кандидаты.

Заключение

Фармакогенетические исследования могут иметь большое значение в изучении эффективности и безопасности ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов с бронхиальной астмой. Генетические особенности пациентов могут оказать помощь как в непосредственном выборе того или иного ингаляционного глюкокортикостероида в зависимости от его фармакокинетических свойств, так и в подборе дозы лекарственного препарата, что может сособствовать повышению эффективности терапии и снижению риска развития нежелательных лекарственных реакций.

Конфликт интересов: нет.

1. Global Strategy For Asthma Management and Prevention, 2018.
2. Национальная программа “Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика”. 5-е изд., испр. и доп. 2017. [The national program “Bronchial asthma in children. The strategy of treatment and prevention.” 5th edition, revised and updated 2017 (In Russ.)].
3. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы, 2016. [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of bronchial asthma, 2016 (In Russ.)].
4. Clark DJ, Lipworth BJ. Adrenal suppression with chronic dosing of fluticasone propionate compared with budesonide in adult asthmatic patients. Thorax 1997;52(1):55-8.
5. Lipworth BJ, Clark DJ, McFarlane LC. Adrenocortical activity with repeated twice daily dosing of fluticasone propionate and budesonide given via a large volume spacer to asthmatic school children. Thorax 1997;52(8):686-9.
6. Ip M, Lam K, Yam L, et al. Decreased bone mineral density in premenopausal asthma patients receiving long-term inhaled steroids. Chest 1994;105(6):1722-7.
7. Wisniewski AF, Lewis SA, Green DJ, et al. Cross sectional investigation of the effects of inhaled corticosteroids on bone density and bone metabolism in patients with asthma. Thorax 1997;52(10):853–60.
8. Hanania NA, Chapman KR, Sturtridge WC, et al. Dose-related decrease in bone density among asthmatic patients treated with inhaled corticosteroids. J Allergy Clin Immunol 1995;96(5 Pt 1):571-9.
9. Littlewood JM, Johnson AW, Edwards PA, Littlewood AE. Growth retardation in asthmatic children treated with inhaled beclomethasone dipropionate. Lancet 1988;1:115-116.
10. Allen DB, Mullen M, Mullen B. A meta-analysis of the effect of oral and inhaled corticosteroids on growth. J Allergy Clin Immunol 1994;93:967-76.
11. Mak VH, Melchor R, Spiro SG. Easy bruising as a side-effect of inhaled corticosteroids. Eur Respir J 1992;5(9):1068-74.
12. Roy A, Leblanc C, Paquette L, et al. Skin bruising in asthmatic subjects treated with high doses of inhaled steroids: frequency and association with adrenal function. Eur Respir J 1996;9(2):226-31.
13. Urban RC, Cotlier E. Corticosteroid-induced cataracts. Surv Ophthalmol 1986;31(2):102-10.
14. Opatowsky I, Feldman RM, Gross R, Feldman ST. Intraocular pressure elevation

review5_Layout 1 25.11.18 11:03 Page 68

associated with inhalation and nasal corticosteroids. Ophthalmology 1995;102(2): 177-9.
15. Buhl R. Local oropharyngeal side effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma. Allergy 2006;61:518–26.
16. Kelly HW, Nelson HS. Potential adverse effects of the inhaled corticosteroids. J Allergy Clin Immunol 2003;112:469-78.
17. Roland NJ, Bhalla RK, Earis J. The local side effects of inhaled corticosteroids: current understanding and review of the literature. Chest 2004;126(1):213–9.
18. Barnes PJ, Pedersen S, Busse WW. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:51-3.
19. Dubus JC, Marguet C, Deschildre A, et al. Local side-effects of inhaled corticosteroids in asthmatic children: influence of drug, dose, age, and device. Allergy 2001;56(10):944– 8.
20. Szefler SJ, Martin RJ, King TS, et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. J Allergy Clin Immunol 2002;109:410-8.
21. Drazen JM, Silverman EK, Lee TH. Heterogeneity of therapeutic responses in asthma. Br Med Bull 2000;56:1054–70.
22. Chan MT, Leung DY, Szefler SJ, Spahn JD. Difficult-to-control asthma: clinical characteristics of steroid-insensitive asthma. J Allergy Clin Immunol 1998;101: 594-601.
23. Derendorf H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of inhaled corticosteroids in relation to efficacy and safety. Respir Med 1997;91(Suppl. A): 22-8.
24. Murai T, Reilly CA, Ward RM, Yost GS. The inhaled glucocorticoid fluticasone propionate efficiently inactivates cytochrome P450 3A5, a predominant lung P450 enzyme. Chem Res Toxicol 2010;23:1356–64.
25. Leeder JS, Gaedigk R, Marcucci KA, et al. Variability of CYP3A7 expression in human fetal liver. J Pharmacol Exp Ther 2005;314:626-35.
26. Koch I, Weil R, Wolbold R, et al. Interindividual variability and tissue specificity in the expression of cytochrome P450 3A mRNA. Drug Metab Dispos 2002; 30:1108-14.
27. Leclerc J, Tournel G, Courcot-Ngoubo Ngangue E, et al. Profiling gene expression of whole cytochrome P450 superfamily in human bronchial and peripheral lung tissues: Differential expression in non-small cell lung cancers. Biochimie 2010;92:292-306.
28. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатьев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика: учеб. пособие. Под ред. В.Г. Кукеса, Н.П. Бочкова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007, 248 с. [Sychev DA, Ramenskaya GV, Ignatiev IV, Kukes VG. Clinical pharmacogenetics. Ed. VG Kukes, NP Bochkov. M.: GEOTAR-Media, 2007; 248 (In Russ.)].
29. Stockmann C, Fassl B, Gaedigk R, et al. Fluticasone propionate pharmacogenetics: CYP3A4*22 polymorphism and pediatric asthma control. J Pediatr 2013; 162:1222-7.
30. Stockmann C, Reilly CA, Fassl B, et al. Effect of CYP3A5*3 on asthma control among children treated with inhaledbeclomethasone. J Allergy Clin Immunol 2015;136(2):505-7.
31. Zhou Z, Hua Y, Liu J, et al. Association of ABCB1/MDR1 polymorphisms in patients with glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head: Evidence for a meta-analysis. Gene 2015;569(1):34-40.
32. Cuppen BV, Pardali K, Kraan MC, et al. Polymorphisms in the multidrug-resistance 1 gene related to glucocorticoid response in rheumatoid arthritis treatment. Rheumatol Int 2017;37(4):531-6.
33. Миронова Ж.А., Трофимов В.И., Дубина М.В. Фармакогенетические аспекты терапевтически резистентной бронхиальной астмы. Пульмонология 2013;(6):5-10 [Mironova ZhA, Trofimov VI, Dubina MV. Pharmacogenetic aspects of therapeutically resistant bronchial asthma. Pulmonology 2013;6:5-10 (In Russ.)]
34. Hebbar PB, Archer TK. Chromatin remodeling by nuclear receptors. Chromosoma 2003;111:495-504.
35. Cato AC, Nestl A, Mink S. Rapid actions of steroid receptors in cellular signaling pathways. Sci STKE 2002;138:RE9.
36. Lu NZ, Cidlowski JA. The origin and functions of multiple human glucocorticoid receptor isoforms. Ann N Y Acad Sci 2004;1024:102-23.
37. Bray PJ, Cotton RG. Variations of the human glucocorticoid receptor gene (NR3C1): pathological and in vitro mutations and polymorphisms. Hum Mutat 2003;21(6):557-68.
38. Kaymak CM, Karabulut HG, Yurur Kutlay N, et al. Association between N363S and BclI polymorphisms of the glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and glucocorticoid side effects during childhood acute lymphoblastic leukemia treatment. Turk J Haematol 2017 Feb 9. doi: 10.4274/tjh.2016.0253.
39. Zhou Z, Hua Y, Liu J, et al. Association of ABCB1/MDR1 polymorphisms in patients with glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head: Evidence for a meta-analysis. Gene 2015;569(1):34-40.
40. Pietras T, Panek M, Tworek D, et al. The Bcl I single nucleotide polymorphism of the human glucocorticoid receptor gene h-GR/NR3C1 promoter in patients with bronchial asthma: pilot study. Mol Biol Rep 2011;38(6):3953-8.
41. Panek M, Pietras T, Antczak A, Fabijan A, et al. The N363S and I559N single nucleotide polymorphisms of the h-GR/NR3C1 gene in patients with bronchial asthma. Int J Mol Med 2012;30(1):142-50.
42. Szczepankiewicz A, Breborowicz P, Sobkowiak Popiel A. No association of glucocorticoid receptor polymorphisms with asthma and response to glucocorticoids. Adv Med Sci 2008;53(2):245-50.
43. Hawkins GA, Lazarus R, Smith RS, et al. The glucocorticoid receptor heterocomplex gene STIP1 is associated with improved lung function in asthmatic subjects treated with inhaled corticosteroids. J Allergy Clin Immunol 2009;123(6): 1376–83.
44. Tantisira KG, Small KM, Litonjua AA, et al. Molecular properties and pharmacogenetics of a polymorphism of adenylyl cyclase type 9 in asthma: interaction between beta-agonist and corticosteroid pathways. Hum Mol Genet 2005;14(12): 1671-7.
45. Tantisira KG, Lake S, Silverman E, et al. Corticosteroid pharmacogenetics: association of sequence variants in CRHR1 with improved lung function in asthmatics treated with inhaled corticosteroids. Hum Mol Genet 2004;13:1353–9.
46. Tantisira KG, Lasky-Su J, Harada M, et al. Genomewide association between GLCCI1 and response to glucocorticoid therapy in asthma. N Engl J Med 2011; 365(13):1173–83.
47. Tantisira KG, Hwang ES, Raby BA, et al. TBX21: a functional variant predicts improvement in asthma with the use of inhaled corticosteroids. Proc Natl Acad Sci U S A 2004;101(52):18099-104.
48. Ye YM, Lee HY, Kim SH, et al. Pharmacogenetic study of the effects of NK2R G231E G>A and TBX21 H33Q C>G polymorphisms on asthma control with inhaled corticosteroid treatment. J Clin Pharm Ther 2009;34(6):693–701.
49. Tantisira KG, Damask A, Szefler SJ, et al; SHARP Investigators. Genome-wide association identifies the T gene as a novel asthma pharmacogenetic locus. Am J Respir Crit Care Med 2012;185(12):1286–91.
50. Vonk JM, Postma DS, Maarsingh H, et al. Arginase 1 and arginase 2 variations associate with asthma, asthma severity and beta2 agonist and steroid response. Pharmacogenet Genomics 2010;20:179–86.
51. Tantisira KG, Silverman ES, Mariani TJ, et al. FCER2: a pharmacogenetic basis for severe exacerbations in children with asthma. J Allergy Clin Immunol 2007;120:1285–1291.

Pharmacogenetic aspects of the efficacy and safety of inhaled glucocorticosterois in bronchial asthma

A.K. Zastrozhina[1], D.A. Sychev[2]

[1]Children's City Polyclinic No. 42, Moscow Healthcare Department,
[2]Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health, Moscow, Russia

Inhaled glucocorticosteroids are the first-line medications for the treatment of bronchial asthma. Metabolism of inhaled glucocorticosteroids involves cytochrome P450 subfamily 3A isoenzymes. Inhaled glucocorticosteroids are also the substrates for the P-glycoprotein. Polymorphism of the genes that encode cytochrome P450 3A and P-glycoprotein (multiple drug resistance gene) can affect the activity of respective proteins. Changes in biotransformation of glucocorticosteroids and their efflux from cells can influence the efficacy and safety of treatment. Action of inhaled glucocorticosteroids can depend on the polymorphism of the other candidate genes which are currently being studied. The authors review the available information about pharmacogenetics of inhaled glucocorticosteroids that can determine interindividual variability of their efficacy and safety in patients with bronchial asthma.

Keywords. *Pharmacogenetics, inhaled glucocorticosteroids, P-glycoprotein, cytochrome P450, bronchial asthma.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: A. Zastrozhina, MD. Children's City Polyclinic No. 42, Moscow Healthcare Department. Golubinskaya str., 23/2, Moscow, 117463, Russia. etc_@bk.ru.

To cite: Zastrozhina AK, Sychev DA. Pharmacogenetic aspects of the efficacy and safety of inhaled glucocorticosterois in bronchial asthma. Clin Pharmacol Ther 2018;27(5):64-68. DOI 10.32756/0869-5490-2018-5-64-68.

Практические аспекты дифференциального диагноза первично-прогрессирующего рассеянного склероза

М.В. Давыдовская[1,2], Н.В. Хачанова[2], Д.Л. Клабукова[1]

[1]ГБУ "Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий ДЗМ", Москва, [2]Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО "РНИМУ им. Н.И. Пирогова" МЗ РФ, Москва

Для корреспонденции: М.В. Давыдовская. ГБУ "Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий ДЗМ", Москва, 121096, Минская, 12/2. mdavydovskaya@gmail.com.

Для цитирования: Давыдовская М.В., Хачанова Н.В., Клабукова Д.Л. Практические аспекты дифференциального диагноза первично-прогрессирующего рассеянного склероза. Клин фармакол тер 2018;27(5):69-75. DOI 10.32756/0869-5490-2018-5-69-75.

Разнообразие клинических симптомов рассеянного склероза, в частности первично-прогрессирующего течения, нередко определяет трудности в диагностике этого заболевания. Данный обзор посвящен клиническим и МРТ аспектам дифференциального диагноза первично-прогрессирующего рассеянного склероза, в том числе со вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом, заболеваниями, сопровождающимися оптиконейромиелитом, системными заболеваниями соединительной ткани, такими как системная красная волчанка, синдром Шегрена и синдром Бехчета, наследственными моногенными и митохондриальными заболеваниями, хроническим боррелиозным энцефаломиелитом, ВИЧ-инфекцией и нейросифилисом.

Ключевые слова. *Первично-прогрессирующий рассеянный склероз, МРТ головного мозга, диагностические критерии, оптикомиелит.*

Рассеянный склероз (РС) – это хроническое, инвалидизирующее заболевание ЦНС с разнообразными клиническими симптомами и не всегда предсказуемым течением. В настоящее время принято выделять ремиттирующий РС (РРС), который чаще всего встречается в дебюте заболевания, характеризуется чередованием обострений и ремиссий с полным или неполным восстановлением функций после обострения, отсутствием нарастания симптомов вне обострений, и прогрессирующий (ПРС), объединяющий пациентов с первично-прогрессирующим (ППРС) и вторично-прогрессирующим (ВПРС) РС. При этих вариантах течения РС происходит неуклонное нарастание неврологического дефицита. Считают, что РРС со временем переходит в ВПРС, который может протекать как с обострениями, так и без них [1]. Значительно реже в дебюте заболевания встречается ППРС, который приводит к ранней инвалидизации пациента. В последние годы РРС и ВПРС с обострениями предложено объединить единым понятием "активный" РС или РС с обострениями ("рецидивирующий" РС или РСО), т.е. с сохраняющейся клинической и/или радиологической активностью заболевания [2].

Основная масса проведенных к настоящему времени зарубежных эпидемиологических исследований посвящена РС в целом без выделения типов течения. Однако в некоторых исследованиях были определены клинико-эпидемиологические характеристики отдельных типов течения РС, в частности ППРС. Доля ППРС в общей популяции больных РС составила от 7,9 до 21,7% [3]. ППРС развивался в среднем на 10 лет позже, чем РРС, в возрасте от 37,3 и 42,7 лет и одинаково часто наблюдался у женщин и мужчин. В детском возрасте этот вариант заболевания практически не встречается. Для ППРС характерны более быстрые темпы нарастания инвалидизации: в 75% случаев уже через 7–8 лет после начала заболевания наблюдается выраженный неврологический дефицит с развитием нарушений ходьбы и самообслуживания (EDSS 6,0 баллов) [4]. По данным недавно опубликованного исследования, в котором участвовало 12 регионов Российской Федерации, доля пациентов с ППРС в регистрах РС варьируется от 1,5 до 10,9%, что по мнению зарубежных и российских экспертов может быть связано с низкой частотой установления данного типа течения РС, а не с истинной заболеваемостью ППРС [5]. Среди возможных причин указываются следующие: отсутствие патогенетической терапии ППРС и, напротив, активное применение препаратов, изменяющих течение РС, для лечения РРС, что привело к неуклонному снижению частоты диагностики ППРС с 1996 по 2000 г. у молодых пациентов; ошибочная диагностика ВПРС у пациентов старшего возраста [5]. Низкая частота диагностики ППРС может также отражать сложности дифференциально-диагностического поиска при данном типе течения РС. Настоящий обзор посвящен

review5_Layout 1 25.11.18 11:03 Page 70

клиническим и МРТ аспектам дифференциального диагноза ППРС.

Диагностика РС основывается на клинических (анам нез и неврологическая симптоматика) и параклинических (магнитно-резонансная томография [МРТ], исследование цереброспинальной жидкости) данных, которые легли в основу диагностических критериев Позера, а позднее критериев МакДональда [6]. МРТ является методом выбора для подтверждения клинического диагноза РС. Очаговые изменения на томограммах, указывающие на РС, как правило, располагаются в обоих полушариях, не полностью симметричные, распределяются как в супра-, так и в инфратенториальных областях, наиболее выражены в перивентрикулярной области, мозолистом теле, семиовальных центрах и, в меньшей степени, в глубинном белом и сером веществе головного мозга, а также в области базальных ядер. Поражение белого вещества головного мозга с вовлечением U-волокон является характерным признаком РС [7]. МРТ позволяет выявить гораздо больше очаговых изменений при РС, чем компьютерная томография, и дает возможность обнаруживать очаги в областях, в которых редко определяются изменения на компьютерных томограммах, таких как ствол мозга, мозжечок и спинной мозг. Большинство поражений, наблюдаемых на МРТ, коррелируют с патоморфологическими данными [8]. Более чем у 90% пациентов с клинически достоверным РС имеются типичные для демиелинизации изменения белого вещества на МРТ. Однако МРТ-картина поражения ЦНС, развивающегося в результате других состояний, таких как ишемия, системная красная волчанка (СКВ), болезнь Бехчета, другие системные васкулиты, саркоидоз, может быть аналогичной таковой при РС. Это прежде всего касается ишемических поражений, которые делают МРТ критерии гораздо менее надежными для диагностики РС у пациентов старше 50 лет [9]. Напротив, частота очаговых изменений на МРТ спинного мозга у здоровых людей составляет всего 3%, а очаговые изменения, выявляемые при МРТ головного мозга у пожилых пациентов без РС, не распространяются на спинной мозг. С помощью новейших МРТ технологий поражение спинного мозга обнаруживают у 75% пациентов с достоверным РС.

Диагноз РС устанавливается после исключения всех возможных причин неврологической дисфункции при наличии двух неизменных критериев – подтверждения “диссеминации демиелинизирующего процесса в пространстве и во времени”. При наличии типичной клинической и радиологической картины установить диагноз РС нетрудно. Тем не менее, атипичные клинические проявления или МРТ признаки болезни могут вызвать затруднения даже у опытного невролога. Первоначально установленный диагноз РС оказывается неверным у 5–10% пациентов, причем треть из них живут с неправильным диагнозом РС в течение 10 лет и более, а более двух третей получают терапию препаратами, изменяющими течение РС [10,11].

Наиболее сложной является диагностика ППРС, характеризующегося постепенным усугублением неврологической симптоматики без чередующихся обострений и ремиссий. В различных исследованиях, в которых изучались радиологические проявления РС, сообщалось о более низкой частоте всех типов очагового поражения головного мозга у пациентов с ППРС по сравнению с таковой у больных с другими подтипами РС, несмотря на широкую вариабельность полученных данных [12–14]. У пациентов с ППРС объем поражения головного мозга соответствует таковому у больных с РРС, однако оно обычно формируется в течение гораздо более длительного срока. Несмотря на распространенное мнение о том, что у пациентов с ППРС, как правило, не определяются острые контрастируемые очаги, контрастное усиление может присутствовать у значительного числа пациентов с ППРС и ассоциироваться с более быстрым нарастанием инвалидизации [15]. Очаговое поражение спинного мозга было зарегистрировано у 3/4 пациентов с ППРС и чаще всего встречалось в шейном отделе [16]. Эта частота приблизительно соответствует таковой при ВПРС.

Современные критерии МакДональда в редакции 2017 г., предложенные для диагностики ППРС, предполагают наличие неуклонного прогрессирования неврологической дисфункции в течение 12 месяцев и более по данным ретроспективного или проспективного наблюдения (“диссеминация во времени”) и по крайней мере двух из следующих трех признаков (“диссеминация в пространстве”):

- по крайней мере один Т2-гиперинтенсивный очаг в двух или более областях головного мозга: перивентрикулярно, кортикально/субкортикально, инфратенториально;
- два или более Т2-гиперинтенсивных очага в спинном мозге;
- олигоклональные IgG в цереброспинальной жидкости.

По мнению экспертов, разработавших эти критерии, особое внимание при дифференциальной диагностике следует уделять заболеваниям, вызывающим экстрамедуллярную компрессию спинного мозга. Кроме того, причинами прогрессирующего неврологического де фицита могут быть генетически обусловленные или токсические демиелинизирующие и дегенеративные повреждения. Подобно критериям диагностики РРС, критерии МакДональда в 2005, 2010 и 2017 гг. претерпели изменения, преимущественно затронувшие МРТ-признаки. Хотя большее диагностическое значение придается изменениям на МРТ головного и спинного мозга, критерии МакДональда в редакции 2010 и 2017 гг. в качестве одного из критериев ППРС предполагают исследование цереброспинальной жидкости [17,18]. У большинства пациентов с типичными клиническими проявлениями РРС и картиной многоочагового поражения головного и спинного мозга, характерного для демиелинизирующего процесса, исследование цереброспинальной жидкости не проводится.

Изменения в цереброспинальной жидкости вклю-

review5_Layout 1 25.11.18 11:03 Page 71

чают в себя нормальное или слегка повышенное число лейкоцитов (<25 клеток на см ^{3}; преимущественно лимфоциты) и содержание белка (обычно <1 г/л), повышенное содержание IgG или наличие олигоклональных IgG, отсутствующих в сыворотке крови [19]. Качественный анализ IgG в цереброспинальной жидкости с помощью изоэлектрофокусирования и иммунофиксации является оптимальным методом выявления олигоклональных IgG, которые встречаются у 90% пациентов с РС [20,21]. Тем не менее, олигоклональные IgG иногда определяются у больных с другими неврологическим воспалительными заболеваниями, а их наличие необходимо интерпретировать с осторожностью. Олигокло нальные IgG в цереброспинальной жидкости наблюдаются при многих заболеваниях, в том числе синдроме Шегрена (75–90% пациентов с неврологической симптоматикой), нейросаркоидозе (40–70%), системной красной волчанке (30–50%), болезни Бехчета (20–50%), паранеопластических расстройствах (5–25%), синдроме Фогта-Коянаги-Харада (30–60%), стероид-чувствительной энцефалопатии Хасимото (25–35%), подостром склерозирующем панэнцефалите (100%), краснухе, клещевом энцефалите (100%), нейросифилисе (90–95%), нейроборрелиозе (80–90%), ВИЧ-инфекции (60–80%), адренолейкодистрофии (100%), синдроме телеангиэктазии-атаксии (50–60%), наследственной болезни Лебера (5–15%), сосудистых поражениях ЦНС (5–25%), а также объемных и структурных поражениях ЦНС (<5%) [22].

Вторично-прогрессирующий РС

ППРС бывает сложно дифференцировать с ВПРС, особенно с учетом отсутствия специальных критериев диагностики ВПРС. Средний возраст, в котором проявляется ППРС, соответствует таковому ВПРС – 38–40 лет. По клинической картине ППРС и ВПРС также не отличаются: прогрессирующий спастический нижний парапарез, нарушения координации, тазовые расстройства, когнитивная дисфункция. Имеются данные о том, что ППРС является отдельной формой РС, характеризующейся менее выраженными воспалительными изменениями [23,24]. Однако многочисленные генетические и клинические исследования, а также результаты нейровизуализационных методов указывают на то, что ППРС остается частью спектра прогрессирующих фенотипов РС, а любые отличия от ВПРС являются относительными, а не абсолютными [25–27]. Хотя ППРС характеризуется прогрессирующим течением [27,28], развитие в дальнейшем клинических обострений или/и наличие активности по данным МРТ (у 5-25% пациентов) не исключает данный вариант течения РС [29]. При анализе когорт пациентов с различным естественным течением заболевания было показано, что ухудшение неврологического статуса при ВПРС и ППРС происходит с одинаковой скоростью [26,27]. Таким образом, в настоящее время ППРС следует рассматривать в качестве отдельной клинической формы заболевания из-за отсутствия обострений до начала клинического прогрессирования, но с точки зрения патофизиологии он, вероятно, не отличается от ремиттирующих форм РС, в дальнейшем переходящих в прогрессирующее течение (ВПРС).

Заболевания, ассоциированные с оптиконейромиелитом

Клиническая картина нейрооптикомиелита впервые была описана более двух веков назад. Как отдельное заболевание нейрооптикомиелит был выделен в 1870 г. Gault и Devic. Открытие антител к аквапорину-4 (AQP4 IgG), которые определяются в 70–90% случаев, дало толчок к дальнейшему изучению оптиконейромиелита и разработке новых диагностических критериев в 2015 г. Стало понятным, что это целый спектр заболеваний, объединенных единым патогенезом и при этом имеющих отличную от классического фенотипа (невропатия зрительного нерва, продольно распространенный поперечный миелит) клиническую и нейровизуализационную картину. В международных критериях диагностики ведущее значение придается наличию антител к аквапорину-4. Если они определяются, диагноз основывается на наличии хотя бы одного ключевого клинического проявления и исключении альтернативных диагнозов. К ключевым клиническим проявлениям относят невропатию зрительного нерва, острый миелит, синдром *area postrema* (эпизоды икоты, тошноты, рвоты, не имеющие другого объяснения), острый стволовой синдром, симптоматическая нарколепсия или острый диэнцефальный клинический синдром с наличием на МРТ типичных для заболеваний, ассоциированных с оптиконейромиелитом, диэнцефальных очагов, симптоматический церебральный синдром с типичными очагами в головном мозге.

Если антитела к аквапорину-4 не выявлены или статус их не известен, используются более жесткие диагностические критерии, предполагающих наличие по крайней мере двух ключевых клинических проявлений, возникших в результате ≥1 клинического эпизода и отвечающих следующим критериям:

- хотя бы одним ключевым клиническим проявлением должна быть невропатия зрительного нерва, острый продольно распространенный поперечный миелит или синдром *area postrema*;
- диссеминация в пространстве (не менее двух различных ключевых клинических проявлений);
- соответствие дополнительным МРТ-критериям, а также исключение альтернативных диагнозов.

К дополнительным МРТ-критериям относят следующие:

- острый неврит зрительного нерва, при котором не выявлено очаговой патологии головного мозга по данным МРТ, либо имеются только неспецифичные очаги в белом веществе, либо прицельное исследование зрительного нерва позволяет выявить Т2-гиперинтенсивный очаг или очаг с контрастным усилением в режиме Т1, распространяющийся на половину длины зрительного нерва или вовлекаю-

review5_Layout 1 25.11.18 11:03 Page 72

щий зрительную хиазму;
- острый миелит с формированием интрамедуллярных очагов по данным МРТ, распространяющихся на три и более соседних сегмента спинного мозга, либо наличие очаговой атрофии трех соседних сегментов спинного мозга у пациентов с анамнезом клиники острого миелита;
- синдром *area postrema* с формированием очагов в дорсальной части продолговатого мозга;
- острый стволовой синдром с наличием периэпендимальных очагов в стволе головного мозга [30].

Использование данных диагностических критериев облегчает проведение дифференциального диагноза с РРС и ППРС и позволяет избежать неправильного назначения препаратов, изменяющих течение РС, которые нередко ухудшают проявления заболеваний, ассоциированных с оптиконейромиелитом (в частности, интерферон бета и натализумаб) [31]. Необходимо подчеркнуть, что антитела к аквапорину-4 часто выявляют у пациентов с болезнью Шегрена и СКВ, что позволяет отнести их к заболеваниям, ассоциированным с оптиконейромиелитом. Высокий титр антител к аквапорину-4 имеет прогностическое значение и ассоциирован с высоким риском развития обострения и быстрого прогрессирования заболевания [32].

Системные заболевания соединительной ткани

Чаще всего с РС приходится дифференцировать СКВ, синдром Шегрена и синдром Бехчета. СКВ – системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся различными проявлениями, течением и прогнозом и чередованием обострений и ремиссий [33,34]. Поражение нервной системы развивается у 25-75% пациентов с СКВ и включает в себя изменения со стороны центральной и периферической нервной системы, вегетативную дисфункцию (синдром вегетативной дистонии, гипоталамический синдром) и расстройства высшей нервной деятельности. Неврологическая симптоматика при СКВ разнообразна: нервно-психические нарушения, когнитивная дисфункция, аффективные расстройства в виде депрессии или гипомании, мигренеподобные головные боли, устойчивые к анальгетикам, но отвечающие на терапию глюкокортикостероидами. При СКВ описан судорожный синдром, в частности достаточно часто встречаются генерализованные судорожные приступы с развитием эпилептического статуса. Описано поражение черепных нервов, чаще зрительных и глазодвигательных. Первым проявлением СКВ может быть миелопатический синдром по типу острого поперечного миелита либо оптиконейромиелита. Для проведения дифференциального диагноза с ППРС необходимо оценить системность поражения (поражение почек, суставов, кожи, *livedo reticularis* и др.), сочетание признаков поражения центральной и периферической нервной системы, изменения лабораторных показателей (повышение СОЭ, лейкопения и тромбоцитопения, антинуклеарные и антимитохондриальные антитела, антитела к фосфолипидам, включая волчаночный антикоагулянт, повышенный уровень IgM, ложно-позитивная серологическая реакция на сифилис). У трети пациентов с СКВ в цереброспинальной жидкости отмечают повышение содержания белка и лимфоцитарный плеоцитоз, а у 70% – могут определяться олигоклональные IgG.

Болезнь Шегрена, впервые описанная в 1892 г., является хроническим аутоиммунным заболеванием, характеризующимся фокальной лимфоцитарной инфильтрацией и последующим разрушением экзокринных желез. Примерно в 40% случаев синдром Шегрена является вторичным и развивается у пациентов с СКВ, системной склеродермией, ревматоидным артритом. Американские и европейские эксперты предложили следующие классификационные критерии болезни Шегрена (необходимо наличие 4 из 5 критериев): субъективные признаки ксерофтальмии и/или ксеростомии, объективные признаки ксерофтальмии и дисфункции слюнных желез, наличие анти-Ro/SSA или анти-La/SSB антител, характерные гистопатологические изменения при биопсии малых слюнных желез [35,36]. Неврологические проявления наблюдаются у 2–60% пациентов с болезнью Шегрена. При этом преобладают симптомы поражения периферической нервной системы. Клиническая и МРТ картина поражения ЦНС при болезни Шегрена сходна с таковой при ППРС, поэтому при проведении дифференциального диагноза необходимо учитывать наличие указанных выше классификационных критериев. Для болезни Шегрена с поражением ЦНС характерны наличие олигоклональных IgG в цереброспинальной жидкости, а также лимфоцитарный плеоцитоз и повышение содержания белка. Следует подчеркнуть, что в одном исследовании у 10 из 60 больных с ППРС были выявлены по крайней мере 4 классификационных критерия болезни Шегрена [34].

Болезнь Бехчета – это системный васкулит неустановленной этиологии, который характеризуется язвенным поражением слизистой оболочки полости рта, половых органов, глаз и кожи. Неврологические расстройства развиваются у 5–30% пациентов, чаще в возрасте 28–32 года, обычно через несколько месяцев или лет от начала заболевания. В 3–8% случаев неврологические нарушения могут предшествовать системным проявлениям болезни Бехчета, а у 7,5% они развиваются одновременно с другими симптомами. Описаны два варианта поражения ЦНС при болезни Бехчета. Чаще всего (в 80% случаев) наблюдается паренхиматозное повреждение, обусловленное развитием диссеминированного менингоэнцефалита, связанного с васкулитом мелких сосудов. Значительно реже встречается вторичное непаренхиматозное поражение головного мозга, обусловленное тромбозом венозных синусов мозга. Типичные неврологические проявления паренхиматозного повреждения мозга включают парезы, расстройства тазовых функций, психоэмоциональные нарушения. Течение заболевания может носить вторично-прогрессирующий или первично-прогрессирующий

review5_Layout 1 25.11.18 11:03 Page 73

характер. Большое значение для дифференциального диагноза имеют исследование цереброспинальной жидкости (в 50% случаев отмечаются плеоцитоз и повышение содержания белка) [37], а также МРТ. При болезни Шегрена могут определяться небольшие, разбросанные, неспецифичные гиперинтенсивные очаги в белом веществе, напоминающие очаги демиелинизации. Дополнительно могут быть обнаружены большие сливные гиперинтенсивные очаги в области ствола мозга и базальных ганглиев, которые считают высокочувствительным и специфичным признаком нейро-Бехчета [38]. В острой фазе отмечаются обширные изменения с признаками отека, которые в последующем могут уменьшиться или исчезнуть [39]. Атрофия ствола мозга при отсутствии церебральной атрофии – характерный признак хронической формы нейро-Бехчета [40]. Возможен тромбоз венозного синуса, при наличии которого диагноз РС менее вероятен [41]. Поражение спинного мозга встречается редко и, если присутствует, обычно поражает больший сегмент, чем при РС [7].

Саркоидоз

Достаточно сложен для дифференциального диагноза саркоидоз – хроническое заболевание неясной этиологии, характеризующееся гранулематозным поражением лимфатических узлов, прежде всего внутригрудных, и легких, а также других органов и тканей. Поражение нервной системы встречается редко, хотя астенический синдром, повышенная утомляемость и головная боль периодически отмечаются у всех пациентов [42]. Для нейросаркоидоза характерно поражение черепных нервов, развитие серозного менингита и менингоэнцефалита. В 6–8% случаев отмечается поражение спинного мозга. Клиническая картина нейросаркоидоза может быть сходной с таковой при неврологических заболеваниях, таких как инсульт, опухоль или РС. В случаях развития поражения спинного мозга необходимо проводить дифференциальный диагноз с поперечным миелитом, опухолевым поражением спинного мозга, оптиконейромиелитом, РС. При саркоидозе поражение нервной системы, как правило, сочетается с поражением легких и внутригрудных лимфатических узлов и редко доминирует в клинической картине [43].

Диагностика нейросаркоидоза представляет значительные трудности в связи с отсутствием специфических проявлений. На МРТ головного мозга могут наблюдаться разные типы поражения, включая изменение зрительных нервов, менингеальных оболочек, множественное очаговое поражение белого вещества, сходное с таковым при РС. Изменения цереброспинальной жидкости также, как правило, неспецифичны и могут включать в себя плеоцитоз, повышение содержания белка и ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), снижение концентрации глюкозы. У 20–33% пациентов с нейросаркоидозом отсутствуют патологическия изменения в цереброспинальной жидкости. Чувствительность определения АПФ в сыворотке и цереброспинальной жидкости низкая – 24–76% и 24–55%, соответственно. У 2-63% больных саркоидозом встречается гиперкальциемия. Для подтверждения диагноза саркоидоза необходимо гистологическое исследование пораженных тканей. При изолированном поражении нервной системы вероятность постановки диагноза нейросаркоидоза невысокая.

Наследственные моногенные и митохондриальные заболевания

Описан целый ряд наследственных заболеваний, которые могут проявляться прогрессирующим спастическим парапарезом и очагами в белом веществе головного мозга по данным МРТ в подростковом или взрослом возрасте, в связи с чем их необходимо дифференцировать с ППРС и значительно реже с РРС. К этой группе относятся лизосомальные заболевания (метахроматическая лейкодистрофия, болезнь Фабри, болезнь Краббе), Х-сцепленная адренолейкодистрофия, дебютирующая во взрослом возрасте, митохондриальные заболевания (болезнь Лебера, синдром CADASIL, синдром MELAS) [44,45]. Ключевое значение имеют тщательный сбор семейного анамнеза, как правило, симметричный характер поражения белого вещества на МРТ головного мозга и отсутствие олигоклональных IgG в цереброспинальной жидкости.

Инфекционные заболевания

Клиническую картину ППРС могут имитировать различные инфекционные заболевания ЦНС, в том числе хронический боррелиозный энцефаломиелит [46], который нередко развивается после безэритемной и субклинической форм первичной стадии болезни Лайма. Многие пациенты при опросе не указывают на укусы клещей. Изменения на МРТ головного и спинного мозга также не позволяют провести дифференциальный диагноз между хроническим боррелиозным энцефаломиелитом и ППРС. Если у пациента с предполагаемым ППРС имеются эпидемиологические данные, указывающие на иксодовую инфекцию (укусы клещей, мигрирующая эритема в анамнезе), сочетание симптомов поражения центральной и периферической нервной системы, поражение разных органов, в том числе суставов и сердца, и отсутствуют очаговые изменения на МРТ спинного мозга, то для исключения хронического боррелиозного энцефаломиелита необходимо определить антитела к *B. burgdorfer*i методами иммуноферментного анализа и/или иммуноблоттинга или ДНК бактерии методом полимеразной цепной реакции [47].

С учетом высокой заболеваемостью ВИЧ-инфекцией, которая в России и странах СНГ превышает таковую в некоторых других регионах мира, ППРС нередко приходится дифференцировать с неврологическими осложнениями ВИЧ-инфекции [48]. По данным морфологических исследований, частота поражения нервной системы при ВИЧ-инфекции достигает 70–80%, а у 40–60% больных наблюдаются клинические проявления в виде разнообразных неврологических, психических и когнитивных нарушений. Чаще всего

приходится проводить дифференциальный диагноз с ВИЧ-ассоциированными минимальными познавательно-двигательными расстройствами, которые описаны более чем у 80% пациентов [49], ВИЧ-энцефалопатией и ВИЧ-ассоциированной миелопатией. Изменения на МРТ и в цереброспинальной жидкости носят неспецифический характер, поэтому для подтверждения диагноза ВИЧ-инфекции необходимо проводить вирусологическое исследование и определять иммунный статус пациента.

Нейросифилис наблюдается примерно у 3–5% больных сифилисом и развивается на любой стадии инфекции, включая первичный, вторичный и третичный сифилис [50,51]. В Российской Федерации число зарегистрированных случаев нейросифилиса возросло с 19 случаев в 1992 г. до 987 в 2011 г.; при этом большую часть из них составили поздние формы [52]. С точки зрения актуальности дифференциального диагноза с ППРС наибольшее значение имеют паренхиматозные формы нейросифилиса, в том числе спинная сухотка, прогрессивный паралич или их сочетание. Поражение спинного мозга чаще всего встречается на стадии третичного сифилиса и носит характер спинной сухотки (*tabes dorsalis*), которая представляет собой прогрессирующий дегенеративный процесс, характеризующийся демиелинизацией и воспалительными изменениями спинного мозга. Развивается у 3–5% больных нейросифилисом спустя 10–20 лет после заражения. Демиелинизация особенно выражена в задних столбах спинного мозга и спинномозговых ганглиях, однако со временем могут вовлекаться и клетки передних рогов спинного мозга. На МРТ спинного мозга обнаруживают атрофию задних столбов и продленные гиперинтенсивные в Т2 режиме очаги. Описаны единичные случаи очагового поражения спинного мозга при сифилитическом менингомиелите, васкулярном миелите или механическом сдавлении гуммой. Клинические проявления включают в себя постепенно нарастающие парестезии и “кинжальные” боли в ногах, отсутствие сухожильных рефлексов, нарушение мышечно-суставного чувства и вибрационной чувствительности в ногах, сенситивную атаксию, эректильную дисфункцию, нарушение функции мочевого пузыря и толстого кишечника, нейродистрофические изменения суставов (суставы Шарко). Параллельно могут наблюдаться симптомы поражения головного мозга (припадки, головные боли, нарушение слуха и др.).

Прогрессивный паралич проявляется через 20–40 лет после первичного поражения. В основе его лежит преимущественное поражение вещества головного мозга, чаще в области лобной коры. В клинической картине доминируют когнитивные и психические расстройства.

В связи с отсутствием патогномоничных клинических вариантов ведущее значение в диагностике нейросифилиса имеет серологическое исследование крови и цереброспинальной жидкости. Диагноз может быть установлен при наличии трех критериев [52]:

- неврологические синдромы, характерные для нейросифилиса;
- положительные нетрепонемные и/или трепонемные реакции при исследовании сыворотки крови;
- изменения цереброспинальной жидкости, к которым относят положительные серологические реакции, воспалительные изменения ликвора, результаты полимеразной цепной реакции.

Заключение

Разнообразие клинических симптомов и вариантов течения нередко вызывает значительные трудности в диагностике РС даже у невролога с богатым клиническим опытом. Тщательный анализ клинико-инструментальных данных, динамическое наблюдение, использование широкого спектра параклинических показателей, знание современных особенностей течения заболеваний могут помочь минимизировать риск постановки ошибочного диагноза [34].

Конфликт интересов: нет.

1. Спирин Н.Н., Бойко А.Н., Степанов И.О., Шмидт Т.Е. Ведение больных с рассеянным склерозом. Методические рекомендации. Под ред. Спирина Н.Н., Бойко А.Н., Степанова И.О., Шмидт Т.Е. М.: РООИ “Здоровье человека”, 2015, 68 с. [Spirin NN, Boiko AN, Stepanov IO, Shmidt TE. Management of MS patients. Methodological guidelines. Regional Public Organization of Persons with Disabilities “Human Health”, 2015, 68p (In Russ.).]
2. Российский комитет исследователей рассеянного склероза (РОКИРС или RUCTRIMS) [Электронный ресурс]: Клинические рекомендации по применению препарата окрелизумаб (ОКРЕВУС *) у пациентов с рассеянным склерозом. https://www.ructrims.org/files/ructrims_org_recomend_ocrelizumab.pdf (дата обращения: 13.03.2018).Russian Committee of researchers of multiple sclerosis (ROCIRS or RUCTRIMS). Clinical guidelines for the use of ocrelizumab (OCREVUS) in patients with multiple sclerosis. https://www.ructrims.org/files/ructrims_org_recomend_ocrelizumab.pdf (date accessed: 13.03.2018) (In Russ.).]
3. Попова Е.В., Бойко А.Н., Барабанова М.А. и др. Первично-прогрессирующий рассеянный склероз: современное состояние проблемы своевременной постановки диагноза. Журнал неврологии и психиатрии 2017;10(2):35–40. Popova EV, Boyko AN, Barabanova MA et al. Primary progressive multiple sclerosis: the current situation and early diagnostics. J Neurol Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psihiatrii 2017;10(2):35-40 (In Russ.)]
4. Tremlett H, Paty D, Devonshire V. The natural history of primary progressive MS in British Columbia, Canada. Neurology 2005;65(12):1919–23.
5. Westerlind H, Stawiarz L, Fink K, et al. A significant decrease in diagnosis of primary progressive multiple sclerosis: A cohort study. Mult Scler J 2016;22:1071-9.
6. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Ann Neurol 2001;50(1):121-7.
7. Aliaga ES, Barkhof F. MRI mimics of multiple sclerosis. Handbook of Clinical Neurology, Vol. 122 (3rd series): Multiple Sclerosis and Related Disorders. Ed. D.S. Goodin, 2014:291–316.
8. Newcombe J, Hawkins CP, Henderson CL, et al. Histopathology of multiple sclerosis lesions detected by magnetic resonance imaging in unfixed postmortem central nervous system tissue. Brain 1991;114(Pt 2):1013–23.
9. Offenbacher H, Fazekas F, Schmidt R, et al. Assessment of MRI criteria for a diagnosis of MS. Neurology 1993;43:905.
10. Solomon AJ, Weinshenker BG. Misdiagnosis of multiple sclerosis: frequency, causes, effects, and prevention. Curr Neurol Neurosci Rep 2013;13:403.
11. Solomon AJ, Bourdette DN, Cross AH, et al. The contemporary spectrum of multiple sclerosis misdiagnosis: a multicenter study. Neurology 2016;87:1393–99.
12. Ingle GT, Stevenson VL, Miller DH, et al. Primary progressive multiple sclerosis: a 5-year clinical and MR study. Brain 2003;126:2528–36.
13. Stevenson VL, Miller DH, Rovaris M, et al. Primary and transitional progressive MS: a clinical and MRI cross-sectional study. Neurology 1999;52:839–45.
14. Thompson AJ, Kermode AG, Wicks D, et al. Major differences in the dynamics of primary and secondary progressive multiple sclerosis. Ann Neurol 1991;29:53–62.
15. Hawker K, O’Connor P, Freedman MS, et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. Ann Neurol 2009;66:460–71.
16. Kidd D, Thorpe JW, Kendall BE, et al. MRI dynamics of brain and spinal cord in progressive multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996;60:15–9.
17. Polman CH, Stephen CR, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald Criteria. Ann Neurol 2011;69:292–302.
18. Thompson AJ, Banwell BL, Barchof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol 2018;17:162–73.
19. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. Lancet 2017;389:1336–46.
20. Dobson R, Ramagopalan S, Davis A, Giovannoni G. Cerebrospinal fluid oligo-

review5_Layout 1 25.11.18 11:03 Page 75

clonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013;84:909–14.
21. Abdelhak A, Hottenrott T, Mayer C, et al. CSF profile in primary progressive multiple sclerosis: Re-exploring the basics. PLoS ONE 2017;12(8):1–12.
22. Marcus JF, Waubant EL. Updates on clinically isolated syndrome and diagnostic criteria for multiple sclerosis. Neurohospitalist 2013;3:65–80.
23. Lassmann H, van Horssen J, Mahad D. Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. Nat Rev Neurol 2012;8(11):647–56.
24. Mahad DH, Trapp BD, Lassmann H. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. Lancet Neurol 2015;14(2):183–93.
25. Okuda DT, Mowry EM, Cree BA, et al. Asymptomatic spinal cord lesions predict disease progression in radiologically isolated syndrome. Neurology 2011;76(8): 686–92.
26. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. Brain Pathol 2007;17(2):210–8.
27. Ebers GC. Natural history of primary progressive multiple sclerosis. Mult Scler 2004;10(Suppl 1):S8-13.
28. Miller DH, Leary SM. Primary-progressive multiple sclerosis. Lancet Neurol 2007;6(10):903–12.
29. Giovannoni G. Primary progressive multiple sclerosis. ACNR 2012;12:8–11.
30. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology 2015;85(2):177–89.
31. Hamid SH, Elsone L, Mutch K, et al. The impact of 2015 neuromyelitis optica spectrum disorders criteria on diagnostic rates. Mult Scler 2017;23(2):228–33.
32. Макаров Н.С. Дифференциальная диагностика рассеянного склероза и других воспалительных демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы. Неврологический журнал 2015;20(6):4–9. [Makarov NS, Differential diagnosis of multiple sclerosis and other demyelinating inflammatory diseases of the central nervous system. Nevrologicheskij zhurnal = Neurological J 2015;20(6):4-9 (In Russ.)].
33. Файзулина Д.Л., Шпрах В.В. Поражение нервной системы при системной красной волчанке. Сибирский медицинский журнал 2009;7:5–9 [Fayzulina DL, Shprah VV. The damage of nervous system in lupus erythematosus. Sibirskij medicinskij zhurnal 2009;7:5-9 (In Russ.)].
34. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз. Руководство для врачей. Москва, "МЕДпресс-информ", 2012. [Schmidt TE, Jahno NN. Multiple sclerosis. Moscow, MEDpress-inform, 2012 (In Russ.)].
35. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of European criteria proposed by the American-European consensus group. Ann Rheum Dis 2002;61(6):544–8.
36. Саковец Т.Г. Клинические особенности поражения нервной системы у пациентов с болезнью Шегрена. Практическая медицина 2017;8(109):122-5 [Sakovets TG. Clinical features of lesions of the nervous system in patients with Sjogren disease. Prakticheskaya medicina 2017;8:122-5 (In Russ.)].
37. Алекберова З.С., Калашникова Л.А., Голоева Р.Г., Елонаков А.В. Неврологические проявления болезни Бехчета. Научно-практическая ревматология 2007;3:109–13 [Alekberova ZS, Kalashnikova LA, Galeeva RG, Elenkov VA. Neurological manifestations of Behcet's disease. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya 2007;3:109-13. (In Russ.)].
38. Wechsler B, Dell'Isola B, Vidailhet M, et al. MRI in 31 patients with Beh çet's disease and neurological involvement: prospective study with clinical correlation. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993;56:793–8.
39. Lee SH, Yoon PH, Park SJ, et al. MRI findings in neuro-Beh çet's disease. Clin Radiol 2001;56:485–94.
40. Coban O, Bahar S, Akman-Demir G, et al. Masked assessment of MRI findings: is it possible to differentiate neuro-Behceţ disease from other central nervous system diseases. Neuroradiology 1999;41:255–60.
41. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. Mult Scler 2008;14:1157–74.
42. Шмидт Т.Е., Грачева О.М., Казанцева К.Ю. и др. Поражение нервной системы при саркоидозе. Неврологический журнал 2015;20(5):40–7 [Schmidt TE, Gracheva OM, Kazantsev KY. Central nervous system damage in sarcoidosis. Nevrologicheskij zhurnal 2015;20(5):40-7 (In Russ.)].
43. Максимова М.Ю. Нейросаркоидоз. Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2009;3(1):35–42 [Maximova MY, Neurosarcoidosis. Annaly klinicheskoj i eksperimental'noj nevrologii 2009;3(1):35-42 (In Russ.)].
44. Trojana M, Paolicelli D. The differential diagnosis of multiple sclerosis: classification and clinical features of relapsing and progressive neurological syndromes. Neurol Sci 2001;22:S98–102.
45. Weisfeld-Adams JD, Katz Sand IB, Honce JM, et al. Differential diagnosis of Mendelian and mitochondrial disorders in patients with suspected multiple sclerosis. Brain 2015;138:517–39.
46. Спирин Н.Н., Баранова Н.С., Фадеева О.А. и др. Дифференциальная диагностика первично-прогрессирующего рассеянного склероза и хронического боррелиозного энцефаломиелита. Вестник Ивановской медицинской академии 2011;16(4):33–6 [Spirin NN, Baranova NS, Fadeeva OA, et al. Differential diagnosis of primary-progressive disseminated sclerosis and chronic borreliosis encephalomyelitis. Vestnik Ivanovskoj medicinskoj akademii 2011;16(4):33-6 (In Russ.)].
47. Спирин Н.Н., Баранова Н.С., Степанов И.О. и др. Дифференциальная диаг нос тика рассеянного склероза и хронического боррелиозногоэнцефаломиелита. Нервные болезни 2013;4:41–6 [Spirin NN, Baranova NS, Stepanov IO, et al. Differential diagnosis of multiple sclerosis and chronic borreliosis encephalomyelitis. Nervnye bolezni 2013;4:41-6 (In Russ.)].
48. Евзельман М.А., Снимщикова И.А., Королева Л.Я. и др. Неврологические осложнения ВИЧ–инфекции. Журнал неврологии и психиатрии 2015;3: 89–93 [Evzelman MA, Snimschikova IA, Koroleva LYa et al. Neurological disorders associated with HIV-infection. Zhurnal nevrologii i psihiatrii 2015;3:89-93 (In Russ.).]
49. Бойко А.Н., Мазус А.И., Цыганкова Е.В. и др. Неврологические проявления ВИЧ-инфекции (обзор литературы). Журнал неврологии и психиатрии 2012;112(9):23–8 [Boyko AN, Mazus AI, Tsyganova EV et al. Neurological manifestations of HIV infection (review). Zhurnal nevrologii i psihiatrii 2012; 112(9):23-8 (In Russ.)].
50. Chahine LM, Khoriaty RN, Tomford WJ, Hussain MS. The changing face of neurosyphilis. Intern J Stroke 2011;6:136–43.
51. Белова А.Н., Городничев П.В., Хрулев С.Е.и др. Случай прогрессивного паралича как проявления позднего нейросифилиса. Журнал неврологии и психиатрии 2013;3:80–4 [Belova AN, Gorodnichev PV, Khrulev SE, et al. A case of progressive palsy as a presentation of late stage of neurosyphilis. Zhurnal nevrologii i psihiatrii 2013;3:80-4 (In Russ.).]
52. Мавлютова Г.И., Кочергина О.С., Рахматуллина Э.Ф. Нейросифилис. Практическая медицина 2014;2(78):31–6 [Mavlyutova GI, Kochergina OS, Rakhmatullina EF. Neurosyphilis. Prakticheskaya medicina 2014;78(2):31-6 (In Russ.)].

Differential diagnosis of primary progressive multiple sclerosis

M.V. Davydovskaya[1,2], N.V. Khachanova[2], D.L. Klabukova[1]

[1]Research Center for Clinical Studies and Expertise of Medical Technologies, Moscow, [2] Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian Research Medical University, Moscow, Russia

Primary progressive multiple sclerosis has a highly variable clinical presentation and can be difficult to diagnose. The article reviews the clinical and MRI manifestations of primary progressive multiple sclerosis and its differential diagnosis with other diseases, that is, secondary progressive multiple sclerosis, diseases associated with neuromyelitis optica, systemic connective tissue diseases, including systemic lupus erythematosus, Sjogren's syndrome and Behcet's syndrome, hereditary monogenic and mitochondrial diseases, chronic Borrelia encephalomyelitis, HIV infection and neurosyphilis.

Keywords. *Primary progressive multiple sclerosis, brain MRI, diagnostic criteria, neuromyelitis optica.*

Conflict of interest: non declared.

Correspondence to: M.V. Davydovskaya. Research Center for Clinical Studies and Expertise of Medical Technologies. Minskaya, 12/2, Moscow, 121096, Russia. mdavydovskaya@gmail.com.

To cite: Davydovskaya MV, Khachanova NV, Klabukova DL. Differential diagnosis of primary progressive multiple sclerosis. Clin Pharmacol Ther 2018;27(5):69-75. DOI 10.32756/0869-5490-2018-5-69-75.

Иммуномодуляторы в терапии и профилактике респираторных и герпесвирусных инфекций

Д.В. Исаков[1,2], В.А. Исаков[2], Е.А. Алексеева[2]

[1]ФГБНУ "НИИ экспериментальной медицины" МЗ РФ, Санкт-Петербург
[2]ГБОУ ВПО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова" МЗ РФ, Санкт-Петербург

Для корреспонденции: В.А. Исаков, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова" МЗ РФ, Санкт-Петербург. 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. issakov1945@yandex.ru

Для цитирования: Исаков Д.В., Исаков В.А., Алексеева Е.А. Иммуномодуляторы в терапии и профилактике респираторных и герпесвирусных инфекций. Клин фармакол тер 2018;27(5):76-84. DOI 10.32756/0869-5490-2018-5-76-84.

Вирусы гриппа и герпеса вызывают эпидемии и пандемии среди людей. Они поражают различные органы, могут персистировать в клетках нервной и иммунной систем, вызывая развитие вторичной иммунологической недостаточности. Развивается дисбаланс систем Т- и В-клеточного иммунитета, нарушается синтез эндогенных интерферонов. Инозин пранобекс (Гроприносин®) обладает доказанной противовирусной и иммуномодулирующей активностью. В обзоре литературы обсуждается эффективность препарата в лечении и профилактике респираторных инфекций и герпеса у детей и взрослых.

Ключевые слова. *Респираторные инфекции, грипп, герпес, Гроприносин®.*

Грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции

Грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) по социальной значимости и ущербу здоровью населения и экономике страны находятся на первом месте среди болезней человека. Ежегодно в России гриппом и ОРВИ заболевают до 40 млн человек, а экономические потери достигают 100 млрд руб. в год [1]. На территории нашей страны циркулируют три вируса гриппа: A(H1N1)pdm09, A(H3N2), грипп B. В структуре других респираторных вирусов преобладают вирусы парагриппа, риносинтициальные (РС) вирусы и аденовирусы. Вирус гриппа A(H1N1)pdm обладает пневмотропностью и нейровирулентностью и низкой иммуногенной активностью, что объясняет возможность тяжелого течения инфекции у лиц с сохранным иммунитетом, длительное персистирование вируса гриппа в клетках респираторного тракта и поражение нервной системы. При гриппе A(H1N1)pdm описано поражение межреберных нервов, которое сопровождалось нарушением функции межреберных мышц, вызывавшим усугубление дыхательной недостаточности и нередко служившим причиной ранней интубации и искусственной вентиляции легких, а также смерти [2].

Более 250 различных РНК- и ДНК-содержащих вирусов вызывают ОРВИ, которые всегда сопровождаются воспалением различных отделов респираторного тракта и проявляются риносинуситом, фарингитом, ларингитом, трахеобронхитом, обострением бронхиальной астмы (БА) или хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) Нередко регистрируются вирусно-вирусные или вирусно-бактериальные ассоциации, которе могут привести к более выраженному угнетению местного и общего иммунитета и развитию бактериальных суперинфекций, в том числе внебольничной пневмонии, которые удлиняют течение заболевания и являются основной причиной инвалидизации и смерти больных [3,4].

Тяжесть течения гриппа прямо связана с его вирулентностью, которая обусловливает разнообразие клинических форм инфекции. Грипп характеризуется уникальным механизмом развития иммуносупрессии, обусловленной впервые описанной транскрипцией сегмента 3 вируса гриппа со второй открытой рамки считывания ("X-ORF") [6]. Экспериментально показано, что первичная гриппозная инфекция усиливает колонизацию пневмококками носоглотки мышей и способствует их дальнейшему распространению в легкие [4].

Вирусы являются обязательными внутриклеточными генетическими инфекционными агентами. Весь репликативный цикл вируса осуществляется с использованием метаболических и генетических ресурсов клеток, поэтому патогенез вирусных инфекций следует рассматривать на молекулярном и клеточном уровнях. Вместе с тем, инфекционный процесс, вызванный вирусами, развивается в пределах того или иного органа или ткани, так как большинство вирусов обладают достаточно высокой органной или тканевой тропностью. В связи с этим развитие внутритканевых процессов при вирусных инфекциях определяется, с одной стороны, цитопатическим действием вируса на клетки данной ткани и органа, а с другой стороны,

review5_Layout 1 26.11.18 11:15 Page 77

реакцией внутритканевых и органных систем защиты. Понимание патогенеза вирусных инфекций важно для создания рациональных схем лечения, включающих сочетание противовирусной этиотропной химиотерапии, иммунотерапии и симптоматического лечения [7,10].

При тяжелых и осложненных формах гриппа и других ОРВИ отмечаются длительная транзиторная Т-клеточная иммуносупрессия, снижение функциональной активности натуральных киллеров, фагоцитарной и метаболической активности нейтрофилов периферической крови, продукции эндогенных интерферонов, накопление продуктов перекисного оксиления липидов (ПОЛ) [1,5,7]. Вирусы гриппа и герпеса оказывают супрессивное действие на клеточный иммунитет и систему интерферонов. Это во многом определяет возможность развития бактериальных осложнений, обострения хронических заболеваний органов дыхания и сердечно-сосудистой системы, затяжного течения инфекции и персистирования респираторных вирусов.

Доказано длительное бессимптомное персистирование вируса гриппа А в организме человека [3,8]. Использование нами (совместно с проф. А.А. Соминой) полимеразной цепной реакции и иммуноферментной тест-системы с моноклональными антителами 1С6 к нуклеопротеиду вируса гриппа А позволило выявлять антигены сезонного вируса гриппа А(H1N1) в лейкоцитах крови и носовых секретах в течение от 3-х недель до 1,5-3 месяцев после перенесенного заболевания [9]. На основании этих данных можно сделать два важных вывода. Во-первых, больные острой гриппозной инфекцией эпидемиологически опасны не менее 2-3 недель. Во-вторых, результаты исследований обосновывают пересмотр нашей прежней тактики назначения ремантадина в первые 2-3 дня болезни. Считаем возможным использование у таких больных противогриппозных препаратов с прямым механизмом действия не только в первые дни, но и в период разгара заболевания (в более поздние сроки болезни) совместно с другими препаратами, обладающими противовирусной и иммуномодулирующей активностью, патогенетическими средствами [3]. Нередко, особенно при тяжелом гриппе, отмечаются лейкопения, лимфопения и нейтропения, наиболее выраженные в конце 1-й недели болезни.

Диагностика и прогнозирование тяжести течения гриппа и ОРВИ имеют важное значение для выбора тактики лечения больных. Интересный подход предложен в работе по проспективной оценке типа “ответа на возбудитель” и его ассоциации с тяжестью и длительностью заболевания у больных гриппом А H1N1pdm2009 (pH1N1) в период эпидемий 2009–2010 гг. и 2010–2011 гг. Авторы проводили изучение РНК транскриптома цельной периферической крови, различных иммунологических медиаторов в сыворотке крови и носовых смывах, а также количественную оценку числа копий бактериальной 16S рРНК в мазках из зева пациентов и здоровых людей [11]. По тяжести течения гриппа пациенты на момент госпитализации были разделены на три группы: 1-я – без дополнительного введения кислорода; 2-я – кислородная маска; 3-я – ИВЛ. У пациентов первых двух групп наблюдали доминирование “ответа на вирус” с активацией транскриптома ответа на интерфероны (ИФН) I и II типов. В то же время у пациентов третьей группы был выражен “ответ на бактерии” с преобладанием маркеров воспаления, клеточного стресса/апоптоза и активации нейтрофилов, независимо от наличия или отсутствия повышенной бактериальной обсемененности в образцах мазков из зева, что сопровождалось менее благоприятным течением, большей длительностью заболевания, а также смазанным “ответом на вирус” на ранних сроках заболевания.

Полагаем, что более благоприятное течение гриппа ассоциировано с ранней активацией “ответа на вирус” и усиленной экспрессией генов-мишеней ИФН I типа, что может обосновывать применение препаратов рекомбинантных человеческих ИФН и их индукторов при легком и среднетяжелом течении гриппа [11,12]. Следовательно, для лечения ОРВИ и герпесвирусных инфекций (ГВИ) необходимо применение препаратов, оказывающих влияние как на вирус, так и на иммунитет. Минздрав России в комплексной терапии гриппа рекомендует сочетанное использование специфических противогриппозных средств (ремантадин, осельтамивир и др.) либо препаратов с прямым механизмом действия совместно с индукторами интерферонов – препаратами с противовирусной и иммуномодулирующей активностью [13,14]. Следует отметить, что ингаляции занамивира могут вызывать бронхоспазм на фоне бронхообструктивных заболеваний (ХОБЛ, БА). В России и за рубежом разрабатываются новые препараты против гриппа [3,15].

Использование препаратов с разнонаправленным механизмом действия обеспечивает синергидный эффект, снижает риск развития осложнений и формирования резистентных штаммов вирусов. Такая тактика способствует восстановлению иммунного ответа, сокращению сроков болезни [7,14,16]. Эффективность иммуно модуляторов в лечении и профилактике ОРВИ у взрослых и часто болеющих детей подтверждена в ряде клинических исследований [17,18,19].

Герпес

Наряду с гриппом и ОРВИ важной проблемой современного здравоохранения является высокая заболеваемость герпесвирусными инфекциями (ГВИ). Это обусловлено широкой распространенностью герпесвирусов (ГВ) среди людей и способностью поражать различные органы и системы человека, что позволяет рассматривать ГВИ как системное заболевание. ГВ могут вызывать латентную, острую, хроническую и медленную формы инфекции.

Семейство *Herpesviridae* включает 8 антигенных серотипов ДНК содержащих вирусов, вызывающих заболевания у людей. В 2012 г. 3,7 (67%) из 6 млрд населения Земли перенесли простой герпес с поражением различ-

review5_Layout 1 26.11.18 11:15 Page 78

ных органов [20]. ВОЗ объявила о пандемии ГВИ в мире, что подчеркивает медико-социальное значение проблемы [21]. ГВИ являются одной из СПИД-индикаторных инфекций [10,22]. Ухудшение экологии и социального положения людей, миграция населения и, как следствие этого, угнетение защитных сил организма способствовали существенному увеличению числа больных герпесом в России. Считают, что на территории России и СНГ различными формами ГВИ ежегодно страдают около 20 млн человек. Рецидивы герпеса встречаются у 2-15% больных, в том числе у 50% онкологических больных и пациентов старше 50 лет и 100% пациентов со СПИДом [23,24]. Анализ заболеваемости ГВИ в России и наши расчеты показывают, что в Санкт-Петербурге на 5 млн жителей у 15% взрослого населения (до 370000 человек) имеется герпетическое поражение кожи и слизистых оболочек. Генитальный герпес (ГГ) встречается у 230000 взрослого населения, заболевания нервной системы, обусловленные ГВ, – у 20000-23000, офтальмогерпес – у 8000. При этом в 14-30% случаев длительно сохраняются остаточные явления (вплоть до инвалидизации), а летальность достигает 5-70% в зависимости от клинической формы поражения ЦНС. Герпетические и аденовирусные поражения глаз протекают наиболее тяжело и требуют длительного лечения [10,25].

Рецидивирующий ГГ развивается у сексуально активных людей молодого и среднего возраста, чаще в группах риска, в том числе у проституток, гомосексуалистов, а также лиц, имеющих многочисленных и случайных половых партнеров [26,27]. При ГГ рецидивы заболевания возникают в 50-75% случаев, что значительно выше частоты обострения при экстрагенитальной локализации инфекции. По нашим данным, ГГ в 76% случаев был обусловлен вирусом простого герпеса 2 типа (ВПГ)-2 и в 24% – ВПГ-1, причем моноинфекция, вызванная ГВ, наблюдалась лишь у 24-27% больных [10,28].

В Москве за последние годы заболеваемость ГГ увеличилась в 6 раз, а в Московской области – в 2 раза, причем в 30% случаев причиной его был ВПГ-1, который, в отличие от ВПГ-2, вызывает стертое течение инфекции [26,29]. Важно отметить, что бессимптомное (субклиническое) течение ГВИ представляет угрозу инфицирования полового партнера. В процессе репликации ВПГ может инфицировать половые клетки и нарушать сперматогенез, что в конечном счете проявляется нарушением генетического аппарата гамет. Не исключено также встраивание вирусной ДНК в геном гамет [23,30].

Большое значение имеют нейрогенный и гематогенный пути распространения ВПГ. ГВ не только персистируют, но и репродуцируются в клетках иммунной системы, обусловливая гибель или снижение функциональной активности этих клеток, что способствует развитию вторичных иммунодефицитных состояний (или вторичной иммунологической недостаточности), поддерживающих длительное персистирование вируса. При нарушении иммунного статуса ГВИ развивается чаще и характеризуется более тяжелым течением, что связано с недостаточностью иммунитета или избыточной иммунной реакцией. Таким образом, возникает своеобразный “порочный круг” [10,31].

Доказано, что при рецидивирующей ГВИ, обусловленной ВПГ-1/2, снижены общее число $CD3^+$ и $CD4^+$ клеток и иммунорегуляторный индекс, угнетена активность ЕК-клеток и антителозависимая клеточная цитотоксичность, а также способность лимфоцитов к синтезу эндогенных ИФН- α/β и ИФН- γ. Т-клетки, в том числе Т клетки-памяти, ЕК-клетки и цитотоксические лимфоциты – основные участники противовирусных реакций, поэтому многие вирусы приобрели механизмы, позволяющие избегать распознавания их антигенов эффекторными клетками либо модулировать активность последних [10,32]. В фазе рецидива герпеса показано усиление окислительно-восстановительного потенциала нейтрофилов, повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов и снижение содержания катионных белков, свидетельствующее об их активном вовлечении в защитные реакции организма [24,33,34].

В 2006-2008 гг. в РФ заболеваемость ветряной оспой у детей составила 58-28 на 100 тыс. детского населения [35]. По данным годовой статистики за 2010 г. можно говорить об эпидемии ветряной оспы в Санкт-Петербурге и Ленинградской области: в Санкт-Петербурге заболеваемость среди детей до 14 лет составила 4709,7, в Ленинградской области среди детей до 17 лет – 3551,0 на 100 тыс. детей соответствующего возраста [35]. При ветряной оспе у детей в 27,5% случаев развиваются неврологические осложнения, среди которых 2,3% связано с поражением периферической, а 97,7% – центральной нервной системы (доля энцефалита достигает 70,5%). Ветряная оспа у детей протекает с системным дисбалансом иммунной системы со значительной продукцией как провоспалительных (интерлейкин [ИЛ]-1β, ИЛ-6, ИФН-γ, ИФН-α, ИЛ-8), так и противовоспалительных (ИЛ-4 и ИЛ-10) цитокинов [36]. Ко-факторами формирования постгерпетической невралгии могут быть пожилой возраст (старше 60 лет), тяжелое течение болезни, локализация высыпаний в области головы, наличие сопутствующих заболеваний, наличие ДНК вируса ветряной оспы в крови на 4-й неделе болезни, снижение уровней sCD95 и sCD54 в 1,5-2 раза по сравнению с контрольными показателями [37].

В настоящее время вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) – один из самых распространенных ГВ у населения всего земного шара. ВЭБ представляет собой лимфотропный ДНС-содержащий вирус человека, особенностью которого является способность вызывать не гибель клеток, в которых происходит его репродукция, а, напротив, их патологическую пролиферацию. Обладает тропизмом к В-лимфоцитам и способен к длительному персистированию в них. ВЭБ может вызывать острую, или литическую (инфекционный мононуклеоз, гемофагоцитарный синдром, ассоциированный с ВЭБ, синдром Джаноттти-Крости), и непродуктивную (латентную) инфекцию. В

сыворотке крови взрослых больных инфекционным мононуклеозом, обусловленным ВЭБ [38]:

- повышается содержание провоспалительных цитокинов, в том числе ИЛ-1 α (в 1,7 раза), ИЛ-1 β (в 1,6 раза), и ИФН- γ (в 4,3 раза), при этом установлена умеренная прямая корреляционная связь уровней ИЛ-1α и ИФН-γ;
- увеличивается относительное и абсолютное количество $CD3^+$-клеток за счет роста числа $CD8^+$-лимфоцитов, снижается количество $CD4^+$-, $CD16^+$- и $CD19^+$-клеток, включая $CD19^+CD21^+CD81^+$-, $CD19^+$ $CD21^-CD81^+$- и $CD19^+CD21^+CD81^-$-лимфоциты, при увеличении плотности рецепторов CD19, CD21 и CD81 в экспрессирующих их субпопуляциях В-клеток;
- снижается активность кислой фосфатазы лимфоцитов на 19,0% от среднего значения этого показателя в группе клинически здоровых доноров; установлена выраженная обратная корреляционная связь между активностью кислой фосфатазы лимфоцитов и относительным количеством $CD19^+$-клеток [38].

Подробно молекулярные аспекты патогенеза ВЭБ-инфекции изложены ранее [39].

Таким образом, при ГВИ угнетены и разбалансированы системы Т- и В-клеточного иммунитета. Вместе с тем, наблюдается функциональная неполноценность системы неспецифической резистентности организма. Выявленные нарушения в иммунном гомеостазе регистрируются в фазе рецидива и ремиссии заболевания, тем самым во многом предопределяя и объясняя длительное персистирование в организме человека и рецидивирующее течение болезни. Вышеизложенные обстоятельства должны учитываться практическими врачами при лечении больных рецидивирующими ГВИ [10,23,34,40].

Перспективы лечении гриппа и герпеса

В лечении среднетяжелого и осложненного гриппа A(H1N1)pdm Минздрав России рекомендует сочетанное использование специфических противогриппозных средств либо препаратов с прямым механизмом действия совместно с индукторами интерферонов. Такой подход обеспечивает синергидный эффект, снижает риск формирования резистентных штаммов вирусов, развития осложнений. При этом восстанавливается эффективный иммунный ответ, сокращаются сроки выздоровления при остром заболевании и быстрее наступает клинико-иммунологическая ремиссия при хроническом его течении. В лечении гриппа и других ОРВИ и герпеса обосновано использование иммуномодуляторов, обладающих противовирусной и иммуномодулирующей активностью [1,13,41,42], которые могут ускорить разрешение воспалительного процесса, ограничить избыточную активацию Т-клеток и/или способствовать переходу на новый цитокиновый профиль, например, с Th-2 на Th-1 тип иммунного ответа у детей и лиц с аллергическими заболеваниями, что является оптимальным для выздоровления [43,44].

Считаем важной инициативу ВОЗ по борьбе с ОРВИ (BRaVe) [45], в которой указано, что "*существующие фармакологические вмешательства представлены в основном вакцинами и противовирусными препаратами против гриппа*". Поэтому необходимо "*расширение вариантов лечения ОРВИ с разработкой эффективных противовирусных препаратов для наиболее значимых патогенов и/или безопасных и эффективных модификаторов биологических реакций*". Для реализации инициативы ВОЗ в отношении гриппа возможно применение стратегии "*repurposing/host-directed therapy*" (перенаправление поиска/терапия через метаболизм хозяина), которая предполагает использование одобренных по иным показаниям лицензированных препаратов, способных влиять на узловые белки клеток человека, особенно важных для реализации жизненного цикла вируса [45].

Определенные трудности связаны с лечением больных рецивирующими ГВИ. Мы придаем большое значение подбору оптимальных лекарственных форм и схем лечения, последующему диспансерному наблюдению. Клинический опыт применения противогерпетических химиопрепаратов (ацикловира, валацикловира, фамцикловира) показал, что, быстро купируя острые проявления инфекции, они не снижают частоту и тяжесть рецидивов герпеса. Поэтому для повышения эффективности лечения в схемы терапии необходимо включать иммунобиологические препараты (ИФН, индукторы ИФН, вакцины), способствующие коррекции иммунологического статуса больного, а также патогенетические средства, облегчающие состояние пациента [28,46,47,48]. Таким образом, больные с рецидивирующими ГВИ требуют лечения в остром (рецидив) и межрецидивном (ремиссия) периодах болезни. Изложенные выше общие принципы терапии предопределяют комплексный системный подход к лечению больных РГИ, объединенный в 4 взаимосвязанных между собой этапа [10,28]. Лечение мы проводим под тщательным клинико-иммунологическим контролем, подбирая индивидуальную терапию больному.

Иммуномодуляторы – лекарственные средства, обладающие иммунотропной активностью, которые в терапевтических дозах восстанавливают функции иммунной системы (эффективную иммунную защиту) [23,34]. Показанием для назначения иммуномодуляторов является наличие клинических признаков иммунной недостаточности (хронический инфекционно-воспалительный процесс, отсутствие эффекта от стандартной фармакотерапии). Иммуномодуляторы часто назначают вместе с этиотропной терапией, например, у часто и длительно болеющих пациентов. Иммуномодуляторы в этих случаях применяют с целью предупреждения развития постинфекционных осложнений. Назначение иммуномодуляторов предпочтительно больным, которые находятся в пролиферативной фазе иммунного ответа, либо по указанным выше показаниям [49,50].

Гроприносин® (инозин пранобекс компании "Гедеон Рихтер") – иммуностимулирующий препарат с противовирусной активностью, который представляет собой

review5_Layout 1 26.11.18 11:15 Page 80

ТАБЛИЦА 1. Схема терапии инозином пранобексом 500 мг часто и длительно болеющих ОРВИ и гриппом взрослых и детей

Период	Режим приема	Суточная доза	Курс терапии	Рекомендуемая форма выпуска
Взрослые				
Острый	2 табл. 3 раза в день	3 г	5-14 дней, до исчезновения симптомов	5 дней – №30, 6-14 дней – №50
Поддерживающий	1 табл. 2 раза в день	1 г	5-10 дней, перерыв 8 дней, 2-3 курса	5 дней – №30, 6-10 дней – №50
Дети				
Острый	50 мг/кг/сут в 3 приема	50 мг/кг	5-14 дней, до исчезновения симптомов	5 дней – №20, 6-10 дней – №30
Поддерживающий	1 табл. 1 раз в день	500 мг	5-10 дней, перерыв 8 дней, 2-3 курса	5 дней – №20, 6-10 дней – №30

комплекс инозина с димепранолом и ацедобеном и зарегистрирован в странах Европы и Российской Федерации. Эффективность комплекса определяется присутствием инозина, второй компонент повышает его доступность для лимфоцитов [51,52,53]. Инозин пранобекс сочетает в себе свойства универсального иммуномодулятора с прямой противовирусной активностью в отношении широкого спектра ДНК- и РНК-вирусов (гриппа А и В, парагриппа, риновирусов и аденовирусов, вирусов простого герпеса, ветряной оспы, инфекционного мононуклеоза). Выпускается в таблетках по 500 мг, которые назначают после еды 3-4 раза в сутки.

В зараженной вирусом клетке инозин пранобекс связывается с рибосомами и вызывает изменения их конфигурации. Клеточная РНК получает преимущества перед вирусной РНК в конкуренции за места связывания на рибосомах. Вирусная РНК транслируется неправильно или образуется нетранслируемая вирусная РНК. В итоге подавляется репликация вируса, а сниженная скорость транскрипции РНК лимфоцитов повышается. Иными словами, инозин пранобекс обладает двойным механизмом противовирусного действия: подавляет репликацию ДНК и РНК вирусов и активирует противовирусный иммунитет. Иммуномодулирующий эффект при применении Гроприносина ® проявляется активацией системы комплемента, синтеза эндогенного ИФН-α и усилением гуморального иммунного ответа (повышение синтеза антител). При наличии вторичного клеточного иммунодефицита отмечается тимозиноподобное действие препарата: усиление дифференцировки и пролиферации Т-лимфоцитов, регуляция соотношения субпопуляций хелперных и супрессорных клеток, повышение функциональной активности Т-лимфоцитов и синтеза интерлейкина-2, активация ЕК-клеток и фагоцитоза [20,52,53].

Доказана высокая безопасность Гроприносина ®. Он не обладает антигенностью, не вызывает передозировку и гиперстимуляцию иммунитета (обеспечивает физиологичный иммунный ответ). Препарат не токсичен, хорошо переносится даже при длительных курсах терапии. Совместим с антибиотиками, ИФН и другими лекарственными препаратами. Поэтому назначение Гроприносина® возможно без каких-либо специальных иммунологических исследований. Его можно включать в схему лечения, основываясь на клинической симптоматике и применять у пациентов всех возрастных групп (у детей с 3-х лет).

Гроприносин® показан для лечения вирусных инфекций у пациентов с нормальной и ослабленной иммунной системой:

- заболевания, вызванные ГВ, в том числе ВПГ-1, ВПГ-2, ветряной оспы-опоясывающего герпеса, ВЭБ, цитомегаловирусом, а также вирусами кори, паротита;
- вирусный бронхит;
- заболевания, вызванные вирусами папилломы человека;
- подострый склерозирующий панэнцефалит;
- хронические инфекционные заболевания дыхательной и мочевыделительной систем; профилактика инфекций при стрессовых ситуациях; период реконвалесценции у послеоперационных больных и лиц, перенесших тяжелые заболевания; иммунодефицитные состояния.

Противопоказан при подагре, мочекаменной болезни, аритмии, гиперчувствительности к препарату, во время беременности и кормления грудью (безопасность применения не установлена).

Инозин пранобекс в лечении гриппа и ОРВИ. У взрослых применяют в дозе 50 мг/кг/сут (обычно по 1 г 3 раза в день) в течение 5-14 дней, для поддерживающего лечения – по 1 г 3 раза в сутки 3 раза в неделю в течение 4 недель. У детей в возрасте от 3 до 12 лет лечебная суточная доза составяет 50 мг/кг (в среднем 1 г на 10 кг массы тела 3 раза в день) в течение 5-7 дней. Возможны другие схемы использования Гроприносина ® [14,54]. Схемы терапии инозином пранобексом часто и длительно болеющих ОРВИ и гриппом взрослых и детей представлены в табл. 1.

В сравнительном исследовании у 58 часто болеющих детей с подтвержденной ГВИ инозин пранобекс по эффективности (77%) превосходил ацикловир (50%), умифеновир (33%) и меглюмина акридонацетат (30%). При лечении смешанных ГВИ в настоящее время препаратом выбора считают инозин пранобекс [55]. В проспективном сравнительном рандомизированном много центровом открытом наблюдательном исследовании ГОРИЗОНТ принимали участие 103 практикующих врача из 92 лечебных учреждений в 19 городах России. В исследование были включены 1047 пациентов, часто и длительно болеющих ОРВИ и/или ГВИ, у которых сравнивали эффективность Гроприносина ® и общепринятой терапии [56]. Пациенты основной группы получали Гроприносин ® в таблетках по 500 мг (схемы выбирали с учетом диагноза), контрольной – разные противовирусные препараты, в том числе ацикловир, валацикловир, имидазолил этанамид, умифеновир,

review5_Layout 1 26.11.18 11:15 Page 81

ремантадин. В основной группе эффективность лечения была выше (97,7%), чем в контрольной (79,6%, p<0,05) [56]. У большинства больных терапия Гро приносином® характеризовалась высокой безопасностью. Нежела - тель ные явления были отмечены лишь у 0,4% пациентов основной группы и у 0,7% пациентов группы сравнения. Назначение Гроприносина® позволило снизить частоту рецидивов респираторных инфекций и ГВИ в 2,6 раза по сравнению с контрольной группой, а также избежать осложнений [14,56].

ОРВИ в некоторых случаях могут оказать существенное негативное влияние на состояние здоровья ребенка. Нарушения механизмов элиминации вирусных агентов, которые проявляются удлинением продолжительности заболевания и риском осложненного течения, требуют медикаментозной коррекции. Препаратом выбора в данной ситуации считают инозин пранобекс, который индуцирует макрофаги, ЕК-клетки, цитотоксические Т-лимфоциты, определяющие элиминацию вирусов, активирует Th1-опосредованный иммунный ответ и оказывает ингибирующее действие на процесс репликации ДНК- и РНК-вирусов [57]. В клиническом исследовании у 70 часто болеющих детей в возрасте от 3 до 6 лет с ОРВИ инозин пранобекс достоверно сокращал продолжительность симптомов интоксикации (лихорадки, вялости, гипертермии, снижения аппетита) и катарального синдрома (гиперемии слизистой оболочки глотки, кашля) [58]. Лечение инозином пранобексом сопровождалось более быстрым исчезновением проявлений ОРВИ и сокращением продолжительности стационарного лечения больных на двое суток. Назначение инозина пранобекса при ОРВИ, особенно при риске затяжного течения, способствует более быстрому выздоровлению и снижению вероятности возникновения бактериальных осложнений, а также предупреждает развитие последующих респираторных инфекций.

Гроприносин® в лечении и профилактике рецидивов герпеса. Многочисленными исследованиями отечественных и зарубежных авторов убедительно доказана высокая эффективность и безопасность инозина пранобекса в лечении и иммунореабилитации больных с рецидивирующим герпесом и папилломавирусными урогенитальными инфекциями [10,47,53,59-62]. При назначении Гроприносина® происходит быстрое купирование клинических проявлений герпеса (зуда, воспаления и отечности), достоверно уменьшается количество рецидивов и частота выделения ВПГ, устраняются иммунные нарушения, вызванные вирусной инфекцией, и “скрытые” иммунодефицитные состояния [59,61]. Инозин пранобекс, в отличие от других иммуномодуляторов, имеет наиболее высокий уровень доказательности исследований (уровень А) [53,60,61]. Препарат обладает определенными преимуществами по сравнению с интерферонами и их индукторами, полиоксидонием. Показано качество иммуномодуляции со стимуляцией преимущественно клеточного иммунитета. Инозин пранобекс (Гроприносин®) не обладает антигенностью и не вызывает аутоиммунных реакций.

Для купирования рецидива герпеса необходимо в самом начале обострения с учетом его тяжести назначать максимальную дозу препарата (3-4 г/сут в 3-4 приема взрослым), а не ограничиваться малыми дозами. Лечение продолжают до исчезновения высыпаний на коже (обычно 5-7 дней), а затем еще в течение 2 дней, т.е. в целом 7-9 дней. Для постоянного супрессивного лечения Гроприносин® применяют в дозе 3-4 г/сут в 3-4 приема в течение 5-7 дней, а затем по 1 г/сут (в один прием в первой половине дня). При тяжелом течении инфекции длительность поддерживающей терапии составляет 6-12 мес, при среднетяжелой – 3 мес, при легкой – 1 мес. Если во время приема иммуномодулирующей дозы возникает очередной рецидив ГВИ, пациенту вновь назначают максимальную дозу препарата.

При лечении инфекции, вызванной ВПГ, для достижения максимального эффекта следует придерживаться двух основных правил:

- раннее назначение инозина пранобекса, желательно в продромальной фазе заболевания (в течение 24 ч после появления первых герпетических высыпаний;
- регулярный прием препарата 3-4 раза в сутки, учитывая короткий период полувыведения действующего вещества.

П.С. Русакевич и соавт. [61] обследовали (кольпоскопия, гистологическое исследование, иммунограмма и др.) 232 женщины в возрасте 30,1±8,8 года с различной патологией шейки матки. У 121 из них выявили инфекцию, вызванную ВПГ или вирусом папилломы человека. Эти пациентки составили основную группу и дополнительно получали иммуномодулирующую терапию Гроприносином®. В контрольную группу вошли 30 пациенток с идентичной патологией шейки матки, которым назначали иммуномодулирующую терапию. В период ремиссии рецидивирующего ГГ назначали супрессивную терапию Гроприносином® по 1 г/сут в один прием на протяжении от 2 до 6-12 месяцев с обязательным удалением очага на шейке матки путем радиоволновой аблации/эксцизии. В отдельных случаях при наличии активности герпетической инфекции препарат применяли по 1 г 3 раза в день в течение 5–7 дней в виде монотерапии или в комбинации с противовирусными препаратами. Суммарная эффективность этапной терапии с использованием в качестве иммуномодулятора Гроприносина® составила 97,2±1,6% при ВПГ-инфекции, 83,8±3,4% – при инфекции, вызванных вирусом папилломы человека, и 78,2±1,6% – при сочетанных вирусных поражениях цервикса [61].

В исследовании М.Ю. Елисеевой и соавт. [60] показаны широкое распространение ГВ и рецидивирующее течение ГГ, сопровождавшегося психологическим дискомфортом и снижением качества жизни пациентов. Противовирусные препараты не обеспечивают элиминацию вируса, не действуют на ГВ в латентной стадии болезни, а при длительном их применении возможно формирование устойчивости штаммов вирусов к препаратам и подавление неспецифической (врожденной)

review5_Layout 1 26.11.18 11:15 Page 82

резистентности организма. Инозин пранобекс вызывает секрецию ИФН- α и стимулирует естественные механизмы иммунной защиты организма с восстановлением количества и активности Т-лимфоцитов, Т-хелперов, ЕК-клеток и макрофагов, что обосновывает его применение для для противорецидивной терапии ГВИ.

Мы также имеем положительный опыт использования Гроприносина® в сочетании с ацикловиром для купирования рецидивов ГГ [10]. Под наблюдением находились 55 женщин в возрасте 18-50 лет, у которых частота рецидивов ГГ составляла 4-5 в год. 35 женщин основной группы получали ацикловир по 200 мг 5 раз в сутки в течение 5 дней в сочетании с Гроприносином® по 0,5 г 2 раза в сутки в течение 10-12 дней, а 20 пациенток контрольной группы – только ацикловир по 200 мг 5 раз в сутки в течение 5 дней. На фоне сочетанной терапии продолжительность вирусовыделения и рецидива были достоверно короче, а сроки ремиссии – более продолжительными (5,2 мес и 1,7 мес в основной и контрольной группах, соответственно). Одновременно с клиническим улучшением достоверно повышались число $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ Т-лимфоцитов, ЕК клеток, синтез ИФН- α и ИФН-γ. В наших исследованиях показана высокая эффективность Гроприносина® в лечении рецидивирующего ГГ и ВЭБ-инфекции и иммунореабилитации таких больных [10].

Доказана противовирусная активность инозина пранобекса в отношении ВПГ, цитомегаловируса, ВЭБ [14,63,64]. Важно отметить, что наличие длительных периодов немотивированной слабости, повышение температуры тела, увеличение двух и более групп лимфатических узлов, дискомфорт в зеве служат показанием для обследования взрослых и детей на цитомегаловирус, ВЭБ и вирус герпеса человека 6 типа [10,14,63,65]. Косвенными признаками активности ГВИ являются относительный лимфоцитоз и моноцитоз.

Терапевтический эффект инозина пранобекса и ацикловира был изучен у 352 больных ветряной оспой и 284 пациентов опоясывающим герпесом [66]. Пациенты были распределены на 4 группы: 1) только паллиативное лечение; 2) паллиативное лечение + инозин пранобекс; 3) паллиативное лечение + ацикловир; 4) паллиативное лечение + инозин пранобекс + ацикловир. Комбинированная терапия инозина пранобексом и ацикловиром по эффективности превосходила монотерапию обоими препаратами. Авторы рекомендовали применять ацикловир при тяжелых формах ветряной оспы и герпеса зостер, сочетая его с инозином пранобексом и пассивной иммунотерапией на ранней стадии заболевания [66].

Мы наблюдали 80 больных в возрасте от 19 до 60 лет с воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей, в том числе острым и обострением хронического риносинусита (у 24), хроническим (де)компенсированным тонзиллитом (у 36) и хроническим фарингитом (у 20) [10]. Частота рецидивов составляла 4-8 раз в год, а длительность каждого рецидива – до 2-3 недель. С помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени в крови, слюне или мазке из ротоглотки у 70% пациентов выявили ВЭБ, у 40% – вирус герпеса человека 6 типа в сочетании со стрептококком группы А, что позволило диагностировать вирусно-бактериальную инфекцию. При наличии признаков острого или обострения хронического ринотонзиллофарингита назначали антибиотики и симптоматическую терапию на 5-6 дней. В последующем проводили лечение Гроприносином® по 1 г 3 раза в день и человеческим рекомбинантным интерфероном α-2b по 1 млн МЕ (одна свеча) 2 раза в течение в течение 10-14 дней, а затем иммунореабилитацию Гроприносином® в виде двух 30-дневных курсов по 0,5 г 2 раза в день с 7-8-дневным перерывом. На фоне комплексной терапии отмечены более быстрая положительная клиническая динамика, достоверное повышение показателей неспецифической резистентности организма (число $CD4^+$ Т клеток, ЕК-клеток, синтез эндогенных ИФН). После завершения терапии наблюдалось значительное снижение частоты определения ВЭБ и вируса герпеса человека 6 типа ($p<0,05$). В течение года частота рецидивов инфекционного мононуклеоза в данной группе больных уменьшилась в 3 раза, рецидивы болезни протекали легче и были короче. В наших исследованиях доказана высокая лечебно-профилактическая эффективность Гроприносина® в лечении инфекционного мононуклеоза и иммунореабилитации этих больных.

Заключение

Доказана высокая эффективность Гроприносина® (инозин пранобекс) в лечении и профилактике повторных ОРВИ, снижении частоты рецидивов ГВИ и ОРВИ в 2,5–3 раза и более у 85% пациентов [10,14]. Применение Гроприносина® сопровождалось быстрой локализацией очагов инфекции, уменьшением основных симптомов заболевания, снижением риска развития осложнений. Одновременно отмечались нормализация показателей иммунограммы (клеточные реакции, фагоцитоз) и восстановление синтеза эндогенных интерферонов, что предполагает активацию Th1-типа иммунного ответа. Это доказывает, что Гроприносин® является эффективным иммуномодулятором с противовирусной активностью. Препарат хорошо переносится при длительном приеме и может применяться в сочетании с другими лекарственными средствами. Гроприносин® рекомендуется назначать для монотерапии или комбинированной терапии и профилактики (иммунореабилитации) респираторных вирусных инфекций и рецидивирующих ГВИ у детей и взрослых.

Конфликт интереса: нет.

1. Беляева Т.В., Исаков В.А., Рахманова А.Г. и др. Грипп А(H1N1) Калифорния (“свиной грипп”). Клиника, диагностика, этиология. СПб, 2009 [Belyaeva TV, Isakov VA, Rakhmanova AG, et al. Influenza A(H1N1) California (swine influenza). Clinical picture, diagnosis, etiology. St-Petersburg: 2009 (In Russ.)].
2. Говорин А.Н. Клинические и некоторые патогенетические аспекты поражения нервной системы при гриппе А/H1N1/09. Автореф. ... дисс. канд. мед. наук. Иркутск, 2012, 21с. [Govorin A.N. Clinical and pathogenetic aspects of nervous system injury during influenza A/H1N1/09. Irkutsk, 2012; 21. (In Russ.)].
3. Исаков В.А. Тяжелые формы гриппа (клиника и система этапного лечения). Автореф. дис. доктора мед. наук. СПб; 1996.-46 с [Isakov VA. Severe

review5_Layout 1 26.11.18 11:15 Page 83

influenza (clinical picture and stepwise treatment). St-Petersburg, 1996; 46. (In Russ.)].
4. Siegel SJ, Roche AM, Weiser JN. Influenza promotes pneumococcal growth during coinfection by providing host sialylated substrates as a nutrient source. Cell Host Microbe 2014;16(1):55-67.
5. Осидак Л.В., Дриневский В.П., Цыбалова Л.М. и др. Острые респираторные инфекции у детей и подростков: практическое руководство для врачей. СПб.: ИнформМед; 2010 [Osidak LV, Drinevskiy VP, Tsybalova LM, et al. Acute respiratory infections in children and adolescents: Practical guide for doctors. St-Petersburg, InformMed; 2010 (In Russ.)].
6. Jagger B, Wise H, Kash JC et al. An overlapping protein-coding region in influenza A virus segment 3 modulates the host response. Science 2012;337:199-204.
7. Исаков В.А., Беляева Т.В., Афанасьева О.И. Оптимизация противовирусной терапии гриппа у детей и взрослых. Вопросы современной педиатрии 2013;12(1):136-40 [Isakov VA, Belyaeva TV, Afanas'eva OI. Optimized antiviral influenza therapy in children and adults. Voprosy sovremennoy pediatrii 2013;12(1):136-40 (In Russ.)].
8. Зуев В.А. Медленные вирусные инфекции человека и животных. М, Медицина, 1988, 250 с [Zuev VA. Slow virus infections in human and animals. Moscow, 1988: 250 p. (In Russ.)].
9. Гущин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. М.: Фармус Принт; 1998 [Gushchin IS. Allergic inflammation and its pharmacological control. Moscow, Farmus Print; 1998 (In Russ.)].
10. Исаков В.А., Архипов Г.С., Исаков Д.В. Патогенез и клинические особенности респираторных инфекций у часто болеющих пациентов. Материалы конференции. Великий Новгород, 2014:92-100 [Isakov VA, Arkhipov GS, Isakov DV. Pathogenesis and clinical features of respiratory infections in frequently ill patients. Relevant issues in contemporary infectious diseases: conference proceedings Velikiy Novgorod, 2014;92-100 (In Russ.)].
11. Dunning J, Blankley S, Hoang LT, et al. Progression of whole-blood transcriptional signatures from interferon-induced to neutrophil-associated patterns in severe influenza. Nature Immunol 2018;19(6):625-35.
12. Tough DF. Influenza's signature move. Nature Immunol 2018;19(6):518–20.
13. Грипп у взрослых: методические рекомендации по диагностике, лечению, специфической и неспецифической профилактике. Под ред А.Г.Чучалина, Т.В.Сологуб. СПб, 2014, 190 с. [Influenza in adults: recommendations on diagnosis, treatment, specific and non-specific prevention. Chuchalin AG, Sologub TV (eds). St-Petersburg, 2014;190 p. (In Russ.)].
14. Исаков В.А., Исаков Д.В., Стуколкина Н.Е. Возможности терапии респираторных инфекций у часто болеющих пациентов. Клин фармакол тер 2018;27(2):14-21 [Isakov VA, Isakov DV, Stukolkina NE. Opportunities in treatment of respiratory infections in frequently ill patients. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya 2018;27(2):14-21 (In Russ.)].
15. Волощук Л.В. Оценка эффективности включения цитокинсодержащих препаратов в терапию гриппа и гриппоподобных заболеваний. Автореф. канд. мед наук. СПб, 2012, 21 с. [Voloshchuk LV. Efficacy of cytokine-containing preparations in treatment of influenza and influenza-like illness. St-Petersburg, 2012; 21. (In Russ.)].
16. Караулов А.В. Иммуномодуляторы в профилактике и лечении респираторных инфекций у детей. Фарматека 2012;1:10–3 [Karaulov AV. Immuno - modulators in prevention and treatment of respiratory infections in childhood. Farmateka 2012;1:10–3. (In Russ.)].
17. Савенкова М.С., Балакирева Г.М., Румянцева И.Г. Показания и опыт применения инозина пранобекса в педиатрической практике. Consilium Medicum (педиатрия) 2017;4:52–5 [Savenkova MS, Balakireva GM, Rumyantseva IG. Indications and experience of using inosine pranobex in pediatric practice. Consilium Medicum (Pediatriya) 2017;4:52–5 (In Russ.)].
18. Del-Rio-Navarro BE, Espinosa-Rosales FJ, Flenady V, Sienra-Monge JJL. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. Cochrane Database Syst Rev 2006, Issue 4. Art. No.: CD004974.
19. Ieven M, Coenen S, Loens K et al. Aetiology of lower respiratory tract infection in adults in primary care: A prospective study in 11 European countries. Clin Microbiol Infect 2018 Feb 12. pii: S1198-743X(18)30152-6.
20. Looker K, Magaret A, May M, et al. Global and regional estimates of prevalent and incident Herpes simplex virus type 1 infections in 2012. PLoS One 2015;10(10):e0140765.
21. World Health Organization (WHO) (2004). Adolescent friendly health services: An agenda for change. Protecting young people from HIV and AIDS: The role of health services. Geneva: WHO. http://www.who.int/whosis/whostat/2004/en/.
22. Степанова Е.В. Герпесвирусные заболевания и ВИЧ-инфекция. СПб, 2009, 59 с. [Stepanova EV. Herpes virus induced diseases and HIV-infection. St-Petersburg, 2009, 59. (In Russ.)].
23. Баринский И.Ф.Махмудов Ф.Р. Герпес. Баку, 2013, 352 с. [Barinskiy IF, Makhmudov FR. Herpes infection. Baku, 2013; 352 p. (In Russ.)].
24. Исаков В.А., Борисова В.В., Исаков Д.В. Патогенез и лабораторная диагностика герпеса. СПб, 1999, 205 с. [Isakov VA, Borisova VV, Isakov DV. Pathogenesis and laboratory diagnostics of herpes infection. St-Petersburg, 1999; 205 p (In Russ.)].
25. Исаков В.А., Ермоленко Д.К. Герпесвирусные инфекции человека. В кн.: Руководство по инфекционным болезням. СПб, 2011, 272-321 [Isakov VA, Ermolenko DK. Human herpesvirus infections. In: Rukovodstvo po infektsionnym boleznyam. St-Petersbutg, 2011, 272-321. (In Russ.)].
26. Молочков В.А., Семенова Т.Б., Киселев В.И., Молочков А.В. Генитальные вирусные инфекции. М., 2009, 208 с. [Molochkov VA, Semenova TB, Kiselev VI, et al. Genital viral infections. M., 2009; 208 p. (In Russ.).]
27. Сафронова М.М. Значение герпесвирусной инфекции в патологии нижнего отдела гениталий. Автореф. доктора мед. наук. дисс. СПб., 2003, 40 с. [Safronova MM. Importance of herpesvirus infection in lower genital tract pathology. St-Petersburg, 2003; 40 (In Russ.)].
28. Исаков В.А., Ермоленко Д.К., Исаков Д.В. Перспективы терапии и профилактики простого герпеса с монотонным типом рецидивирования. Терапевтический архив 2011;11:44-7. [Isakov VA, Ermolenko DK, Isakov DV. Perspectives in treatment and prevention of herpes simplex virus infection with recurrent course. Terapevticheskiy arkhiv 2011;11:44-7 (In Russ.)].
29. Марченко Л.А., Лушкова И.П. Дифференцированная тактика ведения больных с генитальным герпесом. Consilium medicum (Гинекология) 2005;7(3):1-11 [Marchenko LA, Lushkova IP. Treatment of patients with genital herpes infection. Consilium medicum (Ginekologiya) 2005;7(3):1-11. (In Russ.)].
30. Исаков В.А., Разнатовский И.М., Чайцев В.Г., Ястребов В.В. Лимфомы кожи. Урогенитальная герпесвирусная инфекция. СПб, Сатис, 2000, 185 с. [Isakov VA, Raznatovskiy IM, Chaytsev VG, et al. Skin lymphoma. Urogenital herpesvirus infection. St-Petersburg, Satis, 2000; 185 p. (In Russ.)].
31. Федотов В.П., Рыбалкин С.Б., Романцов М.Г. Очерки по иммунокоррекции в дерматовенерологии. СПб., 2005. [Fedotov V, Rybalkin S, Romantsov M. Essays on immunocorrection in dermatovenereology. St-Petersburg, 2005 (In Russ.)].
32. Jiang X, Chentoufi AA, Hsiang C, et al. The herpes simplex virus type 1 latency associated transcript (LAT) can protect neuronal derived C1300 and Neuro2A cells from Granzyme B induced apoptosis and CD8 T-cell killing. J Virol. 2010 Dec 22. [Epub ahead of print].
33. Бряжикова Т.С., Исаков В.А., Юрлова Т.И. и др. Варьирующая чувствительность клинических изолятов вируса простого герпеса разных лет выделения к ацикловиру. Вестник РАМН 1995;9:12-5 [Bryazzhikova TS, Isakov VA, Yurlova TI, et al. A varying acyclovir-sensitivity of herpes simplex virus isolates at distinct time points Vestnik RAMN. 1995;9:12-5 (In Russ.)].
34. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М, 2005 [Ershov FI, Kiselev OI. Interferons and their inducers (from molecules to drugs). M, 2005 (In Russ.)].
35. Информационный сборник. М.: 2011, 124 р. [Information collection M., 2011; 124 p. (In Russ.)].
36. Скрипченко Е.Ю. Неврологические осложнения и прогноз их развития при ветряной оспе у детей. Автореф. дис канд. мед. наук. СПб; 2013, 23 с. [Skripchenko EYu. Neurological complications and their prognosis during chicken pox in children. St-Petersburg; 2013; 23 p. (In Russ.)].
37. Свинцова Т.А. Изучение иммунного ответа у больных опоясывающим герпесом и ВЭБ-инфекционным мононуклеозом и его значение в прогнозировании течения заболевания. Автореф. дис канд. мед. наук. СПб; 2013, 23 с. [Svintsova TA. Immune response in patients with herpes zoster and EBV-caused infectious mononucleosis and its significance in predicting disease course. St-Petersburg; 2013; 23 p. (In Russ.)].
38. Триско А.А. Оптимизация диагностических и прогностических критериев инфекционного мононуклеоза Эпштейна-Барр вирусной этиологии у взрослых. Автореф. дисканд. мед. наук. Краснодар; 2017, 24 с. [Trisko AA. Optimizing diagnostic and prognostic criteria of EBV-caused infectious mononucleosis in adults. Krasnodar; 2017; 24 p. (In Russ.)].
39. Исаков Д.В., Исаков В.А. Современные аспекты эпидемиологии и патогенеза ВЭБ-мононуклеоза. В кн.: Тимченко В.Н., Хмилевская С.А. Болезни цивилизации/корь, ВЭБ-мононуклеоз/в практике педиатра. СПб, 2016, 527 с. [Isakov DV, Isakov VA. Contemporary understanding of epidemiology and pathogenesis in EBV-mononucleosis. In: Timchenko VN, Khmilevskaya SA. Bolezni tsivilizatsii/kor', VEB-mononukleoz/v praktike pediatra. St-Petersburg, SpetsLit, 2016; 527 p. (In Russ.)].
40. Самгин М.А., Халдин А.А. Простой герпес (дерматологические аспекты). М., МЕДпресс-информ, 2002, 160 с. [Samgin MA, Khaldin AA. Herpes simplex (dermatology issues). M., MEDpress-inform, 2002; 160 p. (In Russ.)].
41. Схемы лечения и профилактики гриппа, вызванного вирусом типа А(H1N1) для взрослых. (МЗиСР РФ № 24-0/10/1-4053 от 30.06.09) [Therapeutic and preventive protocols for influenza A(H1N1) in adults. 2009 (In Russ.)].
42. Горностаев Ю.А. Иммуномодулирующая терапия у пациентов с неспецифическими инфекционно-воспалительными процессами в легких. Consilium Medicum 2010;12(11):1-7 [Gornostaev YuA. Immunomodulatory therapy of patients with non-specific infectious and inflammatory processes in the lungs. Consilium Medicum 2010;12(11):1-7 (In Russ.)].
43. Караулов А.В. Дисфункция иммунитета при респираторных заболеваниях: нужны ли иммуномодуляторы. М., 2015 [Karaulov AV. Immune impairment in respiratory disorders: do we need immunomodulators. M, 2015,1-5 (In Russ.)].
44. Караулов А.В., Быков С.А., Быков А.С. Иммунология, микробиология и иммунопатология кожи. М, 2012, 329 с. [Karaulov AV, Bykov SA, Bykov AS. Skin immunology, microbiology and immunopathology. M,2012;329 (In Russ.)].
45. http://www.who.int/influenza/patient_care/clinical/brave/en/ (WHO/Battle against Respiratory Viruses (BRaVe) initiative (BRaVe), 2013).
46. Ведение больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями. Под ред. А.А.Кубановой. М.: Деловой экспресс, 2012, 112 с. [Management of patients with sexually transmitted infections and urogenital infections. A.A.Kubanova (ed). M., 2012; 112 p. (In Russ.)].
47. Халдин А.А., Самгин М.А., Львов А.Н. Алгоритм ведения больных рецидивирующим простым герпесом: от науки к практике. Рос журнал кож вен бол 2008;1:21-5 [Khaldin AA, Samgin MA, L'vov AN. An algorithm for management of patients with recurrent herpes simplex: from bench to bed. Ros zhurn kozh i ven bol 2008;1:21-5 (In Russ.).].
48. Ершов Ф.И., Романцов М.Г. Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007 [Ershov FI, Romantsov MG. Pharmaceuticals used in viral disorders. M., 2007 (In Russ.)].
49. Белозеров Е.С., Буланьков Ю.И., Митин Ю.А. Инфекционные болезни в прошлом, настоящем и будущем. Медлайн-экспресс 2003;10:31-8 [Belozerov ES, Bulan'kov YuI, Mitin YuA. Infections in the past, present and future. Medlayn-ekspress 2003;10:31-8 (In Russ.)].
50. Калугина М.Ю., Каражас Н.В., Козина В.И. и др. Герпетические инфекции у больных с иммунодефицитным состоянием. ЖМЭИ 2009;1:79-80 [Kalugina MYu, Karazhas NV, Kozina VI, et al. Herpes infections in immunocompromised patients. ZhMEI 2009;1:79-80 (In Russ.)].
51. Campoli-Richards DM, Sorkin EM, Heel RC. Inosine pranobex. A preliminary

review5_Layout 1 26.11.18 11:15 Page 84

review of its pharmacodynamics and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. Drugs 1986;32:383-424.
52. Masihi KN. Immunomodulatory agents for prophylaxis and therapy of infections. Int J Antimicrob Agents 2000;14:3:181-91.
53. Елисеева М.Ю., Мынбаев О.А. Роль вспомогательной терапии иммунотерапии в решении проблем ВПЧ-ассоциированных патологических поражений кожи и слизистых оболочек. Акушерство и гинекология 2011;4:104-11 [Eliseeva MYu, Mynbaev OA. Adjunctive immunotherapy in the treatment for HPV-associated skin and mucosal lesions. Akusherstvo i ginekologiy. 2011;4:104-11 (In Russ.)].
54. Isoprinosine. Newport Pharmaceuticals Ltd.
55. Савенкова М.С. Многоликая острая респираторная инфекция: от основных возбудителей к выбору препаратов. Лечащий врач 2011;3:58–64 [Savenkova MS. A multi-faceted acute respiratory infection: from major pathogens to choice of drugs. Lechashchiy vrach 2011;3:58–64 (In Russ.)].
56. Латышева Т.В., Павлова К.С. Сравнительная оценка эффективности Гроприносина и общепринятой терапии у пациентов, часто и длительно болеющих респираторными вирусными заболеваниями. Клин фармакол тер 2016;26(4):36–40 [Latysheva TV, Pavlova KS. Efficacy of Groprinosin and standard therapy in patients with frequent respiratory viral infections. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya 2016;26(4):36–40 (In Russ.)].
57. Абатуров А.Е., Никулина А.А., Токарева Н.М. Применение инозина пранобекса при острых респираторных вирусных инфекциях у детей. Здоровье ребенка (Украина) 2018;13(5):490-4 [Abaturov AE, Nikulina AA, Tokareva NM. Use of inosine pranobex in acute respiratory viral infections in children. Zdorov'e rebenka, (Ukraina) 2018;13(5):490-4 (In Russ.)].
58. Чудакова Т.К., Михайлова Е.В., Шведова Н.М. Эффективность антивирусной терапии ОРВИ у часто болеющих детей. Клиническая практика в педиатрии 2015;10(1):58-63 [Chudakova TK, Mikhaylova EV, Shvedova NM. Efficacy of antiviral treatment for acute respiratory viral infections in children. Klinicheskaya praktika v pediatrii 2015;10(1):58-63 (In Russ.)].
59. Исаков В.А., Ермоленко Д.К., Ермоленко Е.И. Герпесвирусные и папилломавирусные инфекции. В кн.: Инфекции, передаваемые половым путем. М.: Медиа Сфера, 2007, 448-513 [Isakov VA, Ermolenko DK, Ermolenko EI. Herpesvirus and papillomavirus infections In: Sexually transmitted diseases. M.: Media Sfera, 2007; 448-513 (In Russ.)].
60. Елисеева М.Ю., Мынбаев О.А., Масихи К.Н. и др. Современные взгляды на герпетическую инфекцию. Проблемы репродукции 2009;1:25-35 [Eliseeva MYu, Mynbaev OA, Masikhi KN, et al. Current views at herpesvirus infection. Problemy reproduktsii 2009;1:25-35 (In Russ.)].
61. Русакевич П.С., Шмак К.И., Гришанович Р.В. Вирусные изменения шейки матки, ассоциированные с доброкачественными и предраковыми поражениями: новые возможности лечения и профилактики. Медицинские новости 2010;3:1-7 [Rusakevich PS, Shmak KI, Grishanovich RV. Virus-induced cervical transformations associated with benign and pre-cancer lesions: new therapeutic and preventive opportunities. Meditsinskie novosti 2010; 3:1-7 (In Russ.)].
62. Шульженко А.Е., Викулов Г.Х., Тутушкина Т.В. Герпетические инфекции – настоящее и будущее. Трудный пациент 2003;1(4):6-15 [Shul'zhenko AE, Vikulov GKh, Tutushkina TV. Herpetic infections: current and future. Trudnyy patsient 2003;4(1):6-15 (In Russ.)].
63. Симованьян Э.Н., Сизякина Л.П., Сарычев А.М. и др. Хроническая Эпштейна-Барр вирусная инфекция у детей: комплексная терапия и возможности интенсификации лечения. Доктор.Ру 2006;2:37-44 [Simovan'yan EN, Sizyakina LP, Sarychev AM, et al. Chronic EBV infection in children: a combination therapy and opportunity for intensification of treatment. Doktor.Ru 2006;2:37-44 (In Russ.)].
64. Симованьян Э.Н, Бадальянц Э.Е., Сизякина Л.П. и др. Совершенствование программы лечения острых респираторных инфекций у детей. Педиатрическая фармакология 2013;10(2):83-90 [Simovan'yan EN, Badal'yants EE, Sizyakina LP, et al. Improving protocols for acute respiratory infections in childhood. Pediatricheskaya farmakologiya 2013;10(2):83-90 (In Russ.).].
65. Боковой А.Г. Герпесвирусные инфекции у детей. М.: МАКС Пресс; 2008 [Bokovoy AG. Herpes infections in children. M.: MAKS Press; 2008 (In Russ.)].
66. Janeczko J, Baranowska M, Romanowska B. Effect of isoprinosine and acyclovir on the clinical course of chickenpox and herpes zoster. Przegl Epidemiol 1991;45(4):267-71.

Immunomodulators for treatment and prevention of respiratory and herpesvirus infections

D.V. Isakov[1,2], V.A. Isakov[2], E.A. Alekseeva[2]

[1]Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
[2]Institute of Experimental Medicine, Saint-Petersburg

Influenza and herpes viruses cause epidemics and pandemics in the population, target various organs and tissues, persist in the cells of nervous and immune systems and trigger the development of the secondary immunodeficiency. As a result, patients present with an imbalance in T- and B-cell immunity together with impaired cytokine production including endogenous interferons. Inosine pranobex (Groprinosin) exhibits established antiviral and immunomodulatory activity. Clinical studies showed efficacy and safety of inosine pranobex in the treatment and prevention of respiratory and herpesvirus infections both in children and adults.

Key words. *Respiratory infections, herpes, inosine pranobex.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: V.A. Isakov. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 197022, Saint-Petersburg, L'va Tolstogo str. 6-8.issakov1945@yandex.ru.

To cite: Isakov DV, Isakov VA, Alekseeva EA. Immunomodulators for treatment and prevention of respiratory and herpesvirus infections. Clin Pharmacol Ther 2018;27(5):76-84. DOI 10.32756/0869-5490-2018-5-76-84.

ЛЕКЦИИ

Лекарственные поражения печени и поражение печени при беременности: патогенез, диагностика и лечение

Я.С. Циммерман, Л.Г. Вологжанина

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

Для корреспонденции: Я.С. Циммерман. Перм ский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера. Пермь, 614990,Петропавловская ул., 26. ludovica@mail.ru

Щади премного печень. От нее
Всех органов зависит бытие.
Запомни: в ней основа всех основ —
Здоров дух печени — и организм здоров.
Авиценна (980-1037)

В статье представлены современные данные о патогенезе лекарственных поражений печени, развивающихся в результате непосредственного токсического поражения печеночной ткани или вследствие опосредованного воздействия на метаболические процессы в печени и идиосинкразического ее поражения. Приведена современная классификация лекарственных поражений печени — острых, хронических, сосудистых, опухолевых и др. Представлены диагностические критерии и возможности фармакотерапии. Перечислены и охарактеризованы поражения печени, возникающие иногда при беременности, в том числе индуцированный беременностью внутрипеченочный холестаз и его лечение с использованием препаратов урсодеоксихолевой кислоты, в части случаев — адеметионина. Представлена характеристика острой жировой дистрофии печени, ее патогенез и лечебная тактика, а также HELLP-синдром. Заключительный раздел статьи посвящен течению беременности при наличии различных заболеваний печени (вирусных гепатитов, аутоиммунных заболеваний печени, болезни Вильсона, холелитиаза и др.).

Ключевые слова. *Лекарственные поражения печени, поражения печени при беременности.*

Для цитирования: Циммерман Я.С., Вологжанина Л.Г. Лекарственные поражения печени и поражение печени при беременности: патогенез, диагностика и лечение. Клин фармакол тер 2018;27(5):85-90. DOI 10.32756/0869-5490-2018-5-85-90.

Все лекарственные вещества, принимаемые внутрь, из желудочно-кишечного тракта поступают непосредственно в печень по воротной вене, выполняющей функцию “входных ворот”. В печеночной ткани осуществляются метаболизм и биотрансформация лекарственных средств, в результате которых жирорастворимые неполярные соединения, входящие в состав лекарств, превращаются в водорастворимые производные (метаболиты). Эти процессы осуществляются под воздействием ферментов, образующихся в печени. Ферменты, выполняющие указанные функции, относятся к микросомальной оксидазной системе и ассоциируются с гладким эндоплазматическим ретикулумом печеночных клеток (гепатоцитов) [1,2]. Образующиеся промежуточные метаболиты могут обладать даже более высокой активностью, чем сами лекарства, и оказывать токсическое воздействие на печень при участии цитохрома Р 450.

Три семейства цитохрома Р450 обеспечивают превращение липидов в водорастворимые метаболиты с последующей коньюгацией (связыванием) метаболитов с глюкуронидами, сульфатами и глутатионом, а образующиеся соединения выводятся из организма с желчью и мочой [1,3,4]. У одной группы лекарств печеночная экстракция отличается высокой степенью, и они активно захватываются печеночной тканью, в то время как лекарственные препараты другой группы почти не захватываются печенью из портальной системы крови, а их элиминация обусловлена главным образом метаболическими возможностями печеночной ткани. В связи с этим опасность передозировки последних невелика и повышается только в тех случаях, когда имеется метаболическая недостаточность печени вследствие тех или иных ее заболеваний [1-4]. Активность ферментов, образующихся в печени, частично зависит от врожденных (генетических) факторов, а в качестве потенциальных субстратов ферментной системы цитохрома Р450 выступают эстрадиол, тестостерон, андростерон, прогестерон и гидрокортизон, которые способны подавлять метаболическую актив-

lecture5_Layout 1 25.11.18 11:05 Page 86

ность лекарственных веществ [3,4].

Выделяют два варианта воздействия лекарственных веществ на печень: (1) непосредственное токсическое поражение печени с повреждением структуры гепатоцитов (преимущественно их клеточных мембран) или опосредованное воздействие на метаболические процессы в печеночной ткани, например, торможение синтеза белка [1,2] и (2) идиосинкразическое поражение печени по механизму гиперчувствительности, обусловленное иммунными нарушениями, когда экзогенное вещество (лекарство) или его метаболиты, связываясь с белком, приобретают свойство антигена [4]. Соответственно, лекарственные средства можно разделить на истинные гепатотоксины, вызывающие облигатные патологические реакции в печени, и гепатотоксины, обладающие факультативным воздействием на печень (идиосинкразическим) [1,3-7].

В специально проведенном исследовании были установлены лекарственные средства, которые пациенты, врачи общей практики и гепатологи считали наиболее гепатотоксичными. Пациенты считают наиболее опасными для печени статины, антигипертензивные средства, химиотерапевтические препараты, а также таблетированные лекарства, за исключением медикаментов растительного происхождения и гомеопатических средств. Врачи общей практики в качестве наиболее токсичных для печени лекарственных веществ называли парацетамол, статины, тетрациклин, наркотические средства, фенобарбитал, противотуберкулезные и противогрибковые препараты, циклоспорин, а также алкоголь. Гепатологи к наиболее опасным для печени отнесли парацетамол, опиаты, тетрациклин, химиотерапевтические препараты, анаболические стероиды, противотуберкулезные средства, цитостатики, амиодарон, метотрексат, парааминосалициловую кислоту, ипразид, изониазид, трициклические антидепрессанты, а также алкоголь [8–12].

Классификация лекарственных поражений печени [13]

1. Острые: цитолитический гепатит (фульминантная печеночная недостаточность); холестатический гепатит и холангит; гранулематозный гепатит; кананикулярный холестаз; изолированный холестаз (без изменений в печени).
2. Накопление липидов: макро- и микровезикулярный стеатоз; фосфолипидоз; стеатогепатит; липидоз звездчатых клеток печени.
3. Хронические: хронический активный гепатит; цирроз печени; первичный склерозирующий холангит; синдром исчезающих желчных протоков.
4. Сосудистые поражения печени: тромбоз воротной вены, гиперплазия интимы печеночной артерии или ангиит; пелиоз; веноокклюзионная болезнь; синдром Бадда-Киари; узловая гиперплазия печени.
5. Опухолевые поражения печени: гепатоцеллюлярная аденома; гепатоцеллюлярный рак; ангиосаркома [1,13-16].

Поражение печени после приема гепатотоксических лекарственных препаратов обычно развивается в течение 2–3 месяцев после начала лечения [1-4].

Диагностика. Важнейшая роль в диагностике лекарственных поражений печени принадлежит тщательно собранному анамнезу (связь заболевания с приемом конкретных лекарственных средств).

Большое значение имеет инструментальная диагностика: ультразвуковое исследование печени и поджелудочной железы; лапароскопия; эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография (ЭРПХГ); пункционная биопсия печени с последующим гистологическим изучением биопсийного материала [1-4].

Из лабораторных диагностических тестов необходимо назвать: общеклинический анализ крови; биохимический анализ крови с определением ферментов цитолиза (АЛТ, АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), гамма-глутамилтранспептидазы (γ-ГТП), ферментов холестаза (щелочная фосфатаза, лейцинаминопептидаза – ЛАП), общего билирубина и его фракций, альбуминов, общего холестерина, холинэстеразы, протромбинового времени, иммуноглобулинов, антинуклеарных (ANA) и антимитохондриальных антител (AMA-M2), вирусных маркеров (HBsAg+; IgM анти-HAV и др.) [1,3-7]. Важно установить время, прошедшее с начала приема гепатоксичного лекарственного средства до появления клинической реакции на него [11,12,17,18].

Лечение. Прежде всего необходимо немедленно отменить препарат, который предположительно мог стать причиной поражения печени. Для лечения лекарственных поражений печени чаще всего используют адеметионин (S-аденозил-L-метионин), представляющий собой естественный метаболит организма. Он обладает множеством положительных эффектов: гепатопротективным действием; участием в синтезе фосфолипидов, восстанавливая структуру мембраны гепатоцитов; детоксикационным, антиоксидативным эффектом, участвуя в нейтрализации токсинов и свободных радикалов; антидепрессивным; регенерирующим; антихолестатическим действием, активируя выведение желчных кислот из гепатоцитов; нейропротективным, тонизирующим действием; участвует в синтезе АТФ и восстанавливает энергетический баланс гепатоцитов; нормализует биохимические печеночные сдвиги. Показаниями для лечения адеметионином являются: наличие внутрипеченочного холестаза; жировая дистрофия печени; хронический гепатит и токсические поражения печени различной этиологии, в частности при приеме таких гепатотоксических лекарств, как тетрациклин, трициклические антидепрессанты, пероральные контрацептивы, противотуберкулезные, противоопухолевые, противовирусные средства, алкоголь и др. Эффект наступает уже после двухнедельного курса лечения в дозе 1000-1500 мг/сут. Возможно назначение адеметионина в виде внутримышечных и внутривенных капельных инъекций лиофилизата (раствора) при медленном введении препарата [19-25].

Используют также урсодеоксихолевую кислоту (УДХК), прежде всего при алкогольной и неалкоголь-

lecture5_Layout 1 25.11.18 11:05 Page 87

ной жировой болезни печени; при стеатогепатите и аутоиммунном гепатите; при лекарственных гепатитах и гепатитах иной этиологии, протекающих с холестазом. Отмечена также эффективность лечения препаратами УДХК при других холестатических заболеваниях печени и желчевыводящих путей, сопровождающихся повышением уровня токсичных желчных кислот, ферментов цитолиза и ферментов холестаза. УДХК выполняет роль гепатопротектора, а также фактора "прикрытия" в случаях невозможности (по клиническим показаниям) отмены лекарственного препарата, обладающего гепатотоксическим действием. При лечении препаратами УДХК (Урсофальк, Урсосан) отмечается отчетливый клинический эффект: улучшение или даже нормализация нарушенных биохимических печеночных показателей. Уменьшаются кожный зуд и желтуха. Из побочных эффектов УДХК можно назвать тошноту и (редко) рвоту, анорексию, однако обычно лечение переносится хорошо, а общее состояние больных, как правило, не страдает [26–32]. Средняя суточная доза Урсофалька (Урсосана) – 10-15 мг/кг в 2–3 приема в течение 6–12 месяцев (таблетки по 500 мг).

Хофитол (экстракт листьев артишока) обладает отчетливым гепатопротективным действием. Клиничес - кий эффект лечения хофитолом проявляется уменьшением кожного зуда, желтушной окраски кожных покровов и слизистых оболочек, купированием болевого и диспепсического синдромов и уменьшением общей астении. Прием препарата сопровождается снижением уровня общего билирубина и его конъюгированной фракции, β-липопротеидов, щелочной фосфатазы, аминотрансфераз, повышением содержания альбуминов. Хофитол назначают внутрь по 2 таблетки (по 200 мг) 3 раза в день в течение 3–4 недель [33,34], а также внутримышечно или внутривенно 1–3 раза в день в течение 10–15 дней.

Глюкокортикоиды используют в основном при среднетяжелых и тяжелых формах лекарственных поражений печени, прежде всего при развитии печеночной энцефалопатии и высокой активности патологического процесса в печени (увеличение активности аминотрансфераз в 5-10 раз по сравнению с верхней границей нормы, высокий уровень билирубина и т.п.). В течение первых 3–5 дней глюкокортикоиды вводят внутривенно, после чего переходят на их пероральный прием (30 мг/сут в пересчете на преднизолон) в течение 2–3 недель [35,37].

Некоторые авторы рекомендуют использовать для лечения лекарственных поражений печени эссенциальные фосфолипиды (Эссенциале форте-Н), но, по нашему мнению, их применение недостаточно обосновано, поскольку они могут усугублять внутрипеченочный холестаз и активировать воспалительный процесс в печени [36].

При приеме некоторых лекарственных препаратов повышается риск развития холелитиаза, неудачно именуемого у нас в стране желчекаменной болезнью, поскольку присоединение к названию болезни слова "болезнь" является тавтологией. Развитие внутрипеченочного холестаза может быть следствием приема таких фармакологических средств, как анаболические стероиды, парацетамол, галотан, половые гормоны, пероральные контрацептивы, вызывающие застой (стаз) желчи в желчном пузыре, перенасыщение желчи холестерином (гиперсатурация желчи) с последующей нуклеацией и осаждением (преципитацией) в виде кристаллов холестерина моногидрата, образованием в желчном пузыре билиарного сладжа, а затем его агрегацией в микролиты и их дальнейшим ростом до крупных желчных камней (конкрементов). В подобных случаях эффективно применение гимекромона (Одестон), обеспечивающего купирование билиарного болевого синдрома и диспепсических явлений за счет спазмолитического действия на сфинктер Одди и усиления холереза, не связанного с продукцией желчных кислот. Гимекромон является фенольным производным кумарина, обладающим способностью повышать синтез желчных кислот в печени, оказывать избирательное спазмолитическое действие на сфинктер Одди в отсутствие сокращений желчного пузыря, купировать болевой и диспепсический синдромы и снижать выраженность воспалительного процесса в желчном пузыре. Фармакотерапия гимекромоном обеспечивает его высокую концентрацию в желчи благодаря почти 100% печеночной экстракции препарата из портального кровотока. Гимекромон не оказывает влияния на глюкуронилтрансферазу почек. Назначают по 200–400 мг (1–2 таблетки) 3 раза в день перед едой; курс лечения составляет 3–4 недели [38].

Беременность и печень

Нормально протекающая беременность обычно не сопровождается какими-либо изменениями в печени. Но существуют болезни печени, индуцированные исключительно беременностью: внутрипеченочный холестаз беременных, острая жировая дистрофия печени беременных, HELLP-синдром.

Внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ). Для обозначения этого синдрома используют и другие термины: идиопатическая желтуха беременных, рецидивирующая семейная желтуха беременных. ВХБ представляет собой доброкачественное семейное заболевание, проявляющееся преимущественно на поздних стадиях беременности появлением мучительного кожного зуда и желтухи, которые обычно исчезают вскоре после родов, но часто рецидивируют при повторных беременностях. Этиология неизвестна. Распространен - ность не превышает 0,04–0,6%, но в скандинавских странах и в Чили достигает 3%.

В патогенезе ВХБ имеют значение генетические факторы, передающиеся по аутосомно-доминантному типу, а само заболевание (или синдром) характеризуется склонностью (предрасположенностью) к развитию внутрипеченочного холестаза в процессе беременности, который обусловлен гормональной дисфункцией – воздействием эстрогенов, прогестерона и других плацентарных гормонов, вызывающих торможение выработки

lecture5_Layout 1 25.11.18 11:05 Page 88

гонадотропных гормонов гипофиза, что приводит к повышенному синтезу холестерина в печени и нарушению желчеобразования и желчевыведения. ВХБ отличается семейным характером и встречается у родственников первой степени родства.

Клинические симптомы ВХБ обычно появляются в третьем триместре беременности, редко – раньше и включают в себя мучительный кожный зуд (в 100% случаев), нарастающий в ночное время суток, и желтуху (в 20%) с выделением гипохоличного кала и темной мочи. Иногда наблюдаются тошнота и рвота, анорексия, однако общее состояние больных, как правило, не страдает. В сыворотке крови отмечают повышение активности холестатических ферментов (щелочной фосфатазы, лейцинаминопептидазы), 5-нуклеотидазы, γ-глутамилтранспептидазы (γ-ГТП), а также содержания желчных кислот, конъюгированного билирубина. Определяются билирубинурия и снижение уровня стеркобилина в кале. Активность аминотрансфераз остается в норме; снижается уровень протромбина и витамина К. В биоптате печени определяется центролобулярный холестаз без признаков повреждения гепатоцитов, воспаления и некроза, а при электронной микроскопии обнаруживают расширение желчных канальцев, потерю микроворсинок и аномальные митохондрии. Уже на 2–3-и сутки после родоразрешения все перечисленные клинические симптомы и отклонения в биохимических тестах, указывающие на внутрипеченочный холестаз, постепенно исчезают, но обычно рецидивируют при повторных беременностях, а также при приеме эстрогенов (в 60–70% случаев).

Иногда ВХБ может иметь негативные последствия для матери и плода. Возможны преждевременные роды (у 36–40% женщин) и мертворождение. Отдельные авторы полагают, что женщины, страдающие ВХБ, находятся в группе повышенного риска по отношению к таким заболеваниям, как неалкогольный стеатогепатит и панкреатит, вирусный гепатит С.

При дифференциальной диагностике ВХБ необходимо исключить вирусные, алкогольные и лекарственные гепатиты, аутоиммунный гепатит [39,40]. Кроме того, известны и другие наследственно обусловленные заболевания печени, протекающие с внутрипеченочным холестазом, такие как синдром Аагенеса-Саммерскилла (возвратный доброкачественный внутрипеченочный семейный холестаз) и болезнь Байлера (прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз с фатальным исходом). Это генетически обусловленные заболевания и синдромы с аутосомно-рецессивным типом наследования. Как стало известно, патологический ген локализован в 18 хромосоме [20,21].

При лечении ВХБ используют препараты УДХК (Урсофальк, Урсосан) в дозе 750–1000 мг/сут коротким курсом. Иногда назначают адеметионин, являющийся антагонистом холестатического действия эстрогенов и снижающий выраженность холестаза [1–4].

Острая жировая дистрофия печени беременных – наиболее опасное заболевание, связанное с беременностью и характеризующееся высокой летальностью. В основе этого заболевания лежит микровезикулярное жировое поражение печени, которое характеризуется накоплением в гепатоцитах микровезикулярных капель жира, что осложняется нарушением функций их митохондрий и рибосом. В патогенезе острой жировой дистрофии печени имеет значение нарушение митохондриального окисления жирных кислот и дефицит внутриклеточной энергии в гепатоцитах.

Клинически болезнь протекает с фульминантной печеночной недостаточностью и желтухой (у 98% больных), тошнотой и рвотой. В биохимическом анализе крови характерны повышение ферментов цитолиза (АЛТ, АСТ), ферментов холестаза (щелочной фосфатазы, лейцинаминопептидазы), гипербилирубинемия (без признаков гемолиза), тромбоцитопения, нейтрофилез, повышенная концентрация мочевой кислоты. У части больных наблюдается анемия (при кровотечении и синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания).

В инструментальной диагностике используют компьютерную томографию, ультразвуковое исследование (эндоскопическую ультрасонографию), биопсию печени с гистологическим изучением биоптатов, выявляющую массивное отложение жира – жировую инфильтрацию печеночной ткани.

При дифференциальной диагностике следует исключить острый холецистит и холангит; вирусные гепатиты, протекающие с фульминантной печеночной недостаточностью.

Лечение. Скорейшее родоразрешение, вплоть до кесарева сечения, без чего материнская смертность достигает 80%, а после родов – варьируется от 8 до 33% [1-4,28,29].

HELLP-синдром (Hemolisis – H; Elevated Liver enzymes – EL; Low Platelets – LP). В переводе на русский язык означает: гемолиз; повышение уровня ферментов печени; тромбоцитопения. Впервые описан в 1982 году L. Weinstein.

Этиология этого синдрома неизвестна. Развивается обычно на поздних стадиях беременности. HELLP-синдром принято рассматривать как вариант преэклампсии, протекающей с гемолитической анемией, тромбоцитопенией, снижением уровня гаптоглобина и признаками нарушения функций печени.

HELLP-синдром клинически характеризуется артериальной гипертонией за счет нарушения механизма регуляции артериального давления, рецидивирующим абдоминальным болевым синдромом, желтухой, отеками, рвотой, появлением судорог. Встречается у 5-10% беременных женщин, чаще – у молодых, первородящих. В части случаев возможен переход от преэклампсии к эклампсии. Протекает с выраженными нарушениями функций печени.

В диагностике используют биохимическое исследование крови, при котором определяются: высокий уровень ферментов цитолиза (АЛТ, АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и неконъюгированного билирубина.

lecture5_Layout 1 25.11.18 11:05 Page 89

Отмечается снижение уровня гаптоглобина в крови и присутствие шизоцитов, представляющих собой фрагментированные пойкилоциты. Этот синдром обозначают, как “микроангиопатический гемолиз”. При биопсии печени определяются некрозы гепатоцитов, неспецифические дегенеративные изменения. В дифференциальной диагностике необходимо исключить вирусные гепатиты путем определения соответствующих антигенов и антител.

Материнская смертность составляет в среднем 3% (от 1,5 до 25%), а перинатальная смертность новорожденных превышает 20%.

Лечение. Специфического лечения синдрома HELLP не существует. Наиболее эффективно досрочное родоразрешение. Используют также глюкокортикостероиды, трансфузии крови и ее компонентов [1-4].

Беременность при наличии заболеваний печени. При беременности течение острого вирусного гепатита А существенно не отличается от такового у небеременных. При этом инфицирования плода не происходит.

Вирусные гепатиты В и С при беременности протекают более тяжело с длительным периодом желтухи, выраженной интоксикацией и печеночной энцефалопатией. Что касается плода, то его инфицирование возможно при наличии на коже ссадин и повреждений. При выявлении в крови у матери HBeAg+ риск инфицирования плода достигает 2-15%.

При наличии у беременных женщин аутоиммунных заболеваний печени – аутоиммунного гепатита, первичного билиарного цирроза или первичного склерозирующего холангита – вопрос об искусственном прерывании беременности решается индивидуально. Высокоактивное аутоиммунное поражение печени сопровождается гипогонадизмом, аменореей и может стать причиной бесплодия. Беременность может оказать иммуномодулирующее влияние на течение всех аутоиммунных заболеваний, поэтому у беременных женщин не наблюдается обострения патологического процесса в печени и становится возможным нормальное завершение беременности (у 74%). Однако у части больных отмечается ухудшение течения заболевания, нарастает активность патологического процесса, развивается печеночная недостаточность, возможны отслойка плаценты и кровотечение [39,40].

Болезнь Вильсона развивается, как правило, в молодом возрасте, сопровождается самопроизвольными абортами или бесплодием. Однако лечение Д-пеницилламином и препаратами цинка при наступлении беременности у этих больных улучшает функциональное состояние печени и восстанавливает репродуктивную способность больной, создает условия для деторождению. Вместе с тем, после рождения ребенка на фоне лечения Д-пеницилламином грудное вскармливание противопоказано [41,42].

При наличии у беременной женщины холелитиаза или калькулезного холецистита беременность усугубляет течение болезни, способствует длительному застою желчи в желчном пузыре и росту конкрементов, особенно во вторую половину беременности, когда давление в брюшной полости резко возрастает и нарушается отток желчи. Все это приводит к тому, что исходно скрытое течение холелитиаза (до беременности) приобретает клинически выраженный характер с приступами желчной колики и диспепсическими явлениями (горечь во рту, тошнота и рвота и др.). При возникновении показаний к холецистэктомии ей должно предшествовать родоразрешение [43,44].

Лечение болезней печени и желчных путей при беременности проводится теми же лекарственными средствами, что и до беременности, но следует по возможности отказаться от лекарств, обладающих гепатотоксическим действием. Так, при вирусных гепатитах противовирусная терапия при наличии беременности не проводится. Можно назначить Гептрал, препараты УДХК (Урсофальк, Урсосан), Хофитол и др. Следует помнить, что назначение фармакопрепаратов беременным при наличии у них различных заболеваний печени – это ответственная задача, а лечащий врач несет личную ответственность за здоровье беременной женщины и еще не родившегося ребенка.

Конфликт интересов: нет.

1. Герок В., Блюм Х.Е. Заболевания печени и желчных путей. Перев. с нем. М., 2009. [Gerok V, Blyum HE. Diseases of the liver and biliary tract. Translation from German. M., 2009. (In Russ.)].
2. Подымова С.Д. Болезни печени: руководство для врачей. М., 2005. [Podymova SD. Liver disease: a guide for doctors. M., 2005. (In Russ.)].
3. Шерлок Ш., Дули Дж. Болезни печени и желчных путей. Перев. с англ. М., 1999. [Sherlok Sh, Dooley J. Diseases of the liver and biliary tract. M., 1999. (In Russ.)].
4. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита. Перев. с нем. М., 1999. [Majer K-P. Hepatitis and the consequences of hepatitis. M., 1999. (In Russ.)].
5. Ушкалова Е.А. Лекарственные поражения печени. Врач 2007;3:1–4. [Ushka - lova EA. Drug-induced liver injury. Doctor 2007;3:1-4 (In Russ.)].
6. Zimmerman HJ. Drug-induced liver disease. Clin Liver Dis 2000;4:73-96.
7. Buratti S, Lavine JE. Drugs and the liver: Advances in metabolism, toxicity, and therapeutics. Curr Opin Pendiatr 2002;14:601-7.
8. Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. N Engl J Med 2006;354: 2191-3.
9. Russo MW, Scobey M, Bonkowsky HL. Drug-induced liver injury associated with statins. Semin Liver Dis 2009;29:412-22.
10. Драпкина О.М., Ашихмин Я.И. Стратегия снижения риска повреждения печени у пациентов, получающих нестероидные противовоспалительные средства. Эффективная фармакотерапия 2011;1:16-23 [Drapkina OM, Ashi - hmin YaI. Strategy for reducing the risk of liver damage in patients receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs. Effektivnaya farmakoterapiya 2011;1:16-23. (In Russ.)].
11. Lee WM. Drug-inducted hepatotoxicity. N Engl J Med 2003;349:474-85.
12. Levis JH, Ahmed M, Shobassy A, Palesc C. Drug-induced acute liver disease. Curr Opin Gastroenterol 2006;22:223-33.
13. Pessaure D, Larrey D. Drug-induced liver injury. In: Textbook on Hepatology From Basic Science to Clinical Practice. 3rd ed. Oxford: Blackwell Publishing Ltd, 2007; 1555–64.
14. Караченцев А.Н. Гепатобилиарная система, как мишень нежелательных эффектов лекарственных эстрогенов и гестагенов. Российский вестник акушерства и гинекологии 2004; 6:20-5. [Karachencev AN. Hepatobiliary system as the target of the unwanted effects of prescription estrogen and progestogen. Rossijskij vestnik akusherstva i ginekologii 2004;6:20-5 (In Russ.)].
15. Успенская Ю.Б., Кузнецова И.В. Роль женских половых гормонов в развитии билиарной патологии (обзор литературы и первый опыт собственных наблюдений). Consilium medicum 2013;1:32-7. [Uspenskaya YuB, Kuznetsova IV. The role of female sex hormones in the development of biliary pathology (literature review and the first experience of own observations). Consilium medicum 2013; 1:32-7 (In Russ.)].
16. Henaghan MA, Noris SM, O`Grady JG, et al. Management and outcome of pregnancy in autoimmune hepatitis. Gut 2001;48:97-102.
17. Chutturi S, Farell GS. Drug-induced cholestasis. Semin Gastrointest Dis 2001; 122:113-24.
18. Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-inducted liver injury. Clin Pharmacol Therapeutics 2011; 89(6):806-15.
19. Белобородова Э.И. Применение гептрала в лечении заболеваний гепатобилиарной системы. Сибирский вестник гепатологии, гастроэнтерологии 2007; 21:105-7 [Beloborodova EI. The use of heptral in the treatment of diseases

lecture5_Layout 1 25.11.18 11:05 Page 90

of the hepatobiliary system. Sibirskij vestnik gepatologii gastroehnterologii 2007; 21:105-7 (In Russ.)].
20. Яковенко Э.П., Григорьев П.Я. Гептрал в лечении внутрипеченочного холестаза. Российский журнал гастроэнтерологии гепатологии и колопроктологии 2002;1:84-8. [Yakovenko EP, Grigor'ev PYa. Heptral in the treatment of intrahepatic cholestasis. Rossijskij zhurnal gastroehnterologii gepatologii i koloproktologii 2002; 1:84-8 (In Russ.)].
21. Подымова С.Д. Внутрипеченочный холестаз: патогенез и лечение адеметионином. Клин фармакол и тер 2006; 15(2):67-71. [Podymova SD. Intrahepatic cholestasis: pathogenesis and treatment with ademetionine. Klin farmakol ter 2006;15(2):67-71 (In Russ.)].
22. Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Марченко Н.В. Применение S-аденозил-L-метионина (гептрала) в терапии больных неалкогольным стеатогепатитом. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии 2010; 1:3-10. [Baranovskij A.YU, Rajhel'son KL, Marchenko NV. The use of S-adenosyl-L-methionine (Heptral) in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. Klinicheskie perspektivy gastroehnterologii gepatologii 2010;1:3-10 (In Russ.)].
23. Харченко Н.В. Адеметионин в лечении внутрипеченочного холестаза в рутинной клинической практике: проспективное, постмаркетинговое обсервационное исследование. Сучасна гастроентерол 2013;73(5):60-68. [Harchenko NV. Ademetionine in the treatment of intrahepatic cholestasis in routine clinical practice: a prospective, postmarketing observational study. Suchasna gastroenterol 2013;73(5):60-68 (In Russ.)].
24. Frezza HB. Oral S-adenosyl-L-methionin in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis: A double-blind, placebo-controlled study. Gasntroenterology 1990;99:2011-5.
25. Lieber C. Role of S-adenosyl-L-methionin in the treatment of liver disease. J Hepatol 1999;30:1155-9.
26. Алымбаева Д.Б., Куватова Д.О., Бычкова Н.Г. Применение урсодеоксихолевой кислоты в лечении холестатических вариантов вирусных гепатитов. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга 2004;1:30-1. [Alymbaeva DB, Kuvatova DO, Bychkova NG. The use of ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestatic variants of viral hepatitis. Gastroehnterologiya Sankt-Peterburga 2004;1:30-1 (In Russ.)].
27. Gores GJ. Mechanisms of cell injury and death in cholestasis and hepatoprotection by ursodeoxycholic acid. J Hepatol 2000;2(Suppl. 2):11- 3.
28. Циммерман Я.С. Синдром холестаза: вопросы этиологии, патогенеза, классификации, диагностики и лечения. Пермь, 2005. [Tsimmerman YaS. Cholestasis syndrome: issues of etiology, pathogenesis, classification, diagnosis andtreatment. Perm, 2005 (In Russ.)].
29. Циммерман Я.С. Синдром холестаза: современные представления. Клин мед 2009;9:8-14. [Tsimmerman YaS. Syndrome of cholestasis: modern concepts. Klin med 2009;9:8-14 (In Russ.)].
30. Буеверов А.О. Возможности клинического применения урсодеоксихолевой кислоты. Consilium medicum 2005;9:8-15. [Bueverov AO. Possibilities of clinical application of ursodeoxycholic acid. Consilium medicum 2005;9:8-15 (In Russ.)].
31. Rudi J, Schönig T, Stremmel W, et al. Therapy with ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis in pregnancy Z Gastroenterol 1996;34:188-91.
32. Садовникова И.В., Садовникова В.В. Клинико-экспериментальное обоснование урсосанотерапии при токсическом медикаментозном гепатите. Российский журнал гастроэнтерологии гепатологии колопроктологии 2007; 17(1): 69-76. [Sadovnikova IV, Sadovnikova VV. Clinical and experimental substantiation of Ursosan therapy in toxic medicinal hepatitis. Rossijskij zhurnal gastroehnterologii gepatologii koloproktologii 2007;17(1):69-76 (In Russ.)].
33. Харченко Н.В., Родонежская Е.В. Применение препарата хофитол при заболеваниях гепатобилиарной системы. Сучасна гастроентерол 2001; 4:71-3. [Harchenko NV, Rodonezhskaya EV. The use of the drug hofitol in diseases of the hepatobiliary system. Suchasna gastroenterol 2001;4:71-3 (In Russ.)].
34. Передерий В.Г., Шипулин В.П., Фомина А.А. Применение хофитола в лечении хронического гепатита. Сучасна гастроентерол 2009;3:16-9. [Pere - derij VG, Shipulin VP, Fomina AA. The use of hofitol in the treatment of chronic hepatitis. Suchasna gastroenterol 2009;3:16-9 (In Russ.)].
35. Leuscher M, Güldutuna S, You T, et al. Ursodeoxycholic acid and prednisolone versus ursodeoxycholic acid and placebo in the treatment of early stages of primary biliary cirrhosis: Results of a prospective double-blind trial. Gastroenterology 1996;25:49-57.
36. Lieber CS, Weiss DG, Groszmann R. et al. Veterans Affairs. Cooperative Study of polyenylphosphatidylcholine in alcohol et al. Alcohol Clin Exp Res 2003;27(11): 1765–72.
37. Manns MP, Bahr MJ, Woynarowski M, et al. Budesonide 3 mg TID is superior to prednisolone in combination with azathioprine in the treatment of autoimmune hepatitis. J Hepatol 2008;48(Suppl. 2):369-70.
38. Насонова С.В., Цветкова Л.И. Опыт применения одестона в лечении хронических заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей. Россий - ский журнал гастроэнтерологии гепатологии колопроктологии 2000;3:87-90. [Nasonova SV, Cvetkova LI. Experience in the use of odeston in the treatment of chronic diseases of the gallbladder and biliary tract. Rossijskij zhurnal gastroehnterologii gepatologii koloproktologii 2000;3:87-90 (In Russ.)].
39. Лейшнер У. Аутоиммунные заболевания печени и перекрестный синдром. Перев. с нем. М., 2005. [Lejshner U. Autoimmune liver disease and overlap-syndrome. Translation from German. M., 2005 (In Russ.)].
40. Циммерман Я.С. Аутоиммунный гепатит: патогенез, диагностика, лечение. Клин мед 2010;8:12-5. [Tsimmerman YaS. Autoimmune hepatitis: pathogenesis, diagnosis, treatment. Klin med 2010;8:12-5 (In Russ.)].
41. Brever GJ, Johnson VD, Dick RD, et al. Treatment of Wilson`s disease with zinc. XVII: treatment during pregnancy. J Hepatol 2000;31:364-70.
42. Solomon L, Abrams G, Dinner M, Berman L. Neonatal abnormalities associated with D-penicillamine treatment during pregnancy. N Engl J Med 1977;296:54-6.
43. Browej NH. Hepatitis B therapy in pregnancy. Curr Hepatol Rep 2010;9:197-204.
44. Циммерман Я.С., Михалева Е.Н. Возможности фармакотерапии при лечении гастроэнтерологических заболеваний в период беременности. Клин мед 2015;8:8-18 [Tsimmerman YaS, Mihaleva EN. Possibilities of pharmacotherapy in the treatment of gastroenterological diseases during pregnancy. Klin med 2015;8:8-18 (In Russ.)].

Drug-induced liver disease and liver damage in pregnancy: pathogenesis, diagnosis and treatment

Ya.S. Tsimmerman, L.G. Vologzhanina

Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia

The authors review data on the pathogenesis, clinical features and current treatment of the drug-induced liver disease, that is, acute, chronic, vascular, neoplastic, etc, and liver damage occurring in pregnancy. The latter can present with intrahepatic cholestasis, acute fatty liver and HELLP-syndrome. The authors also discuss the course of pregnancy in women with various liver diseases (viral hepatitis, autoimmune liver diseases, Wilson's disease, cholelithiasis, etc.).

Key words. *Drug-induced liver disease, liver damage in pregnancy.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: Ya.S. Tsimmerman. Wagner Perm Medical University. Petropavlovskaya, 26, Perm, 614990, Russian Federation. ludovica@mail.ru.

To cite: Tsimmerman YaS, Vologzhanina LG. Drug-induced liver disease and liver damage in pregnancy: pathogenesis, diagnosis and treatment. Clin Pharmacol Ther 2018;27(5):85-90. DOI 10.32756/0869-5490-2018-5-85-90.

Эффективность и безопасность устекинумаба в лечении псориаза и псориатического артрита

П.И. Новиков, С.В. Моисеев

Клиника им. Е.М.Тареева УКБ №3 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)

Для корреспонденции: С.В. Моисеев. Клиника им. Е.М. Тареева, Россолимо 11/5, Москва 119435, Россия. clinpharm@mtu-net.ru

Устекинумаб — полностью человеческие моноклональные антитела класса IgG1κ, блокирующие интерлейкины 12 и 23, которые играют важную роль в патогенезе различных аутоиммунных заболеваний. Эффективность и безопасность устекинумаба установлены в рандомизированных клинических исследованиях у больных псориазом (PHOENIX-1 и PHOENIX-2) и псориатическим артритом (PSUMMIT-1 и PSUMMIT-2). В клинических исследованиях устекинумаб оказывал действие на различные проявления псориатической болезни (поражение кожи, суставов, энтезит, дактилит), давал быстрый эффект, нарастающий при продолжении лечения и обладал хорошей переносимостью и низкой иммуногенностью.

Ключевые слова. *Псориаз, псориатический артрит, лечение, устекинумаб.*

Для цитирования: Новиков П.И., Моисеев С.В. Эффективность и безопасность устекинумаб в лечении псориаза и псориатического артрита. Клин фармакол тер 2018;27(5):91-95. DOI 10.32756/0869-5490-2018-5-91-95.

Устекинумаб (Стелара) — это человеческие моноклональные IgG1 антитела, которые взаимодействуют с p40 субъединицей интерлейкина (ИЛ)-12 и ИЛ-23 и блокируют их связывание с рецептором ИЛ-12R-β1 на поверхности иммунных клеток [1]. Указанные цитокины секретируются активированными антигенпрезентирующими клетками, в частности макрофагами и дендритными клетками, и участвуют в патогенезе различных аутоиммунных заболеваний. Устекинумаб зарегистрирован для лечения псориаза и псориатического артрита (ПсА) [2], а недавно его эффективность и безопасность были установлены в рандомизированных клинических исследованиях у пациентов с болезнью Крона (это показание в Российской Федерации не зарегистрировано). В клинических исследованиях изучается возможность применения устекинумаба и при других заболеваниях. Например, опубликованы результаты многоцентрового, двойного слепого, рандомизированного исследования II фазы, в котором устекинумаб по эффективности превосходил плацебо у пациентов с активной системной красной волчанкой [3]. Полученные данные обосновывают дальнейшее изучение препарата в клинических исследованиях III фазы.

Псориаз

Псориаз — это системное иммуновоспалительное заболевание (псориатическая болезнь), которое поражает кожу, суставы, ногти и ассоциируется с увеличением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, дислипидемии, сахарного диабета и метаболического синдрома [4-6]. Важную роль в патогенезе псориаза играет хроническое системное воспаление, которые опосредуется провоспалительными цитокинами, в том числе ИЛ-12 и ИЛ-23.

Эффективность и безопасность устекинумаба в лечении псориаза были установлены в двух двойных слепых, многоцентровых, плацебо-контролируемых исследованиях III фазы (PHOENIX-1 и PHOENIX-2), которые проводились параллельно в целом примерно у 2000 пациентов со средне-тяжелым или тяжелым бляшечным псориазом [7,8]. Оба исследования состояли из трех фаз. Во время первой 12-недельной плацебо-контролируемой фазы пациентов распределяли на 3 группы и назначали устекинумаб в дозах 45 или 90 мг подкожно (0, 4 недели, а затем каждые 12 недель) или плацебо. Через 12 недель паци ентов группы плацебо повторно рандо мизировали и переводили на лечение устекинумабом. Соответственно, во время второй фазы все пациенты получали активный препарат в дозах 45 или 90 мг каждые 12 недель. Во время третьей фазы в исследовании PHOENIX-1 пациенты, достигшие ответа по критериям PASI 75, продолжали лечение устекинумабом или переходили на прием плацебо, в то время как в исследовании PHOENIX-2 изучали возможность повышения эффективности лечения устекинумабом путем сокращения интервала дозирования с 12 до 8 недель у пациентов с

lecture5_Layout 1 25.11.18 11:05 Page 92

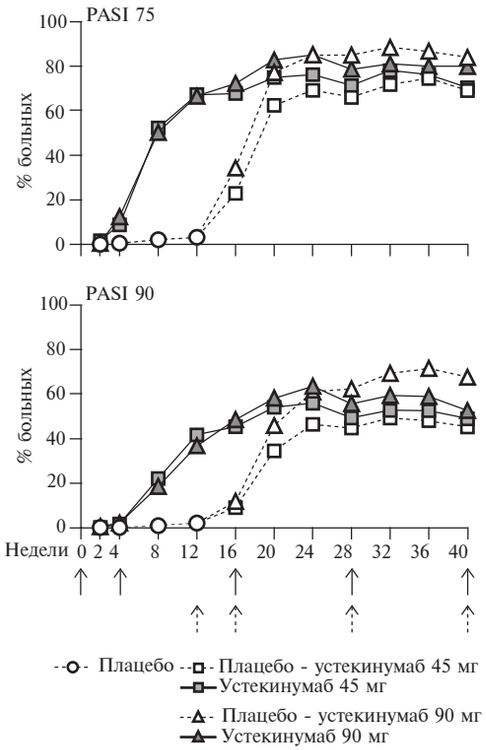

Рис. 1. Частота ответа по критериям PASI 75 и PASI 90 у больных псориазом в исследовании PHOENIX-1. Стрелки - инъекции устекинума (сплошные - пациенты, рандомизированные в группы устекинумаба, прерывистые - пациенты, перешедшие на устекинумаб с плацебо через 12 недель)

частичным ответом на лечение. Первичной конечной точкой была частота ответа по критериям PASI 75 через 12 недель.

В обоих исследованиях устекинумаб по эффективности достоверно превосходил плацебо. В исследовании PHOENIX-1 через 12 недель на лечение ответили 67,1% и 66,4% больных, получавших устекинумаб в дозах 45 и 90 мг, соответственно, и только 3,1% пациентов группы плацебо (p<0,0001) (рис. 1). Частота практически полной ремиссии псориаза (PASI 90) в группах устекинумаба 45 и 90 также значительно превышала (41,6% и 36,7%, соответственно) таковую в группе плацебо (2,0%). Действие препарата проявлялось в течение первых 2 недель и достигало максимума через 24 недели, когда ответ по критериям PASI 75 был достигнут более чем у 3/4 больных, а примерно у половины пациентов наблюдалось практически полное разрешение поражения кожи. Продолжение терапии устекинумабом до 76 недель позволяло сохранить достигнутый эффект, в то время как отмена препарата во время третьей фазы исследования обычно сопровождалась ухудшением поражения кожи, отмечавшимся через 16 недель после введения последней дозы препарата. Следует отметить, что 85,6% больных, которым потребовалось возобновление терапии устекинумабом, ответили на лечение (PASI 75) через 12 недель. Результаты 5-летнего наблюдения пациентов, включенных в исследование PHOENIX-1, подтвердили эффективность длительной терапии устекинумабом в дозах 45 или 90 мг каждые 12 недель [9]. В конце указанного срока частота ответа по критериям PASI 75, PASI 90 и PASI 100, составила 63-72%, 40-49% и 22-26%, соответственно. Важным результатом исследования стало значительное снижение индекса тяжести псориаза ногтей (NAPSI), который в группах устекинумаба снизился примерно в 2 раза через 24 недели.

Сходные результаты были получены в исследовании PHOENIX-2: через 12 недель частота ответа по критериям PASI 75 при лечении устекинумабом в дозах 45 и 90 мг составила 66,7% и 75,7%, соответственно, и достоверно превышала таковую в группе плацебо (3,7%; p<0,0001). У пациентов с частичным ответом на лечение (PASI 50-74) сокращение интервала дозирования устекинумаба в дозе 90 мг с 12 до 8 недель привело к достоверному увеличению частоты ответа по критериям PASI 75 с 33,3% до 68,8% (p=0,004), в то время как интенсификация терапии устекинумабом в дозе 45 мг не вызывала улучшение результатов лечения. Через 5 лет ответ по критериям PASI 75 сохранялся у 80% пациентов, продолжавших лечение устекинумабом, а практически полное разрешение поражения кожи (PASI 90) наблюдалось примерно у половины больных [10].

В рандомизированном исследовании ACCEPT была сопоставлена эффективность устекинумаба и ингибитора фактора некроза опухоли- α этанерцепта у 903 больных псориазом [11]. Через 12 недель частота ответа по критериям PASI 75 на лечение устекинумабом в дозах 45 и 90 мг (67,5% и 73,8%, соответственно) была достоверно выше таковой на лечение этанерцептом (56,8%; p=0,01 и p<0,001). Частота практически полного разрешения псориаза кожи (PASI 90) также была значительно выше при лечении устекинумабом (p<0,001). У половины пациентов, не ответивших на лечение этанерцептом, переход на инъекции устекинумаба позволил достичь ответа по критериям PASI 75.

В целом результаты рандомизированных контролируемых исследований показали, что устекинумаб оказывает быстрое действие и позволяет добиться значительного уменьшения поражения кожи (PASI 75) более чем у 3/4 больных средне-тяжелым и тяжелым бляшечным псориазом и практически полного разрешения псориаза кожи примерно у половины пациентов. У большинства пациентов продолжение терапии устекинумабом в течение до 5 лет позволяло сохранить дос - тиг нутый эффект.

Псориатический артрит

ПсА развивается примерно у каждого третьего больного псориазом и характеризуется поражением периферических суставов, энтезисов (энтезит) и сухожилий пальцев кистей и стоп (дактилит, теносиновит), а также тел позвонков (спондилит) и илиосакральных сочленений (сакроилиит) [12]. Поражение кожи обычно предшествует появлению болей в суставах, однако у части

lecture5_Layout 1 25.11.18 11:05 Page 93

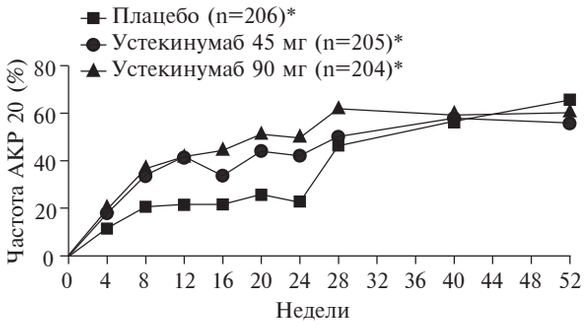

Рис. 2. Частота ответа по критериям АКР 20 у пациентов с ПсА при лечении устекинумабом.* После недели 24 все пациенты получали активный препарат

пациентов они развиваются одновременно, или кожные бляшки появляются после артрита. Лечение ПсА с поражением периферических суставов начинают с базисных противовоспалительных препаратов, таких как метотрексат, а генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) назначают в случае их неэффективности [13,14]. Более раннее применение ГИБП может обсуждаться при наличии неблагоприятных прогностических факторов, таких как полиартрит, особенно эрозивный, выраженные функциональные нарушения, активный энтезит и/или дактилит, не отвечающие на стандартное лечение, преимущественное поражение позвоночника, которое не удается контролировать нестероидными противовоспалительными препаратами.

Эффективность и безопасность устекинумаба в лечении ПсА были установлены в двух рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях PSUMMIT-1 и PSUMMIT-2 [15,16]. В первое исследование были включены 615 больных активным ПсА, ранее не получавших ингибиторы ФНО-α. Пациенты были рандомизированы на три группы и получали устекинумаб в дозах 45 или 90 мг подкожно (0, 4 недели, а затем каждые 12 недель) или плацебо. Если в течение 16 недель счет болезненных и припухших суставов уменьшался менее чем на 5%, то пациентов группы плацебо переводили на устекинумаб 45 мг, а у больных, получавших препарат в дозе 45 мг, ее увеличивали до 90 мг. Результаты терапии оценивали через 24 недели по критериям Американской коллегии ревматологов (АКР 20). Частота ответа по критериям АКР 20 при применении устекинумаба в обеих дозах (42,4% и 49,5%, соответственно) достоверно превышала таковую в группе плацебо (22,8%; $p<0,0001$ для обоих сравнений). Достоверные преимущества устекинумаба перед плацебо были выявлены и при анализе частоты ответа по критериям АКР 50 и АКР 70. Частота ответа на лечение устекинумабом существенно не зависела от сопутствующей терапии метотрексатом, который получали около половины больных, включенных в исследование. Во время 52-недельного исследования на фоне лечения устекинумабом было отмечено постепенное нарастание частоты ответа по АКР 20, которая достигла максимума через 28 недель при применении дозы 90 мг и через 40 недель – дозы 45 мг (рис. 2). Устекинумаб вызывал значительное улучшение псориаза кожи, дактилита и энтезита, а также спондилита (счета BASDAI), причем при продолжении терапии в течение 2 лет было отмечено нарастание эффекта препарата в отношении дактилита и энтезита.

В рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование PSUMMIT-2, имевшее сходный дизайн, были включены около 300 больных активным ПсА. Более половины из них ранее получали ингибиторы ФНО-α, причем большинство пациентов имели опыт лечения несколькими препаратами этой группы, а 70% из них прекратили терапию из-за недостаточной эффективности. Через 24 недели частота ответа по АКР 20 у больных, получавших устекинумаб в дозах 45 и 90 мг (43,7% и 43,8%, соответственно), была достоверно выше, чем в группе плацебо (20,2%; $p<0,001$ для обоих сравнений). Как и следовало ожидать, у пациентов, ранее получавших ингибиторы ФНО- α, частота ответа на лечение устекинумабом была несколько ниже таковой у больных, которые до исследования не получали ГИБП (устекинумаб 45 мг: 36,7% и 53,5%, устекинумаб 90 мг: 34,5% и 55,3%, соответственно). Тем не менее, и в выборке пациентов с активным ПсА, имевших опыт лечения ГИБП, устекинумаб по эффективности достоверно превосходил плацебо. Результаты мета-анализа исследований PSUMMIT-1 и PSUMMIT-2 показали также, что терапия устекинумабом в течение 24 недель задерживает прогрессирование структурных изменений суставов у больных ПсА [17].

Характерным симптомом ПсА является энтезит, который наблюдается у 30-50% пациентов и сопровождается выраженной болью, нарушением функциональной активности и снижением качества жизни [18]. Имеются данные, свидетельствующие о том, что ключевую роль в его патогенезе играет ИЛ-23 [19]. Как указано выше, в регистрационных исследованиях лечение устекинумабом вызывало уменьшение проявлений энтезита. В исследовании ECLIPSA специально изучалась эффективность устекинумаба у 47 пациентов с ПсА, сопровождавшимся активным энтезитом [20]. Больные были рандомизированы на две группы и получали устекинумаб в дозе 45 мг подкожно (90 мг у пациентов с массой тела более 100 кг) или ингибиторы ФНО-α (в основном адалимумаб). Первичной конечной точкой было полное разрешение энтезита, который оценивали с помощью индекса SPARCC, через 24 недели. Исходно значение этого индекса было сопоставимым в группах устекинумаба и ингибиторов ФНО- α (4,8±2,6 и 3,5±2,3, соответственно). Через 24 недели первичная конечная точка была достигнута у 73,9% и 41,7% больных, получавших устекинумаб или ингибитор ФНО- α, соответственно ($p=0,018$). Более высокая эффективность устекинумаба в лечении активного энтезита была подтверждена и при анализе динамики других индексов (MASES, LEI), которые применяют для оценки энтезита. Кроме того, устекинумаб имел

lecture5_Layout 1 25.11.18 11:05 Page 94

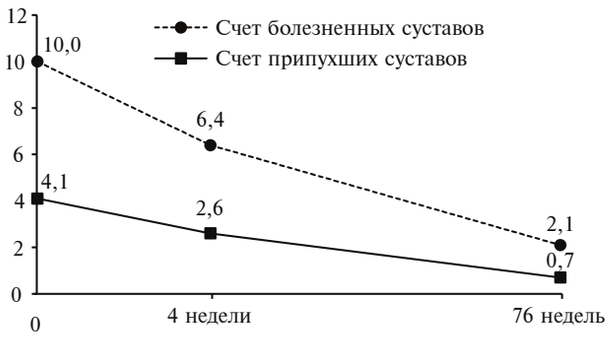

Рис. 3. Динамика счета болезненных и припухших суставов при длительном лечении устекинумабом у больных ПсА в исследовании SUSTAIN

преимущества перед ингибиторами ФНО- α по эффективности в лечении псориаза кожи. Полное разрешение поражения кожи (PASI 100) было отмечено у 59% и 29% больных двух групп, соответственно (p=0,039), а практически полное (PASI 90) – у 86% и 29% (p=0,0001). В то же время эффективность лечения артрита в двух группах была сопоставимой. По мнению авторов, наличие энтезита у пациентов с ПсА может учитываться при выборе ГИБП.

Эффективность длительной терапии устекинумабом у пациентов с активным ПсА подтверждается данными, полученными в открытых исследованиях и регистрах. На ежегодной конференции EULAR в 2018 году были представлены предварительные результаты проспективного исследования SUSTAIN, в которое в 75 центрах в Германии были включены 336 больных ПсА, получающих устекинумаб в зарегистрированной дозе [21]. У 54% из них ранее проводилась терапия ингибиторами ФНО-α, которые были отменены из-за недостаточной эффективности. Только 38% пациентов получали метотрексат. Счет болезненных и припухших суставов значительно снизился уже через 4 недели после начала лечения устекинумабом, т.е. после первой инъекции (рис. 3). При продолжении терапии отмечено дальнейшее уменьшение признаков активности ПсА. Через 16 недель эффективность лечения оценили как “хорошую” или “очень хорошую” 76,2% врачей и 71,2% больных, а через 76 недель – 89,9% и 90,7%. К концу наблюдения 98% врачей и пациентов считали безопасность устекинумаба “очень хорошей” или “хорошей”.

В целом результаты клинических исследований подтвердили эффективность устекинумаба в лечении ПсА и послужили основанием для включения препарата в современные рекомендации по диагностике и лечению этого заболевания. В рекомендациях Европейской антиревматической лиги (EULAR) указано, что устекинумаб целесообразно применять при неэффективности ингибиторов ФНО-α, в то время как в рекомендациях Группы по изучению и оценке псориаза и ПсА (GRAPPA) устекинумаб рассматривается как ГИБП первой линии (наряду с ингибиторами ФНО- α и секукинумабом).

Безопасность устекинумаба

K. Papp и соавт. обобщили опыт изучения безопасности длительной терапии устекинумабом в целом у 3117 больных псориазом и ПсА, продолжавших лечение в течение до 5 лет (примерно 9000 пациенто-лет наблюдения) [22]. У 1482 пациентов длительность лечения превышала 4 года, а у 838 из них – 5 лет. Частота серьезных инфекций была низкой и не отличалась между группами пациентов, получавших устекинумаб в дозах 45 и 90 мг (0,98 и 1,19 на 100 пациенто-лет, соответственно). Среди инфекций чаще всего встречались назофарингит и инфекции мочевыводящих путей. Как правило, они не требовали отмены препарата. Общая частота инфекций со временем снижалась, в то время как частота серьезных инфекций варьировалась от года к году, но тенденции к ее увеличению выявлено не было. Каких-либо особых инфекций, которые можно было связать с особенностями действия устекинумаба, зарегистрировано не было. В частности, не было отмечено случаев атипичных микобактериальных инфекций, диссеминированного сальмонеллеза или системных грибковых инфекций. Лечение ингибиторами ФНО-α может осложниться активацией латентного туберкулеза, однако при применении устекинумаба был зарегистрирован всего один такой случай у пациента, не получавшего противотуберкулезные средства с профилактической целью [23]. Частота инфекций при применении устекинумаба была сопоставимой с таковой в общей популяции больных псориазом. По данным регистра PSOLAR, в которое включены более 11000 пациентов с псориазом, частота серьезных инфекций при лечении устекинумабом (0,83 на 100 пациенто-лет) была ниже, чем при применении ингибиторов ФНО- α (от 1,47 до 2,49 на 100 пациенто-лет) (рис. 4) [24]. Увеличения риска развития злокачественных опухолей или сердечно-сосудистых исходов также выявлено не было, а общая смертность больных, получавших устекинумаб, соответствовала таковой в общей популяции.

Иммуногенность устекинумаба была низкой. Частота образования антител к этому препарату варьировалась от 3,8% до 5,4%, а их наличие не ассоциировалось с

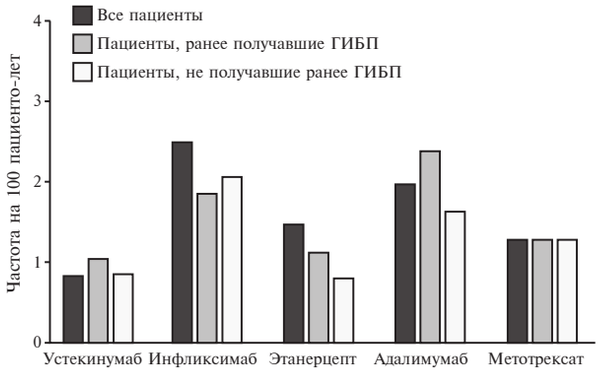

Рис. 4. Кумулятивная частота серьезных инфекций при лечении различными ГИБП в регистре PSOLAR

lecture5_Layout 1 25.11.18 11:05 Page 95

развитием инъекционных реакций. Анафилактических реакций зарегистрировано не было. V. Strand и соавт. провели систематизированный обзор 443 исследований, в которых изучалась иммуногенность различных ГИБП [25]. Хотя результаты различных исследований варьировались в широких пределах, тем не менее, частота формирования антител к препаратам была самой высокой при лечении инфликсимабом, адалимумабом и биоаналогом инфликсимаба и самой низкой при применении секукинумаба, устекинумаба, этанерцепта и голимумаба.

Заключение

Результаты рандомизированных контролируемых клинических исследований, длительных открытых исследований и данные регистров подтверждают высокую эффективность и безопасность устекинумаба (Стелара), блокирующего эффекты ИЛ-12 и ИЛ-23, в лечении псориаза и ПсА. Достоинства данного препарата включают в себя воздействие на различные проявления псориатической болезни (поражение кожи, суставов, энтезит, дактилит), быстрый эффект, нарастающий при продолжении лечения, удобную схему применения (подкожные инъекции каждые 3 мес), хорошую переносимость и низкую иммуногенность.

1. Моисеев С.В., Новиков П.И., Буланов Н.М. и др. Устекинумаб в лечении псориаза и псориатического артрита. Клин фармакол тер 2017;26(5):80-86. [Moiseev SV, Novikov PI, Bulanov NM, et al. Ustekinumab in the treatment for psoriasis and psoriatic arthritis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2017;26(5):80-6. (In Russ.)].
2. Коротаева Т.В., Логинова Е.Ю. Иммунопатогенетические механизмы действия устекинумаба – нового лекарственного средства для лечения псориатического артрита и псориаза. Современная ревматология 2015;9(2): 51–6 [Korotaeva TV, Loginova EY. Immunopathogenetic mechanisms of action of ustekinumab, a new drug for the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis. Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal 2015;9(2):51-6. (In Russ.)].
3. van Vollenhoven RF, Hahn BH, Tsokos GC, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, an IL-12 and IL-23 inhibitor, in patients with active systemic lupus erythematosus: results of a multicentre, double-blind, phase 2, randomised, controlled study. Lancet 2018;392:1330-9.
4. Круглова Л.С., Моисеев С.В. Блокатор ИЛ-17 – новые горизонты эффективности и безопасности в лечении псориаза. Клин фармакол тер 2017;26(2):5-12. [Kruglova LS, Moiseev SV. Inhibition of interkeukin-17 – new horizons of efficacy and safety in the treatment of psoriasis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2017;26(2):5-12 (In Russ.)].
5. Parisi R, Rutter MK, Lunt M, et al. Psoriasis and the risk of major cardiovascular events: cohort study using the clinical practice research datalink. J Invest Dermatol 2015;135:2189–97.
6. Shiba M, Kato T, Funasako M, et al. Association between psoriasis vulgaris and coronary heart disease in a hospital-based population in Japan. PLoS One 2016;11:e0149316.
7. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). Lancet 2008;371:1665–74.
8. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). Lancet 2008;371:1675–84.
9. Kimball AB, Papp KA, Wasfi Y, et al. Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated for up to 5 years in the PHOENIX 1 study. J Eur Acad Dermatol Venereol 2013;27:1535–45.
10. Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, et al. Long-term efficacy and safety of ustekinumab, with and without dosing adjustment, in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 2 study through 5 years of follow-up. Br J Dermatol 2015;172(5):1371-83.
11. Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P, et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. N Engl J Med 2010;362:118–28.
12. Коротаева Т.В. Псориатический артрит: классификация, клиническая картина, диагностика, лечение. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6): 650–9. [Korotaeva TV. Psoriatic arthritis: classification, clinical presentation, diagnosis, treatment. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2014;52(6):650-659. (In Russ.)].
13. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. Ann Rheum Dis 2016;75:499–510.
14. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis: treatment recommendations for psoriatic arthritis 2015. Arthritis Rheumatol 2016;68:1060–71.
15. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. Lancet 2013;382: 780–9.
16. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological antitumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. Ann Rheum Dis 2014; 73:990–9.
17. Kavanaugh A, Ritchlin C, Rahman P, et al. Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 trials. Ann Rheum Dis 2014;73:1000–6.
18. Polachek A, Li S, Chandran V, Gladman D. Clinical enthesitis in a prospective longitudinal psoriatic arthritis cohort: Incidence, prevalence, characteristics and outcome. Arthritis Care Res (Hoboken) 2017;69(11):1685-91.
19. Reinhardt A, Yevsa T, Worbs T, et al. Interleukin-23-dependent γ/δ T cells produce interleukin-17 and accumulate in the enthesis, aortic valve, and ciliary body in mice. Arthritis Rheumatol 2016;68:2476-86.
20. Araujo EG, Englbrecht M, Hoepken S, et al. Effects of ustekinumab versus tumor necrosis factor inhibition on enthesitis: Results from the enthesial clearance in psoriatic arthritis (ECLIPSA) study. Semin Arthritis Rheum 2018 Jun 13. pii: S0049-0172(18)30150-1.
21. Wendler J, Movshovich E, Behrens J, et al. Early and long-term treatment response as well as high tolerability lead to high treatment satisfaction of a therapy with ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis – results of the non-interventional study SUSTAIN. Ann Rheum Dis 2018, June 12th. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.6364.
22. Papp KA, Griffiths CE, Gordon K, et al. Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up. Br J Dermatol 2013;168(4):844-54.
23. Tsai T-F, Chiu H-Y, Song M, Chan D. A case of latent tuberculosis reactivation in a patient treated with ustekinumab without concomitant isoniazid chemoprophylaxis in the PEARL trial. Br J Dermatol 2013;168:444–6.
24. Kalb RE, Fiorentino DF, Lebwohl MG, et al. Risk of serious infection with biologic and systemic treatment of psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). JAMA Dermatol 2015;151(9):961-9.
25. Strand V, Balsa A, Al-Saleh J, et al. Immunogenicity of biologics in chronic inflammatory diseases: A systematic review. BioDrugs 2017;31(4):299-316.

Efficacy and safety of ustekinumab in patients with psoriasis and psoriatic arthritis

P.I. Novikov, S.V. Moiseev

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

Ustekinumab is a fully human monoclonal immunoglobulin G1 antibody that binds specifically to the p40 subunit of IL-12 and IL-23 that participate in the pathogenesis of different autoimmune diseases. Efficacy and safety of ustekinumab were shown in the randomised controlled clinical trials in patients with psoriasis (PHOENIX-1 and PHOENIX-2) and psoriatic arthritis (PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2). In clinical studies, ustekinumab alleviated signs and symptoms of psoriatic dsease, that is, skin plaques, arthritis, enthesitis, dactilytis, produced rapid, consistent and sustained effect, was well-tolerated and safe, and showed low immunogenicity.

Key words. *Psoriasis, psoriatic arthritis, treatment, ustekinumab.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: S. Moiseev, MD, Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Rossolimo, 11/5, Moscow 119435, Russia.

To cite: Novikov PI, Moiseev SV. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. Clin Pharmacol Ther 2018;27(5):91-95. DOI 10.32756/0869-5490-2018-5-91-95.

ФАРМАКОГЕНЕТИКА

Влияние полиморфизма гена CES1 на антиагрегантный эффект блокатора $P2Y_{12}$ рецепторов клопидогрела

К.Б. Мирзаев[1], Д.В. Осипова[2], Е.Ю. Китаева[3], В.В. Шпрах[3], Ш.П. Абдуллаев[1,4], Д.А. Андреев[2], Д.А. Сычев[1]

[1] ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" МЗ РФ,
[2] ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет),
[3] Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ,
[4] Факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова

Для корреспондеции: К.Б. Мирзаев, ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" МЗ РФ, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, karin05doc@yandex.ru

Для цитирования: Мирзаев К.Б., Осипова Д.В., Китаева Е.Ю. и др. Влияния полиморфизма гена CES1 на антиагрегантный эффект блокатора $P2Y_{12}$ рецепторов клопидогрела. Клин фармакол тер 2018;27(5):96-100. DOI 10.32756/0869-5490-2018-5-96-100.

Цель. Изучить ассоциацию носительства полиморфного маркера *rs2244613* гена CES1 с резистентностью к клопидогрелу у пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС) и чрескожное коронарное вмешательство.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 81 пациент с диагнозом ОКС, получавших двойную антиагрегантную терапию ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом, и 136 здоровых добровольцев. Остаточную реактивность тромбоцитов измеряли на 2-5-е сутки ОКС с помощью метода оптической детекции агглютинации тромбоцитов Verify Now. Полиморфизм *rs2244613* определяли с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты. Генотип АА по полиморфизму *rs2244613* гена CES1 был обнаружен у 37 (45,6%) пациентов с ОКС и 70 (51,5%) здоровых добровольцев, генотип АС – у 42 (51,8%) и 55 (40,4%), генотип СС – у 2 (2,6%) и 11 (8,1%), соответственно. Остаточная реактивность тромбоцитов у носителей полиморфного маркера *rs2244613* была выше, чем у пациентов, не имеющих данный аллельный вариант: 183,23±37,24 и 154,3± 60,36 PRU, соответственно (p=0,01). Частота минорного аллеля С у пациентов с ОКС и здоровых добровольцев составила 28,4% и 28,3%, соответственно. Статистически значимых различий частоты носительства полиморфного маркера *rs2244613* между здоровыми и пациентами с ОКС не обнаружено (p>0,05).

Заключение. Нами была выявлена статистически значимая связь между носительством полиморфного маркера *rs2244613* гена CES1 и уровнем остаточной агрегации тромбоцитов у пациентов, перенесших ОКС и чрескожное коронарное вмешательство. Данный полиморфизм одинаково часто встречалсся у здоровых людей и больных ОКС.

Ключевые слова. *Клопидогрел, ОКС, CES1, rs2244613, антиагрегантная терапия.*

По данным ВОЗ [1] сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности населения во всем мире. Чаще всего в основе развития острого коронарного синдрома (ОКС) лежит разрыв или эрозия атеросклеротической бляшки, которые приводят к тромбообразованию и развитию его клинических проявлений, таких как инфаркт миокарда (ИМ), инсульт и окклюзия периферических артерий. Клопидогрел и ацетилсалициловая кислота входят в состав двойной антиагрегантной терапии, которая является стандартом профилактики неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов, перенесших ОКС и чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) [2]. Она направлена на предотвращение развития тромботических осложнений и развития рецидивов ишемической болезни сердца [3]. Эффективность двойной антитромбоцитарной терапии может снизиться при сохранении высокой остаточной реактивности тромбоцитов [4], которая может быть следствием вариабельности фармакологического ответа на антиагрегантные препараты, прежде всего, на клопидогрел. Причинами ее являются индивидуальные различия в скорости биотрансформации препарата под действием изоферментов цитохрома P450, таких как CYP2C19, CYP3A4, а также печеночной карбоксилэстеразы-1 (CES1).

Примерно 85% дозы клопидогрела быстро гидролизируется в неактивное производное карбоновых кислот, которое далее метаболизируется путем связывания с глюкуроновой кислотой [5]. Гидролиз катализируется CES1. Носительство полиморфизма гена CES1 может оказать значительное влияние

genet5_Layout 1 25.11.18 11:06 Page 97

на метаболизм клопидогрела в организме и, соответственно, на его антиагрегантную активность. В исследовании PAPI было установлено, что носительство полиморфного маркера *c.428G>A* (*rs71647871*) гена CES1 связано с потерей каталитической активности фермента, что может стать причиной повышения плазменной концентрации активного метаболита клопидогрела и повышения антиагрегантного эффекта. У носителей аллельного варианта по полиморфизму *rs71647871* были значительно выше уровни циркулирующего активного метаболита клопидогрела (30,3±6,1 против 19,0±0,4 нг/мл, соответственно, p=0,001), а также отмечено более выраженное ингибирование АДФ-стимулированной агрегации тромбоцитов по сравнению с таковой у неносителей (до 29% и 43% от исходного уровня, соответственно, p=0,003) [6].

Целью исследования было изучить ассоциацию носительства полиморфного маркера *rs2244613* гена CES1 с резистентностью к клопидогрелу у пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС) и чрескожное коронарное вмешательство.

Материал и методы

Клиническая часть исследования, включая все лабораторно-инструментальные исследования и измерение остаточной реактивности тромбоцитов, проводилась на базе Городской клинической больницы №1 имени Н.И. Пирогова ДЗ г. Москвы. Генотипирование по полиморфизму *c.1168-33A>C* (*rs2244613*) гена CES1 у всех участников исследования проводилось на базе Научного исследовательского центра ГБОУ ДПО Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО). Протокол исследования был одобрен независимым этическим комитетом РМАНПО. Все участники дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Изучаемая популяция. В исследование включали пациентов из русской этнической группы (г. Москва), поступивших с диагнозом ОКС, перенесших ЧКВ и получавших двойную антиагрегантную терапию ацетилсалициловой кислотой (АСК) и клопидогрелом. Контрольную группу составили здоровые добровольцы.

Лабораторные исследования. Для измерения остаточной реактивности тромбоцитов у пациентов с ОКС использовали метод оптической детекции агглютинации тромбоцитов. Забор цельной крови из локтевой вены для измерения агрегации тромбоцитов осуществлялся на 3-5-е сутки после ОКС и ЧКВ в вакуумные пробирки Greiner Bio-One Vacuette (Greiner Bio-One, Австрия) на 2 мл с 3,2% цитратом натрия. Исследование проводилось на тест-системе VerifyNow P2Y12 (Accumetrics, США) в течение 1 ч после взятия образца цельной венозной крови. Значение PRU (P2Y12 Reaction Units, единицы реактивности тромбоцитов), равное 208, считается порогом резистентности к клопидогрелу [14,15] и, соответственно, может ассоциироваться с повышенным риском развития тромботических осложнений.

Генотипирование. Для генотипирования использовали венозную кровь, собранную на 2–5-е сутки после ЧКВ в вакуумные пробирки Vacuette (Greiner Bio-One, Австрия) с ЭДТА. Носительство полиморфного маркера гена CES1 выявляли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (Real-Time PCR) на приборах CFX96 Touch Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad Laboratories, Inc., USA). Для определения полиморфизма гена CES1 использовали набор “ГенТест CES1” (ООО “Номотек”, Москва, Россия). Программа амплификации включала в себя этап инкубации при 95 °С в течение 3 мин, затем денатурации при 95 °С в течение 10 с и отжиг при 60 °С в течение 30 с на протяжении 50 циклов. Сигнал флуоресценции развивался по соответствующему каналу: FAM, HEX или FAM и HEX. ДНК выделяли из цельной крови с помощью реагентов “ДНК-ЭКСТРАН-1” (ЗАО “Синтол”, Россия).

Статистический анализ. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы SPSS Statistics 20.0. Средние показатели представлены как M±SD, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение. Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для оценки достоверности различий количественных показателей применяли t критерий для независимых выборок и критерий Манна-Уитни. Для установления различий категориальных показателей использовали критерий хи-квадрат (χ^2) Пирсона. Был проведен тест Харди–Вайнберга для подтверждения независимого распределения аллелей по изучаемому полиморфизму. Для оценки различий частоты аллелей по *rs2244163* между пациентами с ОКС и здоровыми добровольцами использовали точный тест Фишера. Различия считали значимыми при p<0,05.

Результаты

В исследование были включены 81 пациент (64 мужчины и 17 женщин, средний возраст 63,9±10,9 лет) из русской этнической группы (г. Москва) с ОКС, в том числе 50 пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST и 31 – с ОКС без подъема сегмента ST. У 50 больных диагностирован Q-образующий ИМ, у 17 – не-Q-образующий ИМ, у 10 – нестабильная стенокардия, у 4 – неуточненный ИМ. Все больные после ЧКВ получали двойную антиагрегантную терапию АСК (нагрузочная доза – 300 мг, поддерживающая – 100 мг) и клопидогрелом (нагрузочная доза – 300 мг, поддерживающая – 75 мг). У 11 пациентов клопидогрел применяли в нагрузочной дозе 300 мг, а у 2 – в поддерживающей дозе 150 мг. Контрольную группу составили 136 добровольцев без ОКС (26 мужчин и 110 женщин, средний возраст 42,1±11,9 лет) из русской этнической группы (г. Иркутск).

Распределение генотипов *rs2244613* гена CES1 у пациентов с ОКС не соответствовало равновесию Харди-Вайнберга. Частота генотипов AA, AC и CC составила 45,6%, 51,8% и 2,6%, соответственно. Аллели A и C встречались у 71,6% и 28,4% пациентов, соответственно (табл. 1). У добровольцев распределение генотипов *rs2244613* соответствовало равновесию Харди – Вайнберга. Частота носительства различных генотипов, а также аллелей A и C у пациентов с ОКС и добровольцев достоверно не отличалась (табл. 1).

Остаточная реактивность тромбоцитов у пациентов с генотипом AA была достоверно ниже, чем у больных с генотипами AC + CC (p=0,01; рис. 1), т.е. носительство полиморфного маркера *rs2244613* ассоциировалось с нарушением фармакологического ответа на терапию клопидогрелом. У пациентов с генотипом AA средняя

genet5_Layout 1 25.11.18 11:07 Page 98

ТАБЛИЦА 1. Частота генотипов и аллелей *rs2244613* гена CES1 в группах пациентов с ОКС и здоровых добровольцев

Группы	N	Генотипы, n (%)			Аллели, n (%)		Соответствие распределению по закону Харди – Вайнберга		Сравнение частоты носительства аллелей	
		AA	AC	CC	A	C	χ^2	p	p	ОШ (95% ДИ)
Пациенты с ОКС	81	37 (45,6)	42 (51,8)	2 (2,6)	116 (71,6)	46 (28,4)	6,131	0,046	1,000	1,004
Здоровые добровольцы	136	70 (51,5)	55 (40,4)	11 (8,1)	195 (71,7)	77 (28,3)	0,002	0,965		(0,652-1,546)

Примечание: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

степень ингибирования тромбоцитов была выше, чем у носителей аллельного варианта C (AC+CC) *rs2244613* гена CES1(32,8±4,1% и 24,9±2,1%, соответственно), хотя разница между группами не достигла статистической значимости (отношение шансов 1,429; 95% доверительный интервал 0,491-4,160; p=0,109). Доля пациентов с “лабораторной” резистентностью к клопидогрелу (PRU>208) среди пациентов с генотипами AC + CC была выше, чем среди больных с генотипом AA: 27,2% и 18,9%, соответственно (отношение шансов 1,607; 95% доверительный интервал 0,559-4,624; p= 0,01).

Пациенты с нормальным генотипом AA и носители аллельного варианта C (AC + CC) не отличались по клинико-демографическим показателям, сопутствующей терапии, а также лабораторным параметрам, в том числе уровням общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, креатинина и глюкозы (табл. 2).

Обсуждение

Результаты исследования показали, что носительство аллельного варианта C по *rs2244613* гена CES1 у пациентов с ОКС ассоциировано с более высокой остаточной реактивностью тромбоцитов, что может быть связано с повышением каталитической активности CES1 и уменьшением концентрации активного метаболита клопидогрела в организме. Частота носительства полиморфизма *rs2244613* достоверно не отличалась у больных, перенесших ОКС, и здоровых добровольцев.

Клопидогрел представляет собой тиенопиридин, который превращается в фармакологически активный тиоловый метаболит через неактивный промежуточный 2-оксо-клопидогрел [5]. Реакция катализируется ферментами цитохрома P450, включая CYP2C19, CYP3A, CYP2B6, CYP1A2 и CYP2C9 [7]. Однако только 15% клопидогрела становится биодоступным [7]. Активный метаболит 5-тиол клопидогрел ингибирует индуцированную АДФ активацию и агрегацию тромбоцитов путем необратимого связывания с рецептором $P2Y_{12}$ на поверхности клеток [8]. Примерно 85% клопидогрела быстро гидролизируется в неактивное производное карбоновых кислот, которое далее метаболизируется путем связывания с глюкуроновой кислотой [5]. Этот гидролиз катализирует CES1, которая в основном экспрессируется в печени [9]. Недавние исследования показали, что гидролиз клопидогрела под действием CES1 приводит к более чем 1000-кратному увеличению содержания неактивного производного карбоновых кислот в плазме по сравнению с концентрацией активного производного клопидогрела в крови [10], т.е. образование неактивного метаболита препарата происходит намного эффективнее, чем активного метаболита [11]. Это свидетельствует об огромном влиянии каталитической активности фермента CES1 на концентрацию клопидогрела в организме.

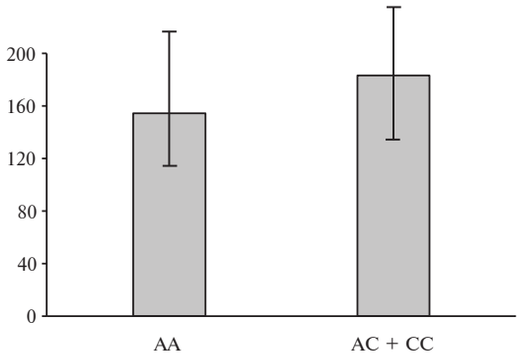

Рис. 1. Остаточная реактивность тромбоцитов у пациентов с ОКС и различными генотипами гена CES1

На ведущем ресурсе по фармакогенетике – pharmgkb.org [12] полиморфизму *rs71647871* гена CES1 был присвоен уровень доказанности 2B, как и полиморфизму изофермента цитохрома P450 – CYP2C19, которому посвящено большее количество исследований. Полиморфизм *rs71647871* гена CES1 ассоциирован со снижением каталитической активности фермента CES1 и увеличением концентрации активного метаболита клопидогрела в организме. Повышение уровня доказанности свидетельствует о том, что все больше исследований гена CES1 достоверно подтверждают ассоциацию носительства определенного полиморфизма с изменением каталитической активности фермента, которое может повлиять на эффективность терапии клопидогрелом. Дальнейшие исследования могут подтвердить целесообразность генотипирования по полиморфизмам гена CES1 в клинической практике.

C. Xie и соавт. установили, что полиморфизм CES1P1 *rs3785161* ассоциировался с ослаблением антиагрегантного эффекта клопидогрела у 162 пациентов с ишемической болезнью сердца, а полиморфизм *rs8192950* был связан с уменьшением риска опасных осложнений, таких как рецидивирующая транзиторная ишемическая атака, инсульт, инфаркт миокарда и мно-

genet5_Layout 1 25.11.18 11:07 Page 99

ТАБЛИЦА 2. Клинико-демографические и лабораторные показатели у пациентов с ОКС и различными генотипами гена CES1

Параметры	Все пациенты (n=81)	Генотип AA (n=37)	Генотип AC + CC (n=44)	p
Возраст, лет	63,9±10,9	64,3±12,2	63,7±9,8	0,803
Диагноз, n (%)				
Нестабильная стенокардия	10 (12,3)	6 (7,4)	4 (4,9)	0,290
Q-образующий ИМ	50 (61,7)	21 (25,9)	29 (35,8)	
Не-Q-образующий ИМ	17 (21,0)	8 (9,8)	9 (11,1)	
ИМ неуточненный	4 (4,9)	2 (2,45)	2 (2,45)	
Сопутствующие заболевания, n (%)				
Сахарный диабет 2 типа	16 (19,8)	6 (7,4)	10 (12,3)	0,465
Артериальная гипертония	75 (92,5)	35 (43,2)	40 (49,3)	0,637
Анемия	4 (4,9)	2 (2,45)	2 (2,5)	0,862
Ишемический инсульт в анамнезе	5 (6,2)	1 (1,2)	4 (4,9)	0,228
Активное курение, n (%)	17 (20,9)	7 (8,6)	10 (12,3)	0,678
Лабораторные показатели				
Тромбоциты, 10^9 клеток/л	226,42±64,62	230,16±66,15	223,29±63,92	0,638
Общий холестерин, ммоль/л	5,10±1,20	5,20±1,07	5,10±1,32	0,614
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	2,86±1,15	3,06±1,26	2,70±1,04	0,180
Триглицериды, ммоль/л	1,69±0,60	1,57±0,48	1,80±0,79	0,120
Креатинин, мкмоль/л	105,10±20,40	106,04±19,48	104,35±21,30	0,711
Глюкоза, ммоль/л	6,80±5,70	7,37±8,24	6,30±1,73	0,455
Гематокрит, %	42,16±6,80	41,80±7,80	42,45±5,88	0,679
Сопутствующая терапия, n (%)				
Блокаторы кальциевых каналов	5 (6,2)	3 (3,7)	2 (2,5)	0,523
Ингибиторы протонной помпы	80 (98,8)	37 (45,6)	43 (53,2)	0,323
Бета-адреноблокаторы	71 (89,9)	33 (40,7)	37 (45,6)	0,114
Ингибиторы АПФ	53 (65,4)	25 (67,6)	28 (34,6)	0,355

жество сосудистых заболеваний, при лечении клопидогрелом у пациентов со стенозом внечерепных или внутричерепных сосудов [13].

Мы впервые изучили влияние полиморфизма *rs2244613* гена CES1 на антиагрегантную активность клопидогрела. Изменение гена CES1 в положении *c.1168-33A>C* может изменить фосфорилирование и вторичную структуру белка CES1 и его взаимодействие с лигандом. В исследовании PAPI было установлено, что носительство полиморфизма *rs71647871* гена CES1 связано с потерей каталитической активности фермента, что может привести к повышению плазменной концентрации активного метаболита клопидогрела и повышения антиагрегантного эффекта. В нашем же исследовании полиморфизм *rs2244613* гена CES1, который дает противоположный эффект, был связан с повышением остаточной реактивности тромбоцитов, возможно, за счет повышения каталитической активности CES1. Снижение антиагрегантной активности клопидогрела может способствовать повышению риска развития повторных тромботических осложнений. Разнообразие полиморфизмов гена CES1, которые могут оказывать противоположное влияние на каталитическую активность фермента CES1, обусловливает актуальность дальнейшего изучения этого гена.

Заключение

Нами выявлена статистически значимая ассоциация носительства полиморфного маркера *rs2244613* гена CES1 с резистентностью к клопидогрелу у пациентов с ОКС. Данный полиморфизм одинаково часто встречалсся у здоровых людей и больных ОКС, что указывало на отсутствие связи изученного полиморфизма с заболеванием. Полученные результаты подтверждают целесообразность рассмотрения данного генетического маркера для прогнозирования фармакологического ответа на клопидогрел и оптимизации фармакотерапии ОКС на основе генотипирования по CES1, хотя эта гипотеза нуждается в подтверждении в проспективных фармакогенетических исследованиях. Следует также оценить совместное влияние ферментов CES1 и изоферментов цитохрома P450 на фармакокинетику и фармакодинамику клопидогрела и его клиническую эффективность и безопасность.

Конфликт интересов: нет.

Поддержка: Работа выполнена при поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации для госу дар ствен - ной поддержки молодых российских ученых (Грант Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых кандидатов наук - №МК-2617.2018.7).

1. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/ru/index1.html.
2. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. J Am Coll Cardiol 2018;71:e127-e248.
3. Torpy JM, Lynm C, Glass RM. Percutaneous coronary intervention. JAMA 2004;291(6):778.
4. Amin AM, Sheau Chin L, Azri Mohamed Noor D, et al. The personalization of clopidogrel antiplatelet therapy: the role of integrative pharmacogenetics and pharmacometabolomics. Cardiol Res Pract. 2017;2017:8062796.
5. Silvestro L, Gheorghe M, Iordachescu A, et al. Development and validation of an HPLC-MS/MS method to quantify clopidogrel acyl glucuronide, clopidogrel acid metabolite, and clopidogrel in plasma samples avoiding analyte back-conversion. Anal Bioanal Chem 2011;401(3):1023-34.
6. Lewis JP, Horenstein RB, Ryan K, et al. The functional G143E variant of carboxylesterase 1 is associated with increased clopidogrel active metabolite levels and greater clopidogrel response. Pharmacogenet Genomics 2013;23(1):1-8.
7. Xiao FY, Luo JQ, Liu M, et al. Effect of carboxylesterase 1 S75N on clopidogrel therapy among acute coronary syndrome patients. Sci Rep 2017;7(1):7244.

genet5_Layout 1 25.11.18 11:07 Page 100

8. Dansette PM, Rosi J, Bertho G, Mansuy D. Cytochromes P450 catalyze both steps of the major pathway of clopidogrel bioactivation, whereas paraoxonase catalyzes the formation of a minor thiol metabolite isomer. Chem Res Toxicol 2012;25(2):348-56.
9. Casey Laizure S, Herring V, Hu Z, et al. The role of human carboxylesterases in drug metabolism: Have we overlooked their importance? Pharmacotherapy 2013;33(2):210-22.
10. Tarkiainen E.K., Backman J.T., Neuvonen M, et al. Carboxylesterase 1 polymorphism impairs oseltamivir bioactivation in humans. Clin Pharmacol Ther. 2012;92:68-71.
11. Bouman HJ, Schömig E, van Werkum JW, et al. Paraoxonase-1 is a major determinant of clopidogrel efficacy. Nat Med 2011;17(1):110-6.
12. https://www.pharmgkb.org/chemical/PA449053/clinicalAnnotation/982030805.
13. Xie C, Ding X, Gao J, et al. The effects of CES1A2 A(-816)C and CYP2C19 loss-of-function polymorphisms on clopidogrel response variability among Chinese patients with coronary heart disease. Pharmacogenet Genomics 2014;24:204-10.
14. Stone GW, Witzenbichler B, Weisz G, et al. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study. Lancet 2013;382:614-23.
15. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. JAMA 2011;305(11):1097-105.

CES1 gene polymorphism effect on the antiplatelet activity of clopidogrel

K.B. Mirzaev[1], D.V. Osipova[2], E.Yu. Kitaeva[3], V.V. Shprakh[3], Sh.P. Abdullaev[1,4], D.A. Andreev[2], D.A. Sychev[1]

[1]Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia,[2]Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia,[3] Irkutsk Medical Academy of Continuous Professional Education – affiliate of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Irkutsk, Russia., [4]Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Aim. To investigate the association of the *rs2244613* polymorphism in the CES1 gene with resistance to clopidogrel after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (ACS).

Material and methods. We studied 81 patients with ACS and 136 healthy volunteers. All patients with ACS were treated with aspirin and clopidogrel. Platelets residual reactivity was measured within 2 to 5 days after developemnt of ACS by optical detection of platelet agglutination (VerifyNow). The *rs2244613* polymorphism was determined by real-time polimerase chain reaction.

Results. The genotypes AA, AC and CC for *rs224613* of CES1 gene were found in 37 (45.6%), 42 (51.8%), and 2 (2.6%) patients with ACS and in 70 (51.5%), 55 (40.4%) and 11 (8.1%) healthy volunteers, respectively. In *rs2244613* carriers, the platelets residual reactivity was significantly higher than in patients who did not have *rs2244613*: 183.23 ± 37.24 vs 154.3 ± 60.36 PRU (p = 0.01). The minor allele occurred in 28.4% of patients ACS and in 28.3% of healthy participants. There was no statistically significant difference in the prevalence of *rs2244613* between healthy volunteers and patients with ACS (p>0.05).

Conclusion. We found a statistically significant association between the carriage *rs2244613* polymorphism in the CES1 gene and the platelet residual aggregation in patients with ACS who were treated with clopidogrel after the percutaneous coronary intervention. The occurence of *rs2244613* polymorphism was similar in patients with ACS and healthy volunteers.

Key words. *Clopidogrel, ACS, CES1, rs2244613,* anti-platelet therapy.

Conflict of interest: non declared.

Funding: Grant Council of the Government of the Russian Federation for state support for young Russian scientists, No. MK-2617.2018.7.

Correspondence to: Karin Mirzaev, MD, Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Barrikadnaya, 2/1, 125993, Moscow, Russia. karin05doc@yandex.ru.

To cite: Mirzaev KB, Osipova DV, Kitaeva EYu, et al. CES1 gene polymorphism effect on the antiplatelet activity of clopidogrel. Clin Pharmacol Ther 2018;27(5):96-100. DOI 10.32756/0869-5490-2018-5-96-100.