



# КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ

2024, том 33, номер 1. Издается 4 раза в год с 1992 г. Индекс 71305

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

С.В. МОИСЕЕВ *профессор, член-корр. РАН*

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Г.П. АРУТЮНОВ *профессор, член-корр. РАН,  
зав. кафедрой внутренних болезней РНИМУ  
им. Н.И.Пирогова, Москва*

И.И. ДЕДОВ *профессор, акад. РАН,  
НМИЦ эндокринологии, Москва*

В.Т. ИВАШКИН *профессор, акад. РАН,  
зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней  
Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва*

А.Я. ИВЛЕВА *профессор, Москва*

Р.С. КАРПОВ *профессор, акад. РАН, зав. кафедрой  
факультетской терапии СибГМУ, Томск*

Ж.Д. КОБАЛАВА *профессор, член-корр. РАН,  
зав. кафедрой внутренних болезней Российского  
университета дружбы народов, Москва*

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

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

В.И. ПЕТРОВ *профессор, акад. РАН, зав. кафедрой  
клинической фармакологии мед. академии, Волгоград*

С.В. СИДОРЕНКО *профессор, НИИ детских инфекций,  
Санкт-Петербург*

Д.А. СЫЧЕВ *профессор, акад. РАН, зав. кафедрой клини-  
ческой фармакологии и терапии РМАПО, Москва*

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

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

А.Г. ЧУЧАЛИН *профессор, акад. РАН,  
НИИ пульмонологии, зав. кафедрой внутренних  
болезней РНИМУ им. Н.И.Пирогова, Москва*

М.В. ШЕСТАКОВА *профессор, акад. РАН, директор  
института диабета, зав. кафедрой диабетологии и диете-  
тологии НМИЦ эндокринологии, Москва*

## АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

### 4 Нефротический синдром: лечение и профилактика осложнений (часть 2)

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

## ТОЧКА ЗРЕНИЯ

### 15 Язвенная болезнь — кто виноват и что делать?

И.А. Литовский, А.В. Гордиенко, Е.Д. Пятибрат

## ЛЕКЦИЯ

### 23 Ацеклофенак (Аэртал) — баланс эффективности и безопасности в лечении боли и воспаления

Н.В. Титова, И.А. Путятин

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

### 31 Диагностическое и прогностическое значение NT-proBNP у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и декомпенсированной сердечной недостаточностью

И.А. Мисан, О.С. Аришева, И.В. Гармаш, С.А. Галочкин,  
Н.И. Хуцишвили, Ж.Д. Кобалава

### 38 Эффективность применения левилимаба на амбулаторном этапе для снижения тяжести COVID-19 и профилактики госпитализаций

Т.Н. Ниженко, Ж.М. Сизова, В.Н. Дроздов, Е.В. Ших

### 43 АНЦА-ассоциированные интерстициальные заболевания легких и интерстициальная пневмония с аутоиммунными признаками

А.В. Скворцов, Л.А. Акулкина, П.И. Новиков, Н.М. Буланов, С.В.Моисеев

## ФАРМАКОГЕНЕТИКА

- 50 **Изучение ассоциации носительства аллельных вариантов генов CYP2C9 и SLCO1B1 с эффективной дозой торасемида у пациентов с хронической сердечной недостаточностью**

Н.П. Гафурова, Р.Е. Казаков, С.С. Мурашко, Е.В. Ших

## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- 54 **Клиническая характеристика нефропатического цистиноза у взрослых пациентов**

Н.В. Чеботарева, А.Н. Цыгин, Е.А. Тао, В.В. Мальцева, К.В. Савостьянов, А.А. Пушков, А.С. Моисеев, Н.М. Буланов, С.В. Моисеев

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- 59 **Влияние генетического полиморфизма генов, кодирующих мишень действия, на эффективность антигипертензивной терапии**

Е.В. Реброва, Е.В. Ших

## КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

- 67 **Альфа-маннозидоз: путь к диагнозу ультраредкого заболевания**

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

## БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

- 73 **Список EURO-FORTA (Fit for The Aged) версия 2: клинический инструмент для оценки медикаментозной терапии у пожилых пациентов**

Д.А. Сычев, М.С. Черняева, Р.Р. Ниязов, А.Ю. Сорокина

[www.clinpharm-journal.ru](http://www.clinpharm-journal.ru)



# КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ

2024, 1-4

- 1 Гастроэнтерология, гепатология  
Анти тромботические средства  
Ревматология
- 2 Антимикробная химиотерапия  
Дерматология  
Проблемы эндокринологии
- 3 Кардиология  
Ревматология  
Проблемы урологии
- 4 Пульмонология  
Нефрология  
Неврология и психиатрия

[www.clinpharm-journal.ru](http://www.clinpharm-journal.ru)

e-mail: [avt420034@yahoo.com](mailto:avt420034@yahoo.com)

## ИНФОРМАЦИЯ О ПОДПИСКЕ

На журнал можно подписаться непосредственно в редакции. Для этого необходимо перечислить 860 руб.

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

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

Если Вы не получили выписанный журнал, просьба сообщить об этом в редакцию по электронной почте или по телефону (499) 248 53 33. Соответствующий номер будет Вам выслан. Ориентировочные сроки рассылки 4 номеров журнала - (1) март, (2) июнь, (3) сентябрь, (4) ноябрь.

**Издатель/учредитель:** ООО «ФАРМАПРЕСС». Москва, 123104, М. Бронная, 13-37. [avt420034@yahoo.com](mailto:avt420034@yahoo.com).

**Почтовый адрес издателя:** Москва, 119072, Серафимовича, 2-461.

**Подписано в печать:** 11.03.2024.

**Отпечатано в типографии:** ООО «Колор Медиа». Адрес: Московская область, городской округ Щёлково, дачный поселок Загорянский, проезд Домостроителей, 3с2

Цена свободная. Тираж 980 экз.



---

## PERSPECTIVE

4 **Nephrotic syndrome: treatment and prevention of complications**

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

---

## POINT OF VIEW

15 **Peptic ulcer disease – who is to blame and what to do?**

I.A. Lithovskiy, A.V. Gordienko, E.D. Pyatibrat

---

## LECTURE

23 **Aceclofenac: a balance of efficacy and safety in the treatment of pain and inflammation**

N.V. Titova, I.A. Putyatin

---

## ORIGINAL ARTICLES

31 **Diagnostic and prognostic value of NT-proBNP in patients with non-alcoholic fatty liver disease and acute decompensated heart failure**

I.A. Misan, O.S. Arisheva, I.V. Garmash, S.A. Galochkin, N.I. Khutsishvili, Zh.D. Kobalava

38 **Efficacy of levilimab for prevention of hospitalizations in the outpatients with COVID-19**

T.N. Nizhenko, Z.M. Sizova, V.N. Drozdov, E.V. Shikh

43 **ANCA-associated interstitial lung disease and interstitial pneumonia with autoimmune features**

A. Skvortsov, L. Akulkina, P. Novikov, N. Bulanov, S. Moiseev

## PHARMACOGENETICS

50 **Association of CYP2C9 and SLCO1B1 genetic variants with an effective dose of torasemide in patients with chronic heart failure**

N.M. Gafurova, R.E. Kazakov, S.S. Murashko, E.V. Shikh

---

## CASE SERIES

54 **Clinical features of nephropathic cystinosis in adult patients**

N. Chebotareva, A. Tsygin, E. Tao, V. Maltseva, K. Savostyanov, A. Pushkov, A. Moiseev, N. Bulanov, S. Moiseev

---

## REVIEW

59 **The effect of genetic polymorphism of genes encoding the target of action on the variability of the response to antihypertensive therapy**

E.V. Rebrova, E.V. Shikh

---

## CLINICAL CASE DISCUSSION

67 **Alpha-mannosidosis: a diagnostic journey in patients with ultra-rare disease**

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

---

## DRUG SAFETY

73 **EURO-FORTA (Fit for the Aged) list version 2: a clinical tool for assessing drug therapy in the older patients**

D. Sychev, M. Cherniaeva, R. Niyazov, A. Sorokina

# Нефротический синдром: лечение и профилактика осложнений (часть 2)

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

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

**Для корреспонденции:**  
С.В. Моисеев, Москва, 119435, Россолимо, 11/5. avt420034@yahoo.com.

Нефротический синдром (НС), развивающийся при гломерулярных заболеваниях, может быть причиной различных осложнений, в том числе угрожающих жизни (выраженные отеки, часто резистентные к диуретикам, гиповолемический шок, венозные и артериальные тромбоэмболические осложнения, инфекции). Кроме того, высокая протеинурия и, возможно, гиперлипидемия при НС любой этиологии могут способствовать прогрессированию хронической болезни почек (ХБП). В ранее опубликованной статье были рассмотрены причины НС, а в данной статье обсуждаются методы его лечения и профилактики осложнений.

**Ключевые слова.** *Нефротический синдром, хроническая болезнь почек, лечение.*

**Н**ефротический синдром (НС), проявляющийся высокой протеинурией ( $>3,0$  г/сут), гипоальбуминемией, отеками и гиперлипидемией, — одно из ведущих проявлений гломерулярных заболеваний различной природы, в том числе первичного и вторичного гломерулонефрита, амилоидоза почек, диабетической нефропатии, некоторых наследственных заболеваний и др. Нефротический синдром, с одной стороны, отражает наличие тяжелого поражения клубочков почек, а, с другой стороны, сам по себе может быть причиной серьезных последствий, таких как прогрессирование хронической болезни почек (ХБП) в результате “токсического” эффекта протеинурии и гиперлипидемии, выраженные отеки, часто резистентные к диуретикам, гиповолемический шок (нефротический криз), венозные и артериальные тромбоэмболические осложнения, нарушения липидного обмена, повышающие риск развития атеросклероза, и инфекции. В ранее опубликованной статье

рассматриваются основные причины НС [1], а в данной публикации обсуждаются методы его лечения и профилактики осложнений.

### Цели лечения НС

Основные цели лечения любых гломерулярных заболеваний, предложенные рабочей группой по разработке стандартизированных исходов в нефрологии (Standardized Outcomes in Nephrology—Glomerular Disease — SONG-GD), включают в себя снижение риска ухудшения функции почек, сердечно-сосудистых осложнений и смерти, подавление активности заболевания и улучшение функциональной активности пациентов (трудоспособность, участие в социальной жизни и т.п.) [2]. Для изучения подобных исходов необходимы достаточно крупные и длительные клинические исследования, проведение которых не всегда возможно, в том числе с учетом трудности набора пациентов с некоторыми заболеваниями почек, которые не так часто встречаются в клинической практике. В связи с этим в нефрологии часто используются “суррогатные” критерии эффективности лечения, в частности изменения протеинурии, которая при НС отражает активность основного заболевания и к тому же может служить ориентиром при оценке результатов терапии у конкретного пациента. По данным мета-анализа 41 рандомизированного клинического исследования в целом почти у 30000 пациентов с заболеваниями почек (преимущественно с сахарным диабетом), снижение альбуминурии в среднем на 30% по сравнению с контролем сопровождалось уменьшением риска ухудшения функции почек (развитием dialиз-зависимой хронической почечной недостаточности или хронической болезни почек 4

**Для цитирования:**  
Моисеев С.В., Бобкова И.Н., Чеботарева Н.В., Буланов Н.М. Нефротический синдром: лечение и профилактика осложнений (часть 2). *Клиническая фармакология и терапия* 2024;33(1):4-14 [Moiseev S, Bobkova I, Chebotareva N, Bulanov N. Nephrotic syndrome: treatment and prevention of complications. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2024;33(1):4-14 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2024-1-4-14.

стадии или удвоение сывороточного содержания креатинина) на 27% [3]. Сходное улучшение клинических исходов в когортных и клинических исследованиях при снижении альбуминурии было отмечено и в другом мета-анализе [4]. В большинстве исследований динамику протеинурии (альбуминурии) оценивали как полную ремиссию при ее снижении до  $<0,3$  г/сут ( $<300$  мг/г креатинина) и как частичную ремиссию – до  $<3,5$  г/сут или по крайней мере на 50% по сравнению с исходным значением, но до  $<3,5$  г/сут, хотя критерии оценки отличались в разных исследованиях [5]. При НС уменьшение потери альбумина с мочой имеет ключевое значение для профилактики тяжелых осложнений этого состояния, прежде всего гиповолемического шока (нефротического криза), а подавление активности основного заболевания позволяет предотвратить или по крайней мере замедлить прогрессирующее ухудшение функции почек.

В качестве “суррогатного” критерия нарастающей почечной недостаточности в клинических исследованиях эксперты KDIGO предлагают ориентироваться на снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по крайней мере на 40% в течение 2-3 лет, хотя возможность использования этого признака в обычной практике нуждается в дополнительном изучении [5].

### Глюкокортикостероиды и иммуносупрессивные препараты

Многие заболевания, сопровождающиеся НС, имеют аутоиммунную природу, поэтому основой их лечения является применение глюкокортикостероидов в достаточно высоких дозах и различных иммуносупрессивных препаратов, в том числе микофенолата мофетила, циклофосамида, азатиоприна, ингибиторов кальцинейрина (циклоспорина, такролимуса, воклоспорина) и генноинженерных биологических препаратов, прежде всего ритуксимаба. Большинство детей и подростков с идиопатическим НС быстро отвечают на 8-12-недельный курс лечения пероральными глюкокортикостероидами, поэтому при отсутствии данных в пользу системного или наследственного заболевания (например, семейного анамнеза) препараты этой группы назначают без гистологического подтверждения диагноза [6]. В качестве препаратов второй линии в основном применяют ингибиторы кальцинейрина. Неэффективность глюкокортикостероидов служит показанием к биопсии почки, а также молекулярно-генетическому исследованию, учитывая вероятность наследственного генеза стероидорезистентного НС у детей и подростков [7].

У взрослых НС может быть обусловлен различными заболеваниями, в том числе не предполагающими иммуносупрессивную терапию (диабетическая нефропатия, АА-амилоидоз, наследственные нефропатии) или требующими назначения химиотерапии (AL-амилоидоз и другие варианты моноклональной гаммапатии ренального значения, паранеопластический гломерулонефрит). В связи с этим протеинурия нефротического

уровня и НС рассматриваются как одно из основных показаний к биопсии почки, которая позволяет не только дифференцировать различные варианты поражения почек, но и оценить активность гломерулонефрита и выбрать схему иммуносупрессивной терапии. Например, при системной красной волчанке (СКВ) причинами НС могут быть пролиферативные (III и IV классы), мембранозный (V класс) и смешанные (IV/V и III/V классы) варианты волчаночного нефрита и волчаночная подоцитопатия, различить которые без гистологического исследования ткани почки невозможно [8,9]. При этом схемы иммуносупрессивной терапии волчаночного нефрита в значительной степени зависят от его морфологического варианта, а попытки эмпирического их подбора могут привести к тому, что иммуносупрессия окажется недостаточной или, наоборот, избыточной. При сахарном диабете причиной НС чаще всего является диабетическая нефропатия, а гистологическое подтверждение диагноза обычно не требуется. Тем не менее, у части пациентов с сахарным диабетом развитие НС может быть следствием недиабетических заболеваний почек, таких как IgA-нефропатия или мембранозная нефропатия, для исключения которых необходима нефробиопсия. Предполагать недиабетический генез поражения почек у пациентов с сахарным диабетом следует при быстром формировании НС или нарастании почечной недостаточности, а также при наличии гематурии и/или активного мочевого осадка [10].

Необходимо учитывать, что данные биопсии почки часто оказываются неспецифичными, так как один и тот же морфологический вариант гломерулонефрита может наблюдаться при разных заболеваниях. Например, мембранозная нефропатия в большинстве случаев является первичной (обычно она сопровождается циркуляцией антител к PLA2R), однако возможные ее этиологические факторы включают в себя аутоиммунные заболевания (прежде всего СКВ), злокачественные опухоли, моноклональные гаммапатии ренального заболевания, инфекционные агенты и лекарственные средства [11]. Соответственно, результаты гистологического исследования необходимо всегда рассматривать в совокупности с данными анамнеза и дополнительных методов исследования, в частности лабораторных (антинуклеарный фактор, антитела к двуспиральной ДНК, антитела к Smith антигену, антифосфолипидные антитела, антитела к компоненту комплемента C1q, содержание C3 и C4 компонентов комплемента, криоглобулины, антитела к миелопероксидазе и протеиназе-3, маркеры вирусов гепатита В и С, моноклональные иммуноглобулины и др.) [12].

Обсуждение схем иммуносупрессивной терапии при различных заболеваниях, сопровождающихся НС, выходит за рамки настоящей статьи, однако заслуживают внимания общие тенденции в лечении аутоиммунных заболеваний почек, которые включают в себя (1) стремление ограничить экспозицию глюкокортикостероидов, (2) более широкое применение менее агрессивных иммуносупрессивных препаратов и (3) внедрение

мультитаргетных схем терапии [13]. Нет сомнения в том, что глюкокортикостероиды остаются одними из самых эффективных и быстро действующих препаратов, обладающих как иммуносупрессивной, так и высокой противовоспалительной активностью. Немаловажным обстоятельством является и низкая стоимость препаратов этой группы, которая позволяет при необходимости быстро начать лечение в любых ситуациях. Однако хорошо известные нежелательные эффекты длительной глюкокортикостероидной терапии диктуют необходимость разработки стероидосберегающих схем терапии (более низкие стартовые и поддерживающие дозы, быстрое снижение дозы глюкокортикостероидов вплоть до полной их отмены) за счет одновременного назначения различных иммуносупрессивных препаратов. Очевидно и стремление нефрологов к более рациональному применению наиболее агрессивных иммуносупрессивных средств, таких как циклофосфамид, который сегодня в большинстве случаев назначают не внутрь, а внутривенно, что позволяет снизить его суммарную дозу без ущерба эффективности терапии. Кроме того, циклофосфамид часто заменяют другими не менее эффективными, но более безопасными препаратами, такими как микофенолата мофетил или ритуксимаб. Создание новых иммуносупрессивных препаратов, оказывающих селективное действие на различных этапах иммунного ответа, открывает перспективы разработки и внедрения мультитаргетных схем терапии тяжелого гломерулонефрита. Большие надежды в нефрологии связывают с различными блокаторами системы комплемента [14], которые в настоящее время изучаются при многих гломерулярных заболеваниях, в том числе IgA-нефропатии, мембранозной нефропатии, волчаночном и АНЦА-ассоциированном гломерулонефритах и др. [12].

### Снижение протеинурии

Протеинурия при НС не только отражает тяжесть патологического процесса, но и сама по себе, т.е. независимо от этиологии, оказывает повреждающее действие на почечные клубочки, вызывает интерстициальный фиброз и атрофию канальцев, в которых происходит реабсорбция альбумина, и способствует прогрессированию хронической болезни почек (ХБП) [15]. Снижение протеинурии до менее 0,5 г/сут или 1-1,5 г/сут позволяет, соответственно, предотвратить или по крайней мере замедлить прогрессирующее ухудшение функции почек [5]. Кроме того, при НС снижение протеинурии приводит к увеличению сывороточного содержания альбумина, которое сопровождается уменьшением клинических симптомов и метаболических проявлений НС, а также риска тромбозомболических и инфекционных осложнений [5].

При аутоиммунных заболеваниях протеинурия обычно снижается под влиянием иммуносупрессивной терапии, хотя последняя не всегда позволяет достичь полной ремиссии НС и не имеет смысла при нефропатиях другой природы, например, при сахарном диабете

и наследственных заболеваниях с поражением почек. В связи с этим применение лекарственных препаратов, снижающих протеинурию за счет неиммунных механизмов, является одним из важных компонентов лечения пациентов с НС любой этиологии. С этой целью в первую очередь используют ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС), антипротеинурическое и нефропротективное действие которых было доказано более двух десятилетий назад в исследовании REIN [16]. В этом исследовании, в которое включали пациентов с недиабетическими нефропатиями и стойкой протеинурией, в том числе нефротического уровня, применение рамиприла привело к снижению суточной экскреции белка с мочой примерно на 30% в течение первого года и на 50-55% через 2-3 года, в то время как в группе плацебо протеинурия существенно не изменилась. Дозозависимое антипротеинурическое действие продемонстрировано и при изучении других ингибиторов АПФ и блокаторов ангиотензиновых рецепторов [17].

Еще одной группой препаратов, обладающих антипротеинурической и нефропротективной активностью, являются ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT2), которые на протяжении более 10 лет применялись для контроля гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Позднее в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях было показано, что препараты этой группы задерживают прогрессирование ХБП, причем их эффект не зависел от наличия сахарного диабета. В исследование DAPA-SKD, в котором изучалась нефропротективная эффективность дапаглифлозина, были включены более 4300 пациентов с ХБП различной этиологии (примерно у 2/3 имелся сахарный диабет 2 типа), получавших блокаторы РАС в стабильных дозах [18]. Лечение дапаглифлозином 10 мг/сут, которое продолжали в течение около 2 лет, привело к быстрому (уже через 2 недели) снижению альбуминурии в среднем на 29,3% по сравнению с плацебо ( $p < 0,0001$ ). У пациентов с сахарным диабетом 2 типа антипротеинурическое действие препарата было более выраженным, чем у пациентов без сахарного диабета (35,1% и 14,8% по сравнению с плацебо, соответственно). Кроме того, дапаглифлозин снижал риск развития протеинурии нефротического уровня примерно на 60%.

Снижение альбуминурии в среднем на 19% по сравнению с плацебо было выявлено и в исследовании EMPA-KIDNEY, в котором изучалась эффективность эмпаглифлозина более чем у 6600 пациентов с ХБП различной этиологии [19]. Следует отметить, что в обоих исследованиях ингибиторы SGLT2 назначали в дополнение к блокаторам РАС в адекватных дозах, поэтому полученные результаты позволяют судить об эффективности комбинированной терапии препаратами различного механизма действия.

В настоящее время изучаются и другие препараты, которые потенциально обладают нефропротективными свойствами. В международном двойном слепом, рандо-

мизированном исследовании PROTECT сравнивали эффективность спарсентана, одновременно блокирующего эндотелиновые и ангиотензиновые рецепторы (400 мг/сут), и блокатора ангиотензиновых рецепторов ирбесартана (300 мг/сут) у 404 пациентов с IgA-нефропатией [20]. Критерием включения пациентов в это исследование было наличие протеинурии  $\geq 1$  г/сут, сохранявшейся несмотря на лечение блокаторами РАС. Через 36 недель лечение спарсентаном привело к снижению протеинурии на 41% по сравнению с контролем ( $p < 0,0001$ ). По безопасности новый препарат существенно не отличался от ирбесартана. Недавно опубликованные 2-летние результаты исследования PROTECT показали, что спарсентан не только оказывает антипротеинурическое действие, но и замедляет ухудшение функции почек по сравнению с ирбесартаном (разница темпа снижения скорости клубочковой фильтрации [СКФ] составила 1,1 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год в пользу исследуемого препарата;  $p = 0,037$ ) [21]. Частота комбинированной конечной точки, включавшей в себя снижение СКФ на 40%, развитие терминальной хронической почечной недостаточности или смерти от любых причин, в основной группе была ниже, чем в группе сравнения (9% и 13%, соответственно), хотя разница не достигла статистической значимости.

Спарсентан имел преимущества по эффективности перед ирбесартаном и у пациентов с фокальным сегментарным гломерулосклерозом (ФСГС). В рандомизированном клиническом исследовании DUPLEX у 371 пациента с первичным ФСГС частота ремиссии (коэффициент белок/креатинин в моче  $\leq 1,5$  и его снижение более чем на 40% по сравнению с исходным) в группе спарсентана была значительно выше, чем в группе ирбесартана (42,0% и 26,0%, соответственно;  $p = 0,009$ ) [22]. Однако в этом исследовании двойной блокатор эндотелиновых и ангиотензиновых рецепторов не замедлял темпы снижения СКФ по сравнению с ирбесартаном.

Для подавления активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в нефрологии применяют ингибиторы АПФ или антагонисты ангиотензиновых рецепторов, хотя активация минералокортикоидных рецепторов также вносит вклад в прогрессирование ХБП за счет индукции воспаления и фиброза [23,24]. По данным мета-анализа 19 исследований у 1646 пациентов с ХБП, присоединение стероидных блокаторов минералокортикоидных рецепторов к ингибиторам РАС привело к снижению альбуминурии на 38,7%, хотя этот благоприятный эффект нивелировался трехкратным увеличением риска прекращения участия в исследовании из-за гиперкалиемии [25]. Количество пациентов, включенных в мета-анализ, было недостаточным для анализа влияния блокаторов минералокортикоидных рецепторов на риск сердечно-сосудистых или почечных исходов.

Финеренон — это новый нестероидный антагонист минералокортикоидных рецепторов, который в доклинических исследованиях оказывал более выраженное

противовоспалительное и противифибротическое действие, чем стероидные препараты этой группы [26]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у 823 пациентов с диабетической нефропатией, получавших блокаторы РАС, финеренон вызывал дозозависимое снижение коэффициента альбумин/креатинин на 21-38% по сравнению с плацебо [27]. В более крупном плацебо-контролируемом исследовании FIDELIO-DKD у 5734 пациентов с ХБП и сахарным диабетом 2 типа, получавших блокаторы РАС в максимальных переносимых дозах, при лечении финеренон в течение 4 мес также было выявлено снижение коэффициента альбумин/креатинин в моче на 31% по сравнению с плацебо, а достигнутый эффект сохранялся при продолжении терапии (медиана 2,6 лет) [28]. Более того, в этом исследовании лечение финеренон привело к достоверному снижению риска неблагоприятных почечных исходов (почечная недостаточность, снижение сывороточного уровня креатинина на 40% и более или смерть от почечных причин) на 18% ( $p = 0,001$ ) и сердечно-сосудистых исходов на 14% ( $p = 0,03$ ). Хотя частота прекращения терапии финеренон из-за гиперкалиемии была выше, чем в группе плацебо (2,3% и 0,9%, соответственно), она была относительно невысокой, особенно по сравнению с таковой при комбинированной терапии ингибитором АПФ и блокатором ангиотензиновых рецепторов в предыдущих исследованиях. Необходимо подчеркнуть, что нефропротективная эффективность финеренона пока установлена только у пациентов с диабетической болезнью почек.

Альтернативный подход к подавлению неблагоприятных эффектов альдостерона — применение препаратов, селективно ингибирующих альдостеронсинтазу. В плацебо-контролируемом исследовании 2 фазы у 586 пациентов с ХБП лечение таким препаратом (В1 690517) в дополнение к ингибитору РАС и эмпаглитозину вызывало дозозависимое снижение альбуминурии [29]. Частота гиперкалиемии при приеме ингибитора альдостеронсинтазы в различных дозах была выше (10-18%), чем в группе плацебо (6%), однако повышение сывороточного уровня калия в большинстве случаев (86%) не потребовало вмешательства.

### Лечение гипоальбуминемии

Гипоальбуминурия не только является одним из критериев диагностики НС, но и вносит вклад в развитие отеков, дислипидемии и гиперкоагуляции, характерных для этого состояния. В прошлом для коррекции гипоальбуминемии у пациентов с НС применяли внутривенные инфузии альбумина, однако сегодня от этой практики рекомендуется по возможности воздерживаться [15]. Внутривенное введение альбумина может привести к преходящему повышению его сывороточного содержания, однако вводимый альбумин быстро выводится с мочой и вызывает дополнительное повреждение почечных клубочков и канальцев. При гиперволемии инфузии альбумина могут провоцировать развитие

отека легких.

По мнению экспертов KDIGO, внутривенное введение альбумина возможно у пациентов с гипоальбуминемией (<20 г/л), резистентных к диуретикам (отсутствие ответа на внутривенный диуретик в максимальной дозе или комбинированную диуретическую терапию) [5]. Раствор альбумина в дозе 25-50 г может быть введен за 30-60 минут до внутривенного введения петлевого диуретика или одновременно с ним. Тем не менее, данных, подтверждающих эффективность такого подхода, мало. По данным мета-анализа 13 небольших проспективных исследований в целом у 422 пациентов, одновременное введение альбумина и фуросемида привело к увеличению диуреза в среднем на 31,5 мл/ч по сравнению с таковым при применении одного фуросемида [30]. Диуретический эффект фуросемида с альбумином был более выраженным у пациентов с сывороточным содержанием альбумина менее 25 г/л, а также при введении более высоких доз альбумина (>30 г). В то же время авторы другого мета-анализа пришли к выводу о том, что имеющиеся данные недостаточны для того, чтобы сделать какие-то выводы об эффективности альбумина в лечении нефротических отеков [31]. В этот мета-анализ были включены всего 4 рандомизированных исследования, в которых приняли участие 75 пациентов.

### Лечение отеков

При НС жидкость обычно накапливается в интерстициальных пространствах, хотя в тяжелых случаях возможно развитие анасарки в сочетании с накоплением жидкости в плевральной и брюшной полостях. Выраженные отеки нижних конечностей могут сопровождаться затруднением при ходьбе, а также вызывают нарушение кровотока и повышение риска изъязвления и инфекции кожи и венозного тромбоза. Первоначально непосредственной причиной отеков при НС считали перемещение жидкости из сосудов в интерстициальное пространство вследствие снижения онкотического давления плазмы на фоне гипоальбуминемии (гиповолемические отеки). Гиповолемия и снижение почечного кровотока вызывают активацию симпатической нервной системы и РАС, повышение сопротивления афферентных и эфферентных артериол и задержку хлорида натрия. Однако экспериментальные данные свидетельствуют о том, что снижение онкотического давления в сосудистом русле сопровождается параллельным снижением онкотического давления в интерстициальном пространстве, что препятствует выходу жидкости из сосудов [32]. У части пациентов с НС объем циркулирующей жидкости не снижен или повышен, т.е. при этом состоянии могут наблюдаться как гиповолемические, так и гиперволемические отеки. Развитие гиперволемических отеков объясняют активацией эпителиальных натриевых каналов в дистальных канальцах и собирательных трубочках (возможно, под действием протеаз, выделяющихся с мочой), задержкой хлорида натрия и увеличением проницаемости почеч-

ных капилляров. К возможным механизмам нефротических отеков относят также резистентность канальцев к предсердному натрийуретическому пептиду и сужение артериол при активации симпатической нервной системы [33]. Полагают, что именно перечисленные выше механизмы, а не гипоальбуминемия имеют ведущее значение в развитии отеков при НС независимо от объема циркулирующей жидкости [15].

Основа лечения отеков при НС – применение петлевых диуретиков в сочетании с ограничением потребления натрия (до 1,5-2 г/сут) [5]. При небольших периорбитальных отеках и отеках стоп назначение диуретиков не требуется. Следует также учитывать, что при стероидчувствительном НС глюкокортикостероиды могут вызвать усиление диуреза через 7–10 дней от начала лечения. Пациентам с выраженными нефротическими отеками обычно требуются высокие дозы петлевых диуретиков (до 250-500 мг фуросемида) в связи с увеличением объема распределения лекарственных средств на фоне гипоальбуминемии или связывания препарата с фильтрующимся альбумином. Учитывая короткий период полувыведения, фуросемид обычно назначают два раза в день [34]. При тяжелом НС возможно нарушение всасывания диуретиков в результате отека стенки кишечника, поэтому повысить диуретический эффект фуросемида в части случаев удается путем внутривенного его введения, в том числе непрерывной инфузии. Для преодоления резистентности к петлевым диуретикам возможно их сочетание с тиазидами с целью блокады реабсорбции натрия в различных частях нефрона. Тиазидный диуретик целесообразно назначать за 2-5 ч до приема фуросемида [5]. Для усиления диуреза и профилактики гипокалиемии могут быть также использованы калийсберегающие диуретики, такие как спиронолактон или амилорид. При резистентных отеках, особенно при наличии острого почечного повреждения, могут потребоваться ультрафильтрация и/или гемодиализ.

У пациентов с гиповолемией (тахикардия, низкое АД, признаки дегидратации, повышенный уровень азота в крови, не соответствующий уровню креатинина, выраженная гипоальбуминемия) введение диуретиков может вызвать усугубление дефицита объема крови и развитие нефротического (гиповолемического) криза – угрожающего жизни состояния, проявляющегося артериальной гипотонией и болезненной мигрирующей эритемой [35]. Возникновение последней, а также болей в животе, связывают с локальной кожной гиперпродукцией кининов. Единственный эффективный метод лечения нефротического криза – трансфузии плазмы крови.

Рекомендации KDIGO по лечению отеков у пациентов с НС обобщены в табл. 1 [5].

### Тромбозмоболоческие осложнения

Тромбозы и тромбозмболии относятся к ведущим осложнениям НС и могут быть первым проявлением заболевания почек. У взрослых пациентов их частота



**ТАБЛИЦА 1. Рекомендации KDIGO по лечению отеков у пациентов с НС**

Рекомендация	Комментарий
В качестве препаратов первой линии применяют петлевые диуретики	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Лучше назначать два раза в день; однократный прием суточной дозы возможен при снижении СКФ</li> <li>• Дозу увеличивают до тех пор, пока не будет достигнут адекватный диурез, или до максимального эффективного уровня</li> <li>• При недостаточной эффективности фуросемида можно назначить длительно действующий диуретик, такой как буметамид или торасемид</li> </ul>
Ограничить потребление соли с пищей	<ul style="list-style-type: none"> <li>• До &lt;2 г/сут (&lt;90 ммоль/сут)</li> </ul>
Сочетать петлевой диуретик с диуретиками другого механизма действия при резистентных отеках	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Все тиазидные диуретики в высоких дозах одинаково эффективны</li> <li>• Тиазиды в сочетании с петлевым диуретиком (внутри или внутривенно) подавляют реабсорбцию натрия в дистальных канальцах и увеличивают диурез</li> <li>• Амилорид или спиронолактон могут улучшить диуретический эффект и предупреждают гипокалиемию, вызванную петлевыми или тиазидными диуретиками</li> <li>• Ацетазоламид может быть использован при метаболическом ацидозе</li> </ul>
Контролировать нежелательные эффекты диуретиков	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гипонатриемия при лечении тиазидами</li> <li>• Гипокалиемия при лечении тиазидами и петлевыми диуретиками</li> <li>• Снижение СКФ</li> <li>• Уменьшение объема циркулирующей жидкости, особенно у детей и пожилых людей</li> <li>• Гиперкалиемия при лечении спиронолактоном и эплереноном, особенно в сочетании с ингибиторами РАС</li> </ul>
Лечение пациентов, резистентных к диуретикам	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Амилорид</li> <li>• Ацетазоламид</li> <li>• Внутривенное введение петлевых диуретиков (болюс или инфузия), в том числе в комбинации с альбумином</li> <li>• Ультрафильтрация</li> <li>• Гемодиализ</li> </ul>

составляет в среднем 25% [36], хотя в клинических исследованиях она варьировалась в широких пределах – от 2 до 37% [37,38]. Высокая вариабельность частоты тромботических осложнений может отражать различия морфологических вариантов поражения почек, возраста пациентов (у взрослых она значительно выше, чем у детей), длительности наблюдения и методов диагностики тромбоза. Так, тромбоз глубоких вен может не сопровождаться какими-либо клиническими симптомами, поэтому его частота будет заниженной, если протокол клинического исследования не предполагает проведение скрининговых исследований у всех пациентов с НС. При НС чаще всего развиваются венозные тромбозы (ВТЭО), в том числе тромбоз глубоких и поверхностных вен, тромбоз почечных вен и тромбоз легочной артерии [39], хотя результаты клинических исследований свидетельствуют и об увеличении риска артериальных тромбозов [37]. S. Vestergaard и соавт. в крупном исследовании у 3967 пациентов с впервые развившимся НС в течение первого года выявили повышение риска артериальных и венозных тромбозов в 3,11 и 7,11 раза, соответственно, по сравнению с таковым в общей популяции [40]. Высокий риск не только венозных, но и артериальных тромбозов осложненных у пациентов с НС, особенно в течение первых 6 мес после его развития, отмечен и в некоторых других исследованиях [41].

Механизмы повышенного тромбообразования при НС сложные и остаются до конца неизученными [36,37,42]. Полагают, что повышение проницаемости почеч-

ного фильтра для различных эндогенных веществ, не фильтрующихся через клубочковую мембрану в нормальных физиологических условиях, приводит к потере с мочой естественных антикоагулянтов, таких как анти-тромбин III и протеины С и S. В свою очередь, альбуминурия и гипоальбуминемия вызывают усиление печеночного синтеза фибриногена и других белков, обладающих прокоагулянтной активностью. Наряду с гиперкоагуляцией при НС снижается и фибринолитическая активность крови вследствие потери с мочой плазмина и повышения активности ингибитора активатора плазминогена I-го типа. Нарушения коагуляции крови играют ключевую роль в развитии ВТЭО, в то время как в патогенезе артериальных тромбозов большее значение имеет гиперреактивность тромбоцитов, которая также наблюдается при НС вследствие гипоальбуминемии, гиперфибриногемии и гиперхолестеринемии [42]. Альбумин ингибирует агрегацию тромбоцитов, связываясь с арахидоновой кислотой и блокируя ее превращение в тромбоксан A<sub>2</sub>. Соответственно, гипоальбуминемия сопровождается повышением содержания тромбоксана A<sub>2</sub>, стимулирующего образование и активацию тромбоцитов. Кроме того, снижение сывороточного уровня альбумина стимулирует компенсаторный синтез в печени фибриногена и фактора Виллебранда, которые усиливают реактивность тромбоцитов. Гиперлипидемия также является одним из факторов, оказывающих влияние на функцию тромбоцитов.

Риск тромбозов осложненных повышен при НС любой этиологии, хотя он зависит и от морфологи-

ческого варианта поражения почек. Самый высокий риск тромбообразования наблюдается при мембранозной нефропатии. По данным ретроспективного исследования, в которое были включены 1313 пациентов с различными морфологическими вариантами первичного гломерулонефрита, у пациентов с мембранозной нефропатией риск ВТЭО (с поправкой на пол, наличие злокачественной опухоли в анамнезе, протеинурию и содержание альбумина в сыворотке) был в 10,8 раза выше, чем у пациентов с IgA-нефропатией [43]. В недавно опубликованных исследованиях было показано, что риск ВТЭО у пациентов с мембранозной нефропатией ассоциируется с наличием антител к PLA2R [44,45], хотя остается неясным, являются ли эти антитела биомаркером повышенного тромбообразования или играют непосредственную роль в развитии тромбоза.

Еще одним независимым предиктором ВТЭО у пациентов с НС является гипоальбуминемия. У пациентов с мембранозной нефропатией риск ВТЭО увеличивался в 3,9 раза при снижении сывороточного содержания альбумина менее 28 г/л и в 5,8 раза при его уровне менее 22 г/л [46]. В ретроспективном американском исследовании более чем у 7000 пациентов с НС риск ВТЭО также увеличивался пропорционально снижению сывороточного уровня альбумина и был повышен даже при небольшой гипоальбуминемии (30,0-39,9 г/л). Риск тромботических осложнений достигал максимума у пациентов с сывороточным содержанием альбумина менее 25 г/л [47]. Именно этот пороговый уровень указан в рекомендациях KDIGO как критерий оценки повышенного риска ВТЭО у пациентов с НС [5].

К дополнительным факторам риска ВТЭО у пациентов с НС относят пожилой возраст, степень протеинурии, тромбоз в анамнезе, тромбофилии, антифосфолипидные антитела, иммобилизацию, ожирение, злокачественные опухоли, беременность, хирургические вмешательства [5,37,38]. Развитием как венозных, так и артериальных тромбозов может способствовать лечение глюкокортикостероидами, которые часто применяют у пациентов с НС.

Методы лечения ВТЭО у пациентов с НС в целом соответствуют таковым у пациентов без заболевания почек. Антикоагулянтную терапию целесообразно начинать с низкомолекулярных гепаринов, которые имеют преимущества перед нефракционированным гепарином по фармакокинетике, эффективности и безопасности. После достижения терапевтического эффекта пациента можно перевести на непрямые антикоагулянты, прежде всего варфарин, однако необходимо учитывать риск избыточной гипокоагуляции и развития геморрагических осложнений при выраженной гипоальбуминемии. В связи с этим назначать варфарин лучше уже после того, как содержание альбумина в сыворотке повысится более 25 г/л [36]. Оптимальная длительность антикоагулянтной терапии у пациентов с НС не установлена. При отсутствии других показаний ее необходимо продолжать в течение по крайней мере 6 мес после купирования НС [36].

Показания к профилактической терапии антикоагулянтами у пациентов с НС четко не определены в связи с отсутствием соответствующих контролируемых клинических исследований. F. De Pascali и соавт. провели систематизированный обзор клинических исследований, в которых изучались эффективность и безопасность профилактической антикоагулянтной терапии у пациентов с первичным НС [48]. Авторы включили в мета-анализ всего 5 небольших исследований (в целом 414 пациентов), которые отличались по дизайну, длительности наблюдения (от 3 недель до 5 лет) и схемам антикоагуляции. Все исследования были нерандомизированными, а контрольная группа имела только в двух из них. В среднем частота тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и тромбоза глубоких вен на фоне антикоагулянтной терапии составила 1,8% и 0,9%, соответственно, а частота больших кровотечений – 2,3%. В двух контролируемых исследованиях было выявлено недостоверное снижение риска ТЭЛА и увеличение риска кровотечений на фоне профилактики антикоагулянтами. Авторы провели также мета-анализ 14 исследований, в которых оценивали частоту ВТЭО у пациентов с НС, не получавших антикоагулянты. В среднем она составила 10,6%, т.е. была в несколько раз выше, чем у пациентов, которым проводили профилактику антикоагулянтами. Несмотря на очевидные ограничения имеющейся базы данных, был сделан вывод, что профилактическая антикоагуляция у взрослых пациентов с первичным НС позволяет снизить риск ВТЭО, но может сопровождаться кровотечениями.

В рекомендациях KDIGO указано, что профилактика тромбоэмболических осложнений обоснована у пациентов с тяжелым НС, сопровождающимся снижением сывороточного содержания альбумина менее 20-25 г/л в сочетании с массивной протеинурией (более 10 г/сут) или другими факторами риска, такими как ожирение (индекс массы тела более 35 кг/м<sup>2</sup>), наследственные тромбофилии, хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса, длительная иммобилизация или недавно выполненные ортопедические операции или операции на органах брюшной полости [5]. При оценке целесообразности профилактики ВТЭО у пациентов с НС необходимо учитывать риск кровотечений, который обычно рассчитывают с помощью различных шкал, таких как шкала HAS-BLED, предназначенная для пациентов с фибрилляцией предсердий [49]. Однако все подобные инструменты не валидированы у пациентов с НС. Для профилактики ВТЭО эксперты KDIGO предлагают применять варфарин, хотя в клинической практике с этой целью часто используют низкомолекулярные гепарины.

Эффективность и безопасность прямых ингибиторов фактора Ха (ривароксабана и апиксабана) и тромбина (дабигатрана) в лечении и профилактике ВТЭО у пациентов с НС в рандомизированных клинических исследованиях не изучались, а опубликованный опыт их применения ограничивается сериями случаев и небольшими ретроспективными исследованиями [50]. A. Tijani

и соавт. в ретроспективном когортном исследовании сопоставили результаты применения прямых оральных антикоагулянтов и варфарина для профилактики ВТЭО у 44 пациентов с НС [51]. По эффективности эти препараты не отличались, однако суммарная частота больших и клинически значимых небольших кровотечений при применении прямых оральных антикоагулянтов была ниже, чем при лечении варфарином, хотя и недостоверно (8,0% и 26,3%, соответственно;  $p=0,21$ ). Необходимо учитывать, что ингибиторы фактора Ха (в меньшей степени дабигатран) активно связываются с альбумином в крови, поэтому гипоальбуминемия может оказывать существенное влияние на длительность их периода полувыведения [5], что определяет необходимость изучения фармакокинетики препаратов этой группы у пациентов с НС.

В целом приведенные данные свидетельствуют о том, что несмотря на повышенный риск ВТЭО, проблема их профилактики у пациентов с НС остается нерешенной. Очевидна необходимость в достаточно крупных рандомизированных клинических исследованиях с целью уточнения показаний к профилактическому применению антикоагулянтов и выбора оптимальной схемы антикоагуляции у таких больных. Особый интерес вызывает изучение прямых оральных антикоагулянтов, которые у пациентов с фибрилляцией предсердий имели преимущества перед антагонистами витамина К по эффективности и безопасности.

### Дислипидемия

Дислипидемия часто встречается у пациентов с НС и характеризуется повышением сыровоточного содержания холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и очень низкой плотности, триглицеридов, липопротеина (а) и снижением содержания холестерина липопротеинов высокой плотности. Причинами этих изменений считают как вызванное гипоальбуминемией увеличение синтеза липопротеинов в печени, так и потерю с мочой различных веществ, участвующих в регуляции липидного обмена [15]. Нарушения липидного обмена – это установленный фактор риска атеросклероза и связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, гиперхолестеринемия повышает реактивность тромбоцитов, что может способствовать развитию атеротромботических осложнений. Более того, около 50 лет назад J. Moorhead и соавт. высказали предположение о том, что липиды оказывают нефротоксическое действие и могут способствовать прогрессированию ХБП за счет нарастающего гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза [52]. Возможными механизмами липонепротоксичности считают прямое повреждающее действие липидов на подоциты и клетки канальцев и индукцию пролиферации мезангиальных клеток, хотя определенное значение может иметь и прогрессирующий атеросклероз почечных сосудов [53]. Гипотезу о липонепротоксичности подтверждают не только экспериментальные данные, но и результаты клинических исследований. Например,

в исследовании KNOW-CKD у 1886 пациентов с ХБП 1-5 стадии риск комбинированной почечной конечной точки (снижение СКФ по крайней мере на 50% или развитие терминальной хронической почечной недостаточности) в течение в среднем около 5 лет у пациентов с уровнем холестерина ЛНП  $\geq 130$  мг/дл был в два раза выше, чем у пациентов с уровнем холестерина ЛНП  $< 70$  мг/дл (отношение рисков 2,05; 95% доверительный интервал 1,19-3,56) [54].

Купирование НС может привести к нормализации или улучшению показателей липидного обмена, хотя дислипидемия нередко сохраняется, особенно при персистенции или частом рецидивировании НС. Сохранению дислипидемии могут способствовать и некоторые лекарственные препараты, которые часто применяют для лечения НС, прежде всего глюкокортикостероиды и ингибиторы кальцинейрина. Лечение персистирующей дислипидемии у пациентов с НС проводят в соответствии с рекомендациями, разработанными для общей популяции [5]. Особое значение адекватная коррекция дислипидемии имеет при наличии традиционных сердечно-сосудистых факторов риска, таких как пожилой возраст, артериальная гипертензия, ожирение и т.п. При этом необходимо учитывать, что альбуминурия и снижение СКФ также ассоциируются с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом.

Препаратами выбора в лечении дислипидемии у пациентов с НС, как и в общей популяции, являются статины [5]. Хотя эффективность гиполипидемической терапии в профилактике сердечно-сосудистых исходов в рандомизированных контролируемых исследованиях у больных с НС специально не изучалась, тем не менее, польза ее у пациентов с ХБП не вызывает сомнения [55]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании SHARP, в которое были включены 9270 пациентов с ХБП (3023 из них находились на лечении гемодиализом), лечение симвастатином и эзетимибом в течение в среднем 4,9 лет привело к снижению содержания холестерина липопротеинов низкой плотности в среднем на 0,85 ммоль/л и риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов (инфаркт миокарда, смерть от коронарных причин, негеморрагический инсульт или вмешательство на коронарных артериях) на 17% по сравнению с плацебо ( $p=0,0021$ ) [56].

В то же время возможное благоприятное влияние статинов на течение ХБП остается недоказанным. В исследовании SHARP у 6245 пациентов с ХБП, которым исходно не требовалась заместительная почечная терапия, лечение симвастатином и эзетимибом не привело к снижению частоты развития терминальной хронической почечной недостаточности [57]. Эффективность статинов в профилактике почечных исходов не была подтверждена и при мета-анализе 57 исследований более чем у 143000 пациентов, хотя авторы отметили достоверное замедление ежегодного темпа снижения СКФ и снижение альбуминурии при лечении

гиполипидемическими препаратами [58]. Кроме того, у пациентов с ХБП, получавших статины, было выявлено снижение риска сердечно-сосудистых исходов на 31% ( $p < 0,001$ ). При назначении статинов следует учитывать возможность их взаимодействия с другими лекарственными препаратами, в частности ингибиторами кальцинейрина, которые вызывают увеличение риска развития миалгий/миозита.

При недостаточной эффективности статинов их применяют в комбинации с другими гиполипидемическими препаратами, прежде всего эзетимибом, ингибирующим всасывание холестерина в кишечнике, а также ингибиторами пропротеин конвертазы субтилизина/кексина типа 9 (PCSK9) – эволокумабом и алиркумабом или ингибитором синтеза PCSK9 с помощью малых интерферирующих РНК – инклизиромом. Опыт применения препаратов последних двух групп у пациентов с НС ограничен. Е. Jatem и соавт. применяли ингибиторы PCSK9 у 12 пациентов с НС, рефрактерным к иммуносупрессивной терапии [59]. Уровень холестерина ЛНП через 4 недели снизился в среднем на 36,8% и оставался стабильным при продолжении терапии. Серьезных нежелательных эффектов зарегистрировано не было.

### Инфекции

Инфекции нередко осложняют течение НС, особенно у детей [60]. Тяжелые инфекции повышают риск прогрессирования ХБП и развития терминальной хронической почечной недостаточности [61] и являются одной из ведущих причин смертности пациентов с НС [62]. Необходимо также учитывать, что некоторые вирусы, прежде всего гепатита В и С и иммунодефицита человека, и реже бактерии и другие микроорганизмы могут быть непосредственной причиной заболевания клубочков, в частности мембранопролиферативного гломерулонефрита или мембранозной нефропатии [1]. Причинами повышенной восприимчивости к инфекциям у пациентов с НС может быть потеря с мочой иммуноглобулинов и факторов системы комплемента, однако большее значение имеет терапия глюкокортикостероидами, особенно в сочетании с циклофосфамидом и другими иммуносупрессивными препаратами [15]. Иммуносупрессивная терапия может также привести к реактивации латентных инфекций, в том числе вирусного гепатита или туберкулеза, поэтому всем пациентам с НС необходимо проводить скрининг с целью исключения латентного туберкулеза, сифилиса и инфекций, вызванных вирусами гепатита В и С и иммунодефицита человека [5]. При наличии указанных инфекций показана соответствующая терапия, которая может быть начата до назначения иммуносупрессивных препаратов или одновременно с ними с учетом клинических показаний.

Специальных рекомендаций по лечению инфекционных осложнений у пациентов с НС не существует. Очевидно, что для профилактики неблагоприятных исходов антимикробную терапию следует начинать как

можно раньше и подбирать с учетом локализации инфекции, ее тяжести и вероятного или установленного возбудителя. Методы профилактики инфекций у пациентов с НС рассматриваются в рекомендациях KDIGO по лечению гломерулярных заболеваний [5]. Ориентиром могут также служить рекомендации EULAR по скринингу и профилактике хронических и оппортунистических инфекций у взрослых пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями, которые являются одной из основных причин НС и предполагают длительную терапию иммуносупрессивными препаратами [63].

Несмотря на повышенный риск бактериальных инфекций, в том числе оппортунистических, проводить антимикробную профилактику всем пациентам с НС нецелесообразно. У пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом, получающих ритуксимаб, циклофосфамид и/или глюкокортикостероиды в высоких дозах ( $\geq 30$  мг/сут в пересчете на преднизолон), стандартной практикой является профилактика пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii*, и других инфекций триметопримом/сульфаметоксазолом (960 мг через день или 480 мг ежедневно) [64]. По мнению экспертов EULAR, антимикробную профилактику целесообразно продолжать во время иммуносупрессивной терапии и в течение 3 мес после приема последней дозы циклофосфамида или 6 мес после восстановления В-клеток при применении ритуксимаба. Если пациент получает глюкокортикостероиды в сочетании с другими иммуносупрессивными препаратами, то триметоприм/сульфаметоксазол может быть отменен после снижения дозы преднизолона до 15 мг/сут, хотя антимикробная профилактика может быть продолжена при наличии других факторов риска инфекций, таких как заболевание легких или гипогаммаглобулинемия. К факторам риска пневмоцистной инфекции относят также персистирующую лимфопению и пожилой возраст [63]. В рекомендациях KDIGO указано, что следует рассмотреть возможность антимикробной профилактики триметопримом/сульфаметоксазолом у пациентов с гломерулонефритом, получающих преднизолон в высоких дозах или другие иммуносупрессивные препараты (циклофосфамид, ритуксимаб), однако более детально эта рекомендация не рассматривается [5].

У взрослых и детей с НС повышен риск развития инвазивных пневмококковых инфекций, поэтому им и их близким родственникам показана иммунизация пневмококковыми вакцинами, а также ежегодная вакцинация против гриппа [5]. Лечение ритуксимабом сопровождается повышенным риском развития и тяжелого течения COVID-19, для профилактики которого возможна пассивная иммунизация длительно действующими моноклональными антителами, нейтрализующими коронавирус.

### Заключение

НС – частое проявление гломерулярных заболеваний различной этиологии, которое может быть причиной

серьезных осложнений. Ключевое значение для успешного купирования НС имеет установление его причины. Важную роль в развитии НС играют аутоиммунные заболевания (механизмы), поэтому основой лечения в большинстве случаев являются глюкокортикостероиды и различные иммуносупрессивные препараты. Однако причиной НС могут быть и заболевания другой природы, в том числе различные формы амилоидоза, диабетическая и наследственные нефропатии, при которых иммуносупрессивная терапия неэффективна. При отсутствии противопоказаний всем пациентам с НС (за некоторыми исключениями, такими как анти-PLA2R-позитивная мембранозная нефропатия) следует проводить биопсию почек, которая необходима для определения варианта поражения почек и выбора оптимальной схемы иммуносупрессивной терапии при аутоиммунном его происхождении. Независимо от этиологии НС важное значение имеет лечение его проявлений, прежде всего отеков, а также лечение и профилактика возможных осложнений, в частности тромбоэмболических.

**Конфликт интересов:** нет.

- Моисеев С.В., Бобкова И.Н., Чеботарева Н.В., Буланов Н.М. Нефротический синдром: причины и дифференциальный диагноз (часть 1). *Клин фармакол тер* 2023;32(4):5-15 [Moiseev S, Bobkova I, Chebotareva N, Bulanov N. Nephrotic syndrome: ethiological factors and differential diagnosis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(4):5-15 (In Russ.)].
- Carter SA, Lightstone L, Cattran D, et al; SONG-GD Workshop Investigators. A core outcome set for trials in glomerular disease: A report of the Standardized Outcomes in Nephrology-Glomerular Disease (SONG-GD) Stakeholder Workshops. *Clin J Am Soc Nephrol* 2022;17(1):53-64.
- Heerspink HJL, Greene T, Tighiouart H, et al; Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Change in albuminuria as a surrogate endpoint for progression of kidney disease: a meta-analysis of treatment effects in randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7(2):128-39.
- Levey AS, Gansevoort RT, Coresh J, et al. Change in albuminuria and GFR as end points for clinical trials in early stages of CKD: A Scientific Workshop Sponsored by the National Kidney Foundation in Collaboration With the US Food and Drug Administration and European Medicines Agency. *Am J Kidney Dis* 2020;75(1):84-104.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 2021;100(4S):S1-S276.
- Vivarelli M, Gibson K, Sinha A, Boyer O. Childhood nephrotic syndrome. *Lancet* 2023;402(10404):809-24.
- Моисеев С.В., Чеботарева Н.В., Буланов Н.М., Шилов Е.М. Редкие (орфанные) наследственные заболевания с поражением почек: подходы к диагностике и лечению. *Клин фармакол тер* 2023;32(3):6-18 [Moiseev S, Chebotareva N, Bulanov N, Shilov E. Rare inherited diseases with kidney involvement: approaches to diagnosis and treatment. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(3):6-18 (In Russ.)].
- Anders HJ, Loutan J, Bruchfeld A, et al. The management of lupus nephritis as proposed by EULAR/ERA 2019 versus KDIGO 2021. *Nephrol Dial Transplant* 2023;38(3):551-61.
- Бобкова И.Н., Моисеев С.В., Лысенко Л.В., Камышова Е.С. Волчаночный нефрит в XXI веке. *Терапевтический архив* 2022;94(6):713-7 [Bobkova IN, Moiseev SV, Lysenko LV, Kamysheva ES. Lupus nephritis in the XXI century. *Terapevticheskii Arkhiv* 2022;94(6):713-7 (In Russ.)].
- Di Paolo S, Fiorentino M, De Nicola L, et al. Indications for renal biopsy in patients with diabetes. Joint position statement of the Italian Society of Nephrology and the Italian Diabetes Society. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2020;30(12):2123-32.
- Ponticelli C. Primary membranous nephropathy: an endless story. *J Nephrol* 2023;36(2):563-74.
- Буланов Н.М., Моисеев С.В. Современные тенденции в диагностике и лечении иммуновоспалительных заболеваний почек: трансляция фундаментальных открытий в клиническую практику. *Терапевтический архив* 2023;95(12):1075-82 [Bulanov NM, Moiseev SV. State-of-the-art trends in the treatment of immune-mediated inflammatory kidney diseases: Translation of the fundamental science into clinical practice. *Terapevticheskii Arkhiv* 2023;95(12):1075-82 (In Russ.)].
- Буланов Н.М., Бобкова И.Н., Моисеев С.В. Современная парадигма применения глюкокортикостероидов для лечения иммуновоспалительных заболеваний почек. *Терапевтический архив* 2023;95(6):451-6 [Bulanov NM, Bobkova IN, Moiseev SV. State-of-the-art paradigm of corticosteroid therapy for immune-

- mediated inflammatory kidney diseases. *Terapevticheskii Arkhiv* 2023;95(6):451-6 (In Russ.)].
- Fakhouri F, Schwotzer N, Golshayan D, FrOmeaux-Bacchi V. The rational use of complement inhibitors in kidney diseases. *Kidney Int Rep* 2022;7(6):1165-78.
- Ponticelli C, Moroni G. Nephrotic syndrome: pathophysiology and consequences. *J Nephrol* 2023 Jul 19. doi: 10.1007/s40620-023-01697-7.
- The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997;349(9069):1857-63.
- Ye H, Huo Z, Ye P, et al. Comparative proteinuria management of different angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for normotensive patients with CKD: a Bayesian network meta-analysis. *Peer J* 2020; 8:e8575.
- Jongs N, Greene T, Chertow GM, et al. Effect of dapagliflozin on urinary albumin excretion in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9(11):755-66.
- The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2023;388(2):117-27.
- Heerspink HJL, Radhakrishnan J, Alpers CE, et al; PROTECT Investigators. Sparsentan in patients with IgA nephropathy: a prespecified interim analysis from a randomised, double-blind, active-controlled clinical trial. *Lancet* 2023;401(10388):1584-94.
- Rovin BH, Barratt J, Heerspink HJL, et al; DUPRO steering committee and PROTECT Investigators. Efficacy and safety of sparsentan versus irbesartan in patients with IgA nephropathy (PROTECT): 2-year results from a randomised, active-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023;402:2077-90.
- Rheault MN, Alpers CE, Barratt J, et al; DUPRO Steering Committee and DUPLEX Investigators. Sparsentan versus irbesartan in focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 2023;389(26):2436-45.
- Barrera-Chimal J, Gierd S, Jaisser F. Mineralocorticoid receptor antagonists and kidney diseases: pathophysiological basis. *Kidney Int* 2019;96(2):302-319.
- Бобкова И.Н. Роль гиперактивации минералокортикоидных рецепторов в развитии кардиоренальных осложнений у пациентов с сахарным диабетом, перспективы применения селективных нестероидных антагонистов минералокортикоидных рецепторов. *Терапевтический архив* 2023;95(9):796-801 [Bobkova IN. The role of mineralocorticoid receptors hyperactivation in the development of cardiorenal complications in patients with diabetes mellitus, perspective of the selective nonsteroidal mineralocorticoid receptors antagonist's treatment: A review. *Terapevticheskii Arkhiv* 2023;95(9):796-801 (In Russ.)].
- Currie G, Taylor AH, Fujita T, et al. Effect of mineralocorticoid receptor antagonists on proteinuria and progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* 2016;17(1):127.
- Grune J, Beyhoff N, Smeir E, et al. Selective mineralocorticoid receptor cofactor modulation as molecular basis for finerenone's antifibrotic activity. *Hypertension* 2018;71:599-608.
- Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, et al. Effect of finerenone on albuminuria in patients with diabetic nephropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314(9):884-94.
- Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020;383:2219-222.
- Tuttle KR, Hauske SJ, Canziani ME, et al; ASi in CKD group. Efficacy and safety of aldosterone synthase inhibition with and without empagliflozin for chronic kidney disease: a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2024;403:379-90.
- Lee TH, Kuo G, Chang CH, et al. Diuretic effect of co-administration of furosemide and albumin in comparison to furosemide therapy alone: An updated systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2021;16(12):e0260312.
- Hedin E, Bijelic V, Barrowman N, Geier P. Furosemide and albumin for the treatment of nephrotic edema: a systematic review. *Pediatr Nephrol* 2022;37(8): 1747-57.
- Bockenbauer D. Over- or underfill: not all nephrotic states are created equal. *Pediatr Nephrol* 2013;28(8):1153-6.
- Siddall EC, Radhakrishnan J. The pathophysiology of edema formation in the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2012;82(6):635-42.
- Novak JE, Ellison DH. Diuretics in states of volume overload: Core Curriculum 2022. *Am J Kidney Dis* 2022;80(2):264-76.
- Козловская Л.В., Бобкова И.Н., Чеботарева Н.В. и др. Нефротический криз – неотложное состояние у больных с нефротическим синдромом. *Терапевтический архив* 2012;84(6):68-73 [Kozlovskaya LV, Bobkova IN, Chebotareva NV, et al. Nephrotic crisis – a urgent condition in patients with nephrotic syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv* 2012;84(6):68-73 (In Russ.)].
- Боброва Л.А., Козловская Н.Л. Тромбоэмболические осложнения нефротического синдрома. *Терапевтический архив* 2020;92(6):105-16 [Bobrova LA, Kozlovskaya NL. Thromboembolic complications in nephrotic syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv* 2020;92(6):105-16 (In Russ.)].
- Parker K, Rago O, Hamilton P, Thachil J, Kanigicherla D. Thromboembolism in nephrotic syndrome: controversies and uncertainties. *Res Pract Thromb Haemost* 2023;7(6):102162.
- Lin R, McDonald G, Jolly T, et al. A systematic review of prophylactic anticoagulation in nephrotic syndrome. *Kidney Int Rep* 2019;5(4):435-47.
- Shinkawa K, Yoshida S, Seki T, Y et al. Risk factors of venous thromboembolism in patients with nephrotic syndrome: a retrospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2020 Jul 13;35:faa134.
- Vestergaard SV, Birn H, Darvalics B, et al. Risk of arterial thromboembolism, venous thromboembolism, and bleeding in patients with nephrotic syndrome: A population-based cohort study. *Am J Med* 2022;135(5):615-25.
- Mahmoodi BK, ten Kate MK, Waanders F, et al. High absolute risks and predictors of venous and arterial thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome: results from a large retrospective cohort study. *Circulation* 2008;

- 117(2):224-30.
42. Qiu Z, Pang X, Xiang Q, Cui Y. The crosstalk between nephropathy and coagulation disorder: pathogenesis, treatment, and dilemmas. *J Am Soc Nephrol* 2023;34(11):1793-811.
  43. Barbour SJ, Greenwald A, Djurdjev O, et al. Disease-specific risk of venous thromboembolic events is increased in idiopathic glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012;81(2):190-5.
  44. Li J, Wang X, Jiang S, Li W. Serum PLA2R antibody as a predictive biomarker for venous thromboembolism risk in primary membranous nephropathy. *Med Clin (Barc)* 2023;161(10):417-21.
  45. Jeyalan V, Stauss M, Liew Kang S, Ponnusamy A. POS-469 a retrospective analysis of venous thromboembolism incidence amongst patients with membranous nephropathy: a single centre experience. Is anti-PLA2R an accessory or an accomplice? *Kidney Int Rep* 2022;7:S209.
  46. Lionaki S, Derebail VK, Hogan SL, et al. Venous thromboembolism in patients with membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:43-51.
  47. Gyamlani G, Molnar MZ, Lu JL, et al. Association of serum albumin level and venous thromboembolic events in a large cohort of patients with nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32(1):157-64.
  48. De Pascali F, Brunini F, Rombolli G, Squizzato A. Efficacy and safety of prophylactic anticoagulation in patients with primary nephrotic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Intern Med J* 2023 Sep 15. doi: 10.1111/imj.16227.
  49. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:1093-100.
  50. Kelddal S, Hvas AM, Grove EL, Birn H. Safety and effectiveness of direct oral anticoagulants in patients with nephrotic syndrome: a report of 21 cases. *BMC Nephrol* 2022;23(1):305.
  51. Tijani A, Coons EM, Mizuki B, et al. Direct oral anticoagulants versus warfarin for venous thromboembolism prophylaxis in patients with nephrotic syndrome: A retrospective cohort study. *Ann Pharmacother* 2023;57(7):787-94.
  52. Moorhead JF, Chan MK, El-Nahas M, Varghese Z. Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulo-interstitial disease. *Lancet* 1982; 2:1309-11.
  53. Agrawal S, Zaritsky JJ, Fornoni A, Smoyer WE. Dyslipidaemia in nephrotic syndrome: mechanisms and treatment. *Nat Rev Nephrol* 2018;14(1):57-70.
  54. Lee C, Park JT, Chang TI, et al. Low-density lipoprotein cholesterol levels and adverse clinical outcomes in chronic kidney disease: results from the KNOW-CKD. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2022;32:410-9.
  55. Suh SH, Kim SW. Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease: An updated overview. *Diabetes Metab J* 2023;47(5):612-29.
  56. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181-92.
  57. Haynes R, Lewis D, Emberson J, et al. Effects of lowering LDL cholesterol on progression of kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:1825-33.
  58. Su X, Zhang L, Lv J, et al. Effect of statins on kidney disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2016;67:881-92.
  59. Jatem E, Lima J, Montoro B, et al. Efficacy and safety of PCSK9 inhibitors in hypercholesterolemia associated with refractory nephrotic syndrome. *Kidney Int Rep* 2020;6(1):101-9.
  60. Carpenter SL, Goldman J, Sherman AK, et al. Association of infections and venous thromboembolism in hospitalized children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2019;34(2):261-7.
  61. Lin CH, Hung PH, Liu WS, et al. Infections and risk of end-stage renal disease in patients with nephrotic syndrome: a nationwide population-based case-control study. *Ann Transl Med* 2020;8(5):228.
  62. Yamamoto R, Imai E, Maruyama S, et al. Incidence of remission and relapse of proteinuria, end-stage kidney disease, mortality, and major outcomes in primary nephrotic syndrome: the Japan Nephrotic Syndrome Cohort Study (JNSCS). *Clin Exp Nephrol* 2020;24(6):526-40.
  63. Fragoulis GE, Nikiphorou E, Dey M, et al. 2022 EULAR recommendations for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2023;82:742-53.
  64. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis* 2024;83(1):30-47.

## Nephrotic syndrome: treatment and prevention of complications

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

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

Nephrotic syndrome (NS) that frequently occurs in patients with various glomerular disease can cause serious and even life-threatening complications including diuretic-resistant oedema, hypovolemic shock, venous and arterial thromboembolism, and infections. Moreover, high proteinuria and dyslipidemia in patients with NS may contribute to progression of chronic kidney disease. The authors review treatment of NS and prevention of its complications.

**Key words.** *Nephrotic syndrome, chronic kidney disease, treatment.*

**Conflict of interest:** none declared.

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

**To cite:** Moiseev S, Bobkova I, Chebotareva N, Bulanov N. Nephrotic syndrome: treatment and prevention of complications. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2024;33(1):4-14 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2024-1-4-14.

## Язвенная болезнь — кто виноват и что делать?

И.А. Литовский, А.В. Гордиенко, Е.Д. Пятибрат

Кафедра госпитальной терапии, ФГБВОУ ВО “Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова” МО РФ, Санкт-Петербург

### Для корреспонденции:

И.А. Литовский, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, акад. Лебедева, 6.  
zinigor@mail.ru.

Первые успехи в лечении язвенной болезни (ЯБ), достигнутые при использовании антибиотиков в сочетании с блокаторами протонной помпы, способствовали возникновению гипотезы, что *H. pylori* является главной причиной ЯБ. Логичным продолжением данной точки зрения казалось предположение, что добившись эрадикации *H. pylori*, можно ликвидировать ЯБ. Спустя 40 лет после открытия *H. pylori* стало ясно, что эрадикационная терапия сокращает сроки рубцевания язвы, улучшает качество жизни и позволяет добиться более продолжительной ремиссии, однако не дает оснований надеяться на ликвидацию ЯБ. Тем не менее, в новых рекомендациях Маастрихт VI эрадикация *H. pylori* по-прежнему провозглашается главной целью терапии *H. pylori*-ассоциированных заболеваний. Широкое применение антибиотиков в практическом здравоохранении позволило спасти миллионы жизней. В то же время, устойчивость бактерий к существующим антибиотикам вследствие продолжающейся эскалация антибактериальной терапии названа Всемирной организацией здравоохранения одной из главных угроз человечеству в нынешнем веке. С учетом изложенного вопрос об инфекционной концепции патогенеза ЯБ и принципах ее коррекции нуждаются в уточнении.

**Ключевые слова.** *Язвенная болезнь, факторы риска, сосудистый фактор, Helicobacter pylori, эрадикационная терапия.*

В течение последних 40 лет развитие язвенной болезни (ЯБ) рассматривают как результат нарушения равновесия между действием факторов “агрессии”, способствующих язвообразованию, и факторов “защиты”, препятствующих этому процессу в желудке и двенадцатиперстной кишке [1]. Практически без возражений роль ключевого фактора агрессии была присвоена микробу *H. pylori* [2]. Основанием для быстрого и повсеместного признания данной версии

послужил, прежде всего, тот факт, что на фоне использования антибиотиков в комбинации с блокаторами кислотной продукции удалось значительно сократить сроки рубцевания язв с 1,5-2 мес до 2-3 недель. При этом более чем в 90% случаев эпителизация язвы сопровождалась эрадикацией бактерий и продолжительной ремиссией, которая субъективно воспринималась как ликвидация ЯБ. В результате возникла, казавшаяся очень убедительной, версия о том, что, “победив” *H. pylori*, мы ликвидируем и ЯБ — “нет *H. pylori* — нет язвы” [3]. Однако к концу XX столетия в широкомасштабных исследованиях, проводившихся в разных странах мира, было установлено, что на долю ЯБ, не связанной с инфекцией *H. pylori*, приходилось 38% дуоденальных язв и 56% язв желудка [4]. В сообщениях первого десятилетия XXI века отмечалось, что только у 45% пациентов старше 80 лет ЯБ ассоциирована с геликобактерной инфекцией. В возрасте старше 60 лет частота выявления *H. pylori*-негативной язвы достигала 33–73% всех случаев ЯБ [5]. В связи с изложенным в представлении о патогенезе внесено уточнение — “нет *H. pylori* — нет *H. pylori*-ассоциированной ЯБ” [6].

С учетом собственных результатов и данных литературы мы пришли к выводу, что выявляемое в динамике снижение соотношения *H. pylori*-позитивных и *H. pylori*-негативных вариантов ЯБ убедительно свидетельствует о вторичной роли *H. pylori* в патогенезе гастродуоденальных язв. Можно предположить, что будучи одним из ведущих модифицируемых факторов риска, возможно даже основным, микроб, все же не является главным. Важным доказательством вторичной роли *H. pylori* служит эксперимент, выполненный первооткрывателем микроорганизма В. Marshall. Чтобы доказать этиологическую роль *H. pylori* в развитии ЯБ и хронического гастрита, автор произвел опыт

### Для цитирования:

Литовский И.А., Гордиенко А.В., Пятибрат Е.Д. Язвенная болезнь — кто виноват и что делать? Клин фармакол тер 2024;33(1):15-22 [Lithovskiy IA, Gordienko AV, Pyatibrat ED. Peptic ulcer disease — who is to blame and what to do? Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2024;33(1):15-22 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2024-1-15-22.

с самозаражением. Он ввел себе в желудок концентрированную суспензию чистой культуры *H. pylori* ( $10^9$  микробных тел). Через 7 дней у него развилась типичная клиническая картина острого гастрита, которая в короткие сроки исчезла без каких-либо последствий. Известно, что у добровольцев, введших себе в желудок культуру *H. pylori*, также ни разу не удалось воспроизвести ЯБ, а это третий неподтвержденный постулат Коха [7]. С учетом изложенного, вопрос об инфекционной концепции патогенеза ЯБ следует признать спорным.

Чтобы понять, в каком альтернативном направлении можно продолжить поиск решения проблемы патогенеза ЯБ, приведем известный факт, установленный академиком В.Х. Василенко задолго до открытия *H. pylori* — “Язвы заживают при лечении, без лечения и вопреки лечению” [8]. Для подтверждения справедливости данного суждения можно привести общеизвестные факты: наличие наследственной предрасположенности, роль пола пациента, существование спонтанных обострений весной и осенью и ремиссий ЯБ в летние месяцы. Можно предположить, что патогенез ЯБ обусловлен, прежде всего, не внешними модифицируемыми, а внутренними немодифицируемыми причинами. Внешние факторы, к числу которых относится и *H. pylori*, вероятно, играют роль триггера, запускающего и поддерживающего генетически обусловленную программу. К числу основных немодифицируемых факторов риска также относится и возраст человека. Отмечая роль немодифицируемых факторов, мы столкнулись с проблемой поиска ответа на вопрос, в чем заключается принципиальное отличие ЯБ от симптоматических гастродуоденальных язв?

При анализе возраста 167 пациентов (114 мужчин и 53 женщины; язвы двенадцатиперстной кишки у 102 и желудка у 65), в котором впервые была выявлена язва в желудке или двенадцатиперстной кишке, нами установлено, что кривая распределения имеет два четких пика. Первый приходился на возраст 20-30 лет (65 случаев, 55 мужчин и 10 женщин), второй — на возраст 50 лет и старше (102 случая, 59 мужчин и 43 женщины) [9]. Принципиальное отличие двух групп заключалось в том, что язвы у больных первой группы всегда развивались вне связи с другими заболеваниями или воздействием каких-либо химических, физических или психических факторов. У больных же второй группы язвы всегда сочетались с каким-либо острым или обострением хронического заболевания, воздействием химических, физических или психических факторов. Тот факт, что язвы у пациентов первой группы возникали в молодом возрасте и не были связаны с какой-либо сопутствующей патологией, дает основание не только предполагать, но и утверждать, что заболевание имеет наследственно предрасположенный генез. Предрасположенность к язвообразованию, очевидно, может передаваться по наследству, но может иметь и спорадический, ненаследуемый характер. В целом, можно сделать вывод о том, что формирование язвы у пациентов первой группы программируется уже в момент оплодо-

творения яйцеклетки и в значительной степени зависит от пола пациента. В отличие от больных первой группы, в формировании язвы у пациентов второй группы основную роль играли пожилой возраст, сопутствующие заболевания или воздействие каких-то внешних факторов. Таким образом, можно констатировать, что язвы в первой группе являются преимущественно генетически детерминированными, а во второй — “приобретенными”. Полученные результаты дают основание сделать вывод: пациенты первой группы могут считаться страдающими ЯБ, а второй — симптоматическими гастродуоденальными язвами [9].

Подтверждением существования генетической предрасположенности к развитию ЯБ служит тот факт, что от 20% до 70% детей с ЯБ двенадцатиперстной кишки имеют родителей или ближайших родственников, страдающих этим же заболеванием. Установлено также, что ЯБ у близких родственников встречается в 5-10 раз чаще, чем в популяции. Наследственные язвы чаще обостряются и чаще сопровождаются кровотечением. Предрасположенность к дуоденальной язве передается по мужской линии [10]. Эстрогены играют роль мощного защитного фактора, но с наступлением менопаузы их продукция критически падает, в связи с чем соотношение мужчин и женщин с ЯБ снижается с 5,5:1 в молодом возрасте до 1,4:1 в пожилом [9].

О ведущей роли немодифицируемых факторов риска свидетельствует и тот факт, что наличие или отсутствие немодифицируемого фактора кратно увеличивает или, наоборот, снижает риск возникновения заболеваний, в то время как нейтрализация модифицируемых факторов влияет на результат лечения значительно в меньшей степени.

Понять конкретный механизм реализации немодифицируемых факторов риска в развитии гастродуоденальных язв можно лишь с учетом того обстоятельства, что представление о патогенезе должно строго соответствовать морфологическому субстрату обсуждаемого заболевания. Морфологический субстрат гастродуоденальных язв хорошо известен — это локальный дефект слизистой и подслизистой оболочек желудка и/или двенадцатиперстной кишки, иногда язва может перфорировать все слои органа. С учетом данного обстоятельства есть основание считать, что формирование локальной язвы возможно лишь в случае существования локальной ишемии. Ни одна из других известных причин, включая и *H. pylori*, не может претендовать на роль фактора, способного вызвать образование локального язвенного дефекта.

Версия существования локальной ишемии представляется самой очевидной, потому она и возникла в числе одной из первых гипотез. Р. Вирхов (R. Virchow, 1853) считал, что образование язвенного дефекта в желудке или двенадцатиперстной кишке — это местный патологический процесс, обусловленный расстройством кровообращения в их стенке вследствие тромбоза или эмболии (“сосудистая теория Р. Вирхова”). Острый тромбоз и/или эмболия чревной или верхней брыже-



ечной артерии или их ветвей действительно возможны, но при этом развивается не локальная, а обширная ишемия и некроз не одного, а двух и более органов. Таким образом, версия о сосудистом генезе ЯБ была быстро отвергнута и в настоящее время имеет лишь исторический интерес.

В нашем исследовании 82 из 167 пациентов с ЯБ были оперированы по поводу различных осложнений (кровотечения, перфорация, пенетрация или их сочетания), возникших на фоне консервативного лечения. При морфометрическом исследовании сосудов было показано, что в области краев язвы артериолы, венулы и капилляры развиты фактически в той же степени, что и в пределах непораженной слизистой оболочки. При этом в перивенулярном и перикапиллярном пространствах многих сосудов краев язв отмечалась выраженная лимфоплазмоцитарная инфильтрация. Некоторые отдельно располагающиеся очаги имели сходство с лимфоидными фолликулами. В области же дна язв артериолы и венулы практически отсутствовали, а сеть капилляров была в 6-9 раз гуще, чем в пределах интактных тканей. Капилляры в области дна язв были окружены фиброзно-склеротической стромой и имели вид спадающихся продольных трубок, реже были изогнуты в форме спирали или имели вид синусоидов. При этом было выявлено большое число капилляров, лишенных эритроцитов и содержащих одну плазму ("плазматические" капилляры). При осложненном течении в периульцерозных тканях многих язв, прежде всего, в области дна, выявлялись очаги кровоизлияний, иногда довольно обширные, с диффузным пропитыванием оболочек стенки органа форменными элементами крови [9].

Таким образом, результаты исследования подтвердили наличие локальной ишемии в периульцерозной области, которая и определяет локальный характер повреждения слизистой желудка и/или двенадцатиперстной кишки. При этом ишемия, обусловленная физиологической неравномерностью развития сосудов, была дополнительно усилена локальной гипоплазией сосудов мелкого и среднего калибра желудка или двенадцатиперстной кишки врожденного (при язвенной болезни) или приобретенного генеза (преимущественно атеросклеротического — при симптоматических язвах). Результаты исследования позволяют сделать вывод о том, что постоянно существующая ишемия, обусловленная гипоплазией сосудов врожденного или приобретенного генеза, ассоциированной с возрастными инволютивными изменениями, в покое не является критической. Для формирования локального язвенного некроза в желудке или двенадцатиперстной кишке ишемия должна быть дополнительно усилена до определенной пороговой величины. Усилению постоянно существующей стойкой локальной ишемии слизистой оболочки желудка или луковицы двенадцатиперстной кишки способствуют:

- гастродуоденальная дисмоторика различного генеза;
- прямое повреждающее действие экзотоксинов *H. ру-*

*lori* на дегенеративно измененные цитоплазматические мембраны клеток, располагающихся в области ишемии;

- изменение силы электрического и магнитного полей Земли — сезонное, суточное, обусловленное перемещением на большие расстояния с севера на юг, с запада на восток и обратно, степенью солнечной, лунной активности и другими обстоятельствами.

Электромагнитные поля составляют естественную электромагнитную биосферу нашей планеты. Напряженность магнитного поля Земли определяется главным образом ее электрическим и магнитным квазистатическими полями, атмосферным электричеством, радиоизлучением Солнца и галактик. Эти факторы изменчивы, а их колебания зависят от многих причин. Когда проходят атмосферные фронты, изменение давления и электрического поля тесно связаны между собой. Влияние же Солнца на Землю ярко проявляется возмущением магнитного поля Земли. Мощность последнего определяется количеством солнечных пятен и мощностью процессов на нем (вспышки, выброс веществ). В 80% случаев росту геомагнитного индекса соответствует увеличение числа больших [11]. Высокая частота весенне-осенних обострений язвенной болезни отмечается в период пика солнечной активности. С изменением силы электрического и магнитного полей меняется и интенсивность реакций свободнорадикального и перекисного окисления липидов всех типов клеточных мембран, располагающихся в магнитном поле [12]. Таким образом, изменение магнитного поля Земли может оказывать стабилизирующее или дестабилизирующее действие на все типы клеточных мембран в организме. При язвообразовании наиболее значительно повышение интенсивности реакций свободнорадикального и перекисного окисления липидов в тканях желудка и двенадцатиперстной кишки (эпителий слизистой оболочки, эндотелий сосудов, форменные элементы крови в сосудах, гладкая мускулатура стенок сосудов).

Кроме отмеченных, перечень модифицируемых факторов риска, способных усилить локальную ишемию, может включать десятки других причин. В конечном счете, дефицит поступления в зону ишемии энергетических, пластических субстратов, витаминов, антиоксидантов, микроэлементов, гормональный дисбаланс (прежде всего снижение продукции эстрогенов) ведут к выраженному усилению интенсивности реакций свободно-радикального и перекисного окисления липидов клеточных мембран. Следствием этого является нарушение структуры клеточных мембран, активности мембраносвязанных ферментов, нарушение исходного осмотического и онкотического давления в клетках эпителия и эндотелия в зоне ишемии, в конечном счете — гибель клеток с обнажением подэпителиального слоя слизистой оболочки желудка и/или двенадцатиперстной кишки. Сопутствующее локальное нарушение процессов свертывания, фибринолиза, кининогенеза в области ишемии ведет к нарушению реологических

свойств крови, способствуя дополнительному усилению локальной ишемии.

При различных вариантах симптоматических гастродуоденальных язв на первый план могут выходить и иные причины. Однако локальный характер язвенного дефекта служит убедительным доказательством того, что в большинстве случаев именно локальная ишемия играет главную роль в формировании язвенного дефекта в желудке или двенадцатиперстной кишке, остальные же факторы различным образом способствуют лишь ее усилению [9].

В августе 2022 г. опубликованы новые рекомендации Маастрихт VI с очередными изменениями положений эрадикационной терапии *H. pylori* [13]. В новых положениях уже не идет речь о необходимости достижения полной ликвидации *H. pylori*-ассоциированных заболеваний, но эрадикация *H. pylori* по-прежнему провозглашается главной целью терапии ЯБ, хронического гастрита, профилактики возникновения таких заболеваний, как аденокарцинома и MALT-лимфома желудка. При этом, если в предыдущих рекомендациях для достижения эрадикации предусматривалась возможность проведения терапии первой, второй, третьей линии, теперь к ней добавилась рекомендация о возможности терапии четвертой линии [13].

Безальтернативное требование о необходимости обязательного достижения эрадикации, сформулированное 40 лет назад, целиком базируется на консервативной позиции, согласно которой *H. pylori* относится к категории патогенных микробов и является главной причиной возникновения ЯБ. Однако обоснованность данной версии представляется сомнительной, поскольку в ней демонстративно игнорируется тот факт, что уже на протяжении как минимум десятков тысячелетий *H. pylori* сохраняется в организме не менее, чем у половины населения планеты. При этом в абсолютном большинстве случаев инфекция протекает бессимптомно или малосимптомно. С учетом изложенного, микроб может быть отнесен к категории резидентной (постоянно присутствующей в организме) микрофлоры. Это означает, что находиться в организме человека постоянно, не причиняя ему вреда, может лишь та микрофлора, которая не имеет антагонистических отношений с хозяином. Данное обстоятельство дает основания отнести *H. pylori* к категории не более, чем условно-патогенных микробов. В литературе отмечается, что резидентная микробиота у взрослых имеет значительную степень стабильности и стремится к восстановлению после любых дисбиотических нарушений [14]. Поэтому даже после достижения эрадикации, *H. pylori*, вполне ожидаемо, может вновь вернуться к хозяину. Подтверждением справедливости данного вывода служат результаты исследования А.П. Осокиной и соавт. После успешной эрадикации *H. pylori* у 100 пациентов с ЯБ двенадцатиперстной кишки, находившихся под наблюдением в течение 11 лет, повторное инфицирование установлено в 45 случаях, в том числе в течение первых 5 лет в 27 и последующих 6 лет в 18. У 32 пациентов

реинфицирование сопровождалось обострением ЯБ [15]. Приведенные результаты свидетельствуют о том, что если после эрадикации *H. pylori* и формируется какой-то постинфекционный иммунитет, то сохраняется он очень недолго, но главный вывод состоит в том, что роль *H. pylori* в патогенезе ЯБ необоснованно завышена. Это подтверждается и тем, что за прошедшие десятилетия в ряде регионов *H. pylori* при ЯБ и ее обострениях выявляли даже реже, чем в общей популяции [4,5]. Приведенные данные позволяют сделать вывод о том, что не всякий рецидив дуоденальной язвы сочетается с инфицированием *H. pylori*, и не всякое инфицирование ведет к рецидиву заболевания. Эрадикационная терапия, сокращая в большинстве случаев сроки рубцевания язвы и улучшая качество жизни, позволяет добиться более продолжительной ремиссии. Однако она не является гарантированной защитой от рецидива заболевания и, тем более, не дает оснований надеяться на ликвидацию ЯБ. Если эрадикация *H. pylori* не ведет к ликвидации ЯБ, попытка избавиться от микроба становится похожей на войну Дон Кихота с ветряными мельницами. В этой войне пострадать могут сам Дон Кихот или мельницы, в случае же необоснованно агрессивной эрадикации *H. pylori* количество пострадавших будет исчисляться многими миллионами пациентов.

Когда в ранних рекомендациях Маастрихтского консенсуса появилось предложение о возможности и условиях проведения терапии третьей линии, впервые возникло чувство, что мы свернули с большой дороги, вошли в лес и заблудились. В настоящее же время, когда было предложено добиваться эрадикации с помощью терапии четвертой линии, появилось ощущение, что мы по-прежнему находимся в лесу, но идем уже не по твердой земле, а с трудом делаем шаги по зыбкому болоту, где каждый следующий шаг может стать последним. В вероятности подобного сценария убеждают и выводы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Широкое применение антибиотиков в практическом здравоохранении, особенно современных высокоэффективных их представителей, позволило спасти миллионы жизней. В то же время устойчивость бактерий к существующим антибиотикам названа ВОЗ одной из главных угроз человечеству в нынешнем веке [16]. Проблема устойчивости микроорганизмов к противомикробным препаратам, включая антибиотики, сегодня имеет глобальный масштаб и ставит под угрозу столетний прогресс в области здравоохранения. В обзоре, подготовленном по заказу правительства Великобритании, утверждалось, что инфекции, вызванные резистентными микроорганизмами, в 2014 г. стали причиной около 700 000 случаев смерти на планете, а по оценкам экспертов, к 2050 г. этот показатель может увеличиться до 10 миллионов, прежде всего за счет стран Африки и Азии (более 4 миллионов в каждом регионе). Тем не менее, в Европе количество случаев смерти от инфекций, вызванных резистентными возбудителями, может составить почти 400 000 (рис. 1) [17].



**Рис. 1. Показатели прогнозируемой ежегодной смертности, связанной с антимикробной резистентностью, к 2050 г. (O'Neill J. Review on Antimicrobial Resistance, 2014)**

По некоторым прогнозам, уже в ближайшие годы мы можем оказаться практически без эффективных антимикробных препаратов, так как с конца 1980-х гг. в мире не появилось ни одного принципиально нового класса антибиотиков [18]. Резистентные возбудители появились не вчера, но сегодня темпы роста их количества увеличиваются в геометрической прогрессии. Антибиотикорезистентность бактерий делает лекарства, которые мы используем, гораздо менее эффективными. Самостоятельной очень важной проблемой является потребление антибиотиков животными. В США 70% важных с медицинской точки зрения антибиотиков назначают животным, а не людям. Исследования показывают, что существует связь между использованием антибиотиков в сельском хозяйстве и резистентностью к ним микрофлоры человека.

Инфекции, вызванные бактериями, устойчивыми к антибиотикам, являются одной из ведущих причин смерти людей всех возрастов. Прошедшие годы показали, что прогноз роста антимикробной резистентности и связанной с ней смертности пациентов подтверждается. Согласно анализу, опубликованному в журнале *Lancet*, в 2019 году 4,95 млн человек умерли от болезней, в возникновении которых принимали участие бактерии с антимикробной резистентностью. Из них 1,27 млн случаев смерти были прямым результатом устойчивости к противомикробным препаратам, а это означает, что лекарственноустойчивые инфекции унесли жизни большего числа людей, чем ВИЧ/СПИД (864 000 случаев смерти) или малярия (643 000 случаев смерти) [19].

Считаем, что разделение факторов риска на модифицируемые и немодифицируемые позволяет, во-первых, понять главную причину возникновения ЯБ, а, во-вторых, сделать вывод, что если немодифицируемые факторы риска и обусловленные ими заболевания невозможно ликвидировать, то их относительно корректно можно контролировать путем нейтрализации модифицируемых факторов риска. Поскольку эрадикация *H. pylori* позволяет сократить сроки рубцевания язвы, улучшить качество жизни и добиться более продолжительной ремиссии, следует признать, что антиге-

ликобактерная терапия в сочетании с блокаторами протонной помпы будет и дальше сохранять лидирующую роль в лечении ЯБ. Однако с учетом того, что ЯБ невозможно победить, следует понять, к какой цели мы должны стремиться? Эрадикационная терапия является адекватной, когда речь идет об инфекционном заболевании, обусловленном патогенным возбудителем. Но если *H. pylori* относится к категории условно-патогенных микробов, принципы лечения должны существенно отличаться. Причисляя *H. pylori* к категории патогенных микробов, мы должны лечить подобных больных в инфекционных стационарах, в реальной же практике лечением подобных пациентов занимаются не инфекционисты, а гастроэнтерологи.

Если сравнивать различные заболевания, ассоциированные с условно-патогенной флорой, то ЯБ имеет ряд сходных признаков с внебольничной пневмонией (ВП). Во-первых, как и при ЯБ, в возникновении ВП в роли модифицируемых факторов выступает ряд условно-патогенных бактерий. Главным путем инфицирования респираторных отделов легких при ВП является аспирация содержимого ротоглотки. Во-вторых, достоверно установлено, что в полости рта и в желудке обнаруживаются одни и те же штаммы вида *H. pylori* [20]. Таким образом, ротоглотка является резервуаром не только для возбудителей ВП, но и резервуаром, из которого *H. pylori* проникает в желудок. Следует уточнить, что легочные инфекции у молодых людей обычно являются моноинфекцией, а у лиц старше 60 лет вызваны ассоциациями возбудителей, 3/4 которых представлены сочетанием грамположительной и грамотрицательной флоры [21].

По данным А.Г. Чучалина и соавт., 30-50% случаев ВП в Российской Федерации (РФ) вызваны *Streptococcus pneumoniae*, 8-30% – атипичными микроорганизмами (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*), 3-5% – *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumoniae* [22]. Следующим важным элементом сходства ЯБ и ВП является сходная антибиотикочувствительность и антибиотикорезистентность. Для лечения обоих заболеваний используются одни и те же группы антибиотиков – аминопенициллины, макролиды, респираторные фторхинолоны, тетрациклины. В связи с этим, можно предположить, что одинаковые условия существования в ротоглотке сформировали и какое-то культуральное сходство, в том числе антибиотикочувствительность и антибиотикорезистентность. Подобно тому, как при ЯБ возможно возникновение *H. pylori*-негативных язв, при ВП не всегда удается выявить возбудителя инфекции. По данным Л.С. Страчунского и соавт., несмотря на имеющийся современный арсенал методов лабораторной диагностики, у 30-50% больных с легочными инфекциями в РФ не удастся верифицировать этиологию инфекционного процесса [23].

Наличие сходных признаков возникновения заболеваний наталкивает на мысль о существовании определенного сходства и в принципах их лечения. При этом

следует уточнить, что если вопросы лечения гастродуоденальных язв находятся на стадии поиска, проб и ошибок, то принципы лечения ВП к настоящему времени радикально уже не пересматриваются. В рекомендациях по диагностике и лечению ВП указывается, что перед началом антибактериальной терапии врач должен принять меры к установлению этиологического фактора, уточнить аллергологический анамнез, сведения о сопутствующих заболеваниях, применявшихся ранее антибактериальных препаратах и причинах их неэффективности [22]. Однако несмотря на расширение возможностей микробиологической диагностики, примерно у половины госпитализированных пациентов с ВП этиологический диагноз остается неустановленным [24,25]. Поэтому, в большинстве случаев лечение начинают с эмпирической антибактериальной терапии. Всем пациентам с определенным диагнозом ВП рекомендуется назначение антибактериальных препаратов системного действия в как можно более короткие сроки (не позднее 4 ч с момента установления диагноза, 1 ч – при тяжелой внебольничной пневмонии, осложненной септическим шоком).

Принципиальным различием терапии ЯБ и ВП является конечная цель лечения. При ВП конечная цель – достижение клинического выздоровления. В настоящее время дискуссии по поводу принципа минимальной достаточности при использовании антибактериальных препаратов практически завершены. Большинство исследований подтверждает эффективность короткого курса применения антибактериальных средств [26]. В большинстве случаев в результате лечения удается достичь и эрадикации агента, причастного к возникновению пневмонии. Однако при благоприятном течении заболевания подобная задача специально не ставится. Более того, прием антибиотиков прекращается еще до того, как ликвидируются основные клинические проявления и пневмоническая инфильтрация. Продолжительность антибактериальной терапии ВП определяется индивидуально, рекомендуется руководствоваться критериями ее достаточности [27,28]:

- стойкое снижение температуры тела  $<37,2^{\circ}\text{C}$  в течение не менее 48 ч;
- отсутствие интоксикационного синдрома;
- частота дыхания  $<20$  в минуту у пациентов без хронической дыхательной недостаточности;
- отсутствие гнойной мокроты (за исключением пациентов с ее постоянной продукцией);
- количество лейкоцитов в крови  $<10 \times 10^9$  /л, нейтрофилов  $<80\%$ , юных форм  $<6\%$ .

Оптимальная продолжительность применения антибактериальных препаратов системного действия при ВП до настоящего времени не определена и зависит от различных факторов – возраста, сопутствующих заболеваний, наличия осложнений, скорости ответа на стартовую антибактериальную терапию и др. В рандомизированном контролируемом исследовании, в котором оценивали исходы лечения у пациентов с

нетяжелой ВП относительно коротким ( $\leq 7$  дней) и более длительным ( $>7$  дней) курсом антибактериальной терапии, не выявлено существенных различий между группами [29]. В отдельных исследованиях при неосложненной ВП была продемонстрирована эффективность и более коротких курсов антибактериальной терапии [30,31]. При следовании критериям “достаточности” антибактериальной терапии длительность ее в большинстве случаев не превышает 5-7 дней. Продолжение или модификация антибактериальной терапии при ВП в случае соблюдения критериев “достаточности” не рекомендуется. Сохранение отдельных клинических, лабораторных или рентгенологических признаков ВП не является абсолютным показанием к продолжению антибактериальной терапии или ее модификации. В подавляющем большинстве случаев их разрешение происходит самостоятельно или под влиянием симптоматической терапии. Длительно сохраняющийся субфебрилитет не является признаком бактериальной инфекции. Рентгенологические проявления ВП разрешаются медленнее клинических симптомов, поэтому контрольная рентгенография грудной клетки не может служить критерием для определения длительности антибактериальной терапии [27].

Несмотря на существование важных элементов сходства микрофлоры, выявляемой при ВП и ЯБ (наличие общего резервуара поддержания инфекции – ротоглотка; сходные классификационные признаки – условно-патогенная флора; сходный перечень используемых препаратов), подходы к лечению сравниваемых заболеваний имеют принципиальные различия. Подходы, которые расцениваются как “золотой стандарт” при терапии *H. pylori*-ассоциированных гастродуоденальных язв (эрадикация *H. pylori*), при лечении ВП считаются ошибочными. Завершение антибактериальной терапии при ВП считается допустимым через 5-7 дней при достижении критериев “достаточности”, в то время как ликвидация рентгенологических проявления пневмонии может затянуться на 1-1,5 месяца. С наступлением клинического выздоровления пациента с ВП дальнейшая судьба инфекционного агента не анализируется. Это связано с тем, что, во-первых, идентифицировать возбудителя не всегда возможно даже до начала лечения, во-вторых, условно-патогенный возбудитель через какое-то время все равно может вернуться к хозяину и будет поддерживать цикл своего развития неопределенно долго, возможно всю жизнь, без ущерба для макроорганизма. При язвах же желудка и двенадцатиперстной кишки эрадикационная терапия второй, третьей, а теперь и четвертой линий проводится не в зависимости от того, зарубцевалась язва или нет, а от того, продолжает выявляться *H. pylori* или нет. Не вдаваясь в подробности, отметим, что лечение других заболеваний, ассоциированных с условно-патогенной флорой (инфекции желчевыводящих, мочевыводящих путей и др.), проводится по принципам, сходным с таковыми при лечении ВП. При этом вопрос о достижении эрадикации не является главным, основной

целью лечения заболеваний, ассоциированных с условно-патогенной флорой, считают выздоровление или достижение клинической ремиссии.

В итоге можно констатировать, что с медикаментозной терапией гастроудоденальных язв сложилась абсурдная ситуация – возбудителя инфекции мы считаем патогенным, при этом пациента госпитализируем в соматическое отделение (как при условно-патогенной инфекции), а эрадикацию проводим по стандартам облигатно патогенной инфекции. Можно сделать вывод, что сохраняющееся требование добиваться эрадикации *H. pylori* является ошибочным. Объясняется оно может лишь тем, что по стойкой инерции мы продолжаем рассматривать геликобактера в качестве облигатно патогенного микроба. Считаем, что сегодня, спустя 40 лет с момента открытия *H. pylori*, накопилось достаточное количество информации, позволяющей пересесть с двух стульев на один – микроба признать условно-патогенным и перейти от стратегии эрадикационной терапии к стратегии, основанной на достижении критериев достаточности. С учетом того, что *H. pylori* может неоднократно возвращаться к человеку, а также в соответствии с существующими принципами лечения ЯБ, можно с уверенностью прогнозировать, что в дальнейшем появится предложение проводить терапию пятой и последующих линий. Это может повлечь за собой не только неблагоприятные, но даже катастрофические последствия. Многократно повторяющиеся попытки убить условно-патогенного микроба, способствуя росту антибиотикорезистентности, могут убить не только *H. pylori*, но и его хозяина. Остается выбрать ответ – а какое из двух зол меньшее? Наиболее приемлемым считаем вывод, что если мы хотим избежать худших последствий, вероятно, необходимо отказаться от стратегии эрадикации, главной же целью следует считать достижение критериев достаточности.

Поскольку большинство исследований подтверждает эффективность короткого курса применения антибактериальных средств, сформулировать кратко критерии достаточности можно следующим образом:

- главной целью лечения следует считать рубцевание язвы с достижением клинической ремиссии заболевания;
- нормализация лабораторно-инструментальных показателей;
- сохранение *H. pylori* в желудке и/или двенадцатиперстной кишке не является абсолютным показателем к продолжению антибактериальной терапии или ее модификации.

Продолжительность минимально достаточного короткого курса применения антибактериальных средств предстоит изучить в последующих исследованиях.

#### Конфликт интересов: нет.

1. Shay H, Sun DCH. Etiology and pathology of gastric and duodenal ulcer. In: Bockus HL. Gastroenterology, Philadelphia-London: Saunders Elsevier. 1968:420–465.

2. Warren JR, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli in the stomach of patient with gas-tritis and peptic ulceration. Lancet 1983;1:1311–5.
3. Graham DY. *Campylobacter pylori* and peptic ulcer disease. Gastroenterology. 1989;96(2):615-25.
4. Профилактика и лечение хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Под ред. В.Т. Ивашкина. М.: МЕДпресс-информ; 2013:75-8. [Prevention and treatment of chronic diseases of the upper gastrointestinal tract. Ivashkin VT (ed.). M.: MEDpress-inform; 2013:75-8 (In Russ.)]
5. Teves PM, Ventura SS, Salgado EM. Characteristics of gastroduodenal ulcers in patients with negative biopsies for *Helicobacter pylori*. Acta Gastroenterologica Latinoamericana 2010;40 (1):40–45.
6. Tytgat GN. Endoscopic transmission of *Helicobacter pylori*. Aliment Pharmacol Ther 1995;9(2):105-10.
7. Marshall BJ, Armstrong JA, McGeachie DB, Glancy RJ. Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric *Campylobacter*. Med J Aust 1985;142(8):436-9.
8. Василенко В.Х. Чего мы не знаем о язвенной болезни (пути изучения проблемы). Актуальные вопросы гастроэнтерологии 1970;3:3-17. [Vasilenko VKh. What we don't know about peptic ulcer disease (ways to study the problem). Aktualnie voprosi gastroenterologii 1970;3:3-17 (In Russ.)].
9. Литовский И.А., Гордиенко А.В. Дискуссионные вопросы патогенеза гастроудоденальных язв. Вестник российской военно-медицинской академии 2015;52(4):197–204 [Litovsky IA, Gordienko AV. Debatable issues of the pathogenesis of gastroduodenal ulcers. Vestnik rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii 2015;52(4):197–204 (In Russ.)].
10. Руководство по гастроэнтерологии: в 3 т. Т. 1. Под ред. Комарова Ф.И., Гребенева А.Л. М.: Медицина; 1995:456-534. [Guide to Gastroenterology: in 3 vols. Vol. 1. Komarov FI, Grebenev AL (eds). M.: Medicine; 1995:456-534. (In Russ.)].
11. Аскарлов У.А., Гонтмахер Н.Д., Пулатова С.С. и др. Особенности клинического течения и сезонных обострений язвенной болезни в климатических условиях Узбекистана. Терапевтический архив 1985;57(10):135-36. [Askarova UA, Gontmacher ND, Pulatova SS, et al. Features of the clinical course and seasonal exacerbations of peptic ulcer disease in the climatic conditions of Uzbekistan. Therapeutic Archive 1985;57(10):135-36. (In Russ.)].
12. Портнов, Ф.Г. и др. Экспериментальное изучение влияния электрических полей на процессы перекисного окисления в организме. Свободнорадикальное окисление липидов в норме и патологии. М.: Наука, 1976;153-54. [Portnov, FG, et al. Experimental study of the effect of electric fields on the processes of peroxidation in the body. Free radical oxidation of lipids in norm and pathology. Moscow: Nauka, 1976;153-54 (In Russ.)].
13. Malfetherneer P, Megraud F, Rokkas Tm et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. Gut 2022;71:1724–62.
14. Шендеров Б.А. Микробная экология человека и ее роль в поддержании здоровья. Метаморфозы 2014; 5: 72-80 [Shenderov BA. Microbial ecology of man and its role in maintaining health. Metamorphoses. 2014; 5: 72-80. (In Russ.)].
15. Осокина А.П., Минушкин О.Н., Шиндина Т.С. Течение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки после успешной эрадикации *Helicobacter pylori*. Эффективная фармакотерапия 2015;2:12-5 [Osokina AP, Minushkin ON, Shindina TS. The course of duodenal ulcer disease after successful eradication of *Helicobacter pylori*. Effective pharmacotherapy 2015;2:12-5. (In Russ.)].
16. World Health Organization Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014; 234 p. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf?ua=1).
17. O'Neill J. Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. London: Review on Antimicrobial Resistance, 2014.
18. Арепьева М.А., Колбин А.С., Курьев А.А. и др. Систематический обзор математических моделей, применяемых для прогнозирования развития резистентности бактерий к антибиотикам. Клиническая микробиология и антибактериальная химиотерапия 2014;16(2):137-43 [Arepieva MA, Kolbin AS, Kuryev AA, et al. A systematic review of mathematical models used to predict the development of bacterial resistance to antibiotics. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy 2014;16(2):137-43. (In Russ.)].
19. Darboe S, Haller S, Dunachie S, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Lancet 2022;399:629-55.
20. Tamassy K, Simon L, Francis M. Evolution of helicobacter positivity in infants born from positive mothers. Orv Hetil 1995;136(26):1387-91.
21. Ноников В.Е. Антибактериальная терапия пневмоний в стационаре. РМЖ 2001;9(21):923-29 [Nonikov VE. Antibacterial therapy of pneumonia in the hospital. RMJ 2001;9(21):923-29. (In Russ.)].
22. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. М., 2010. 82 с. [Chuchalin AG, Sinopalnikov AI, Strachunsky LS, et al. Community-acquired pneumonia in adults. Practical recommendations for diagnosis, treatment and prevention. M., 2010. 82 p. (In Russ.)].
23. Страчунский Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Смоленск: МАКМАХ, 2007, 464 с.
24. Jain S, Self WH, Wunderink RG, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. adults. N Engl J Med 2015;373:415-27.
25. Bartlett JG. 2005–6 Pocket Book of Infectious Disease Therapy. Lippincott Williams & Wilkins 2004; 349.
26. Clinical Practice Guidelines for Antimicrobial Prophylaxis in Surgery ASHP Therapeutic Guidelines American Society of Health System Pharmacists 2013, 582-666.
27. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов П.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике (пособие для врачей). Клинический микробиологический журнал 2010;12:186-225 [Chuchalin AG, Sinopalnikov AI, Kozlov PS, et al. Community-acquired pneumonia in adults. Practical recommendations for diagnosis, treatment and prevention (manual for doctors). Klin mikrobiol antimicrob chemother 2010;12:186-225. (In Russ.)].

28. Athlin S, Lidman C, Lundqvist A, et al. Management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults: updated Swedish guidelines 2017. *Infect Dis (Lond)* 2018;50(4):247-72.
29. Dimopoulos G, Matthaiou DK, Karageorgopoulos DE, et al. Short- versus long-course antibacterial therapy for community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Drugs* 2008;68(13):1841-54.
30. El Moussaoui R, de Borgie CA, van den Broek P, et al. Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: randomised, double blind study. *BMJ* 2006;332:1355.
31. Dunbar LM, Wunderink RG, Habib MP, et al. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. *Clin Infect Dis* 2003;37:752-760.

## Peptic ulcer disease – who is to blame and what to do?

I.A. Lithovskiy, A.V. Gordienko, E.D. Pyatibrat

Kirov Military Medical Academy, St Petersburg, Russia

The first successes in the treatment of peptic ulcer disease (PU) using antibiotics in combination with proton pump blockers contributed to the emergence of the hypothesis that *H. pylori* is the main cause of PU. Moreover, it was assumed that eradication of *H. pylori* could lead to elimination of ulcerative disease. However, 40 years after the discovery of *H. pylori*, it

became clear that eradication therapy reduces the time to ulcer healing, improves the quality of life and prolongs remission, but does not eliminate PU. Nevertheless, the new Maastricht VI guidelines still proclaim *H. pylori* eradication as the main goal of therapy for *H. pylori*-associated diseases. The widespread use of antibiotics has saved millions of lives. At the same time, bacterial resistance to existing antibiotics due to the ongoing escalation of antibacterial therapy has been named by the World Health Organization as one of the main threats to humanity in this century. Therefore, the infectious concept of the pathogenesis of PU and the principles of its treatment require clarification.

**Keywords:** *peptic ulcer, risk factors, vascular factor, Helicobacter pylori, eradication therapy.*

**Conflict of interest:** none declared.

**Correspondence to:** I.A. Lithovskiy Academic Lebedev str., 6, Saint Petersburg. 194044, Russia. zinigor@mail.ru.

**To cite:** Lithovskiy IA, Gordienko AV, Pyatibrat ED. Peptic ulcer disease – who is to blame and what to do? *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2024;33(1):15-22 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2024-1-15-22.

## Ацеклофенак (Аэртал) – баланс эффективности и безопасности в лечении боли и воспаления

Н.В. Титова<sup>1,2</sup>, И.А. Путятин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, <sup>2</sup>Отдел нейродегенеративных заболеваний ФГБУ Федеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА России, Москва

**Для корреспонденции:**  
Н.В. Титова. 117997,  
Москва, Островитянова,  
д. 1. nattitova@yandex.ru.

В обзорной статье обсуждаются механизм действия нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП) ацеклофенака и его точки приложения в патогенезе болевых и воспалительных синдромов. Согласно данным проанализированных исследований, ацеклофенак обладает выраженным анальгетическим и противовоспалительным действием, а также способствует активному восстановлению хрящевой ткани, подавляя катаболические процессы, связанные с воспалением. При болях в спине препарат может использоваться в виде монотерапии или в комбинации с миорелаксантом. Значимым преимуществом ацеклофенака перед другими НПВП является благоприятный профиль безопасности и минимальный риск гастро- и кардиотоксичности, что способствует повышению приверженности к лечению. Ацеклофенак является НПВП с благоприятным соотношением «польза/риск».

**Ключевые слова.** Ацеклофенак, Аэртал, НПВП, боль, боль в спине, воспаление.

Аэртал (ацеклофенак) – относится к классу нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и по механизму действия занимает промежуточное положение между неселективными НПВП и высокоселективными ингибиторами циклооксигеназы (ЦОГ) 2-го типа (коксибами). Недостатки в отношении переносимости широко используемого НПВП диклофенака побудили ученых к разработке нового модифицированного НПВП с повышенной безопасностью и сопоставимой эффективностью. С целью улучшения желудочно-кишечной переносимости в 1991 году был синтезирован ацеклофенак, который является производным диклофенака [1]. Химическая структура ацеклофенака приведена на рис. 1.

Ацеклофенак обладает умеренной селективностью в отношении ЦОГ-2, что предполагает улучшенный профиль безопасности препарата, в том числе меньшую частоту серьезных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при отсутствии нарастания риска сердечно-сосудистых осложнений. Блокада ЦОГ-2 и синтеза простагландинов рассматривается как один из ведущих механизмов противовоспалительной и противоболевой активности НПВП [2]. ЦОГ-зависимый механизм анальгезии реализуется на периферическом уровне и частично на центральном уровне ноцицептивной системы. Исследования показали, что НПВП влияют также на активность нейрорактивных, иммунных и других биохимических веществ, играющих определенную роль в ЦОГ-независимых механизмах обезболивания. Ацеклофенак ингибирует синтез воспалительных цитокинов, в частности интерлейкинов (ИЛ) и фактора некроза опухоли (ФНО), и влияет на содержание молекул клеточной адгезии нейтрофилов [3]. На рис. 2 показаны различные мишени ацеклофенака в реализации противоболевых и противовоспалительных эффектов [4].

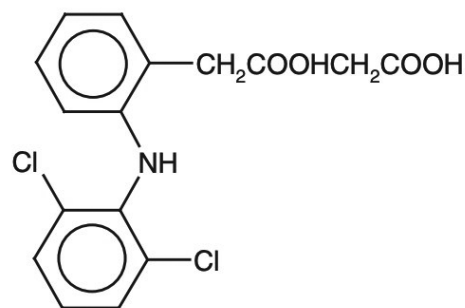


Рис. 1. Химическая структура ацеклофенака

**Для цитирования:**  
Титова Н.В., Путятин И.А. Ацеклофенак (Аэртал) – баланс эффективности и безопасности в лечении боли и воспаления. Клини фармакол тер 2024;33(1): 23-30 [Titova NV, Putyatyn IA. Aceclofenac: a balance of efficacy and safety in the treatment of pain and inflammation. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2024;33(1):23-30 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2024-1-23-30.



Рис. 2. Мишени ацеклофенака в реализации противоболевых и противовоспалительных эффектов (адаптировано из [4])

### Хондропротекторные эффекты ацеклофенака

В ряде исследований показано, что ацеклофенак способствует восстановлению хрящевой ткани. Это выгодно отличает его от ряда других НПВП, таких как напроксен, индометацин и ибупрофен, ингибирующих синтез хрящевого матрикса. J.T. Dingle изучил влияние 13 различных НПВП на синтез гликозаминогликанов и коллагена *in vitro* в хрящах пациентов с остеоартитом (ОА) (n=486), ревматоидным артритом (РА) (n=174), а также в хрящах пациентов без артрита (n=185). Исходя из результатов этого исследования и опубликованных данных, автор разделил все НПВП на три группы: стимулирующие синтез внеклеточного матрикса, не оказывающие на него влияния и ингибирующие синтез матрикса хряща. Большая часть НПВП относится ко второй (пироксикам, аспирин, парацетамол) или третьей (напроксен, ибупрофен, индометацин, нимесулид) группам, тогда как ацеклофенак оказывал значимое положительное влияние на синтез гликозаминогликанов и коллагена в хрящах пациентов как с ОА, так и РА [5]. В другом исследовании был показан благоприятный эффект ацеклофенака на метаболизм протеогликанов и гиалуроновой кислоты в хрящевой ткани у пациентов с тяжелым и умеренным ОА, чего не наблюдалось после приема диклофенака [6]. Обнаружено, что ацеклофенак не оказывает существенного влияния на пролиферацию клеток сухожилия, в отличие от индометацина и напроксена, ингибирующих деление клеток, что склоняет в сторону выбора ацеклофенака при лечении боли после травм сухожилий и хирургических вмешательств [7].

При многих патологических процессах в суставах, в частности ОА, важную роль в патогенезе играет избыточная продукция провоспалительных цитокинов, прежде всего ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ , и ферментов, разрушающих матрикс хряща. ИЛ-1 стимулирует в хондроцитах и синовиальных клетках выработку простагландина E2 (PgE2) и матриксных металлопротеиназ (ММП), способствующих дегенерации хряща [8]. PgE2 может опосредовать болевые пути в суставном хряще посредством

стимулирующего действия на факторы, ассоциированные с болью, такие как ИЛ-6 и индуцибельная синтаза оксида азота (iNOS) [9]. E. Gonzalez и соавт. показали значительное снижение повышенной продукции ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  через 6 месяцев приема ацеклофенака у пациентов с ОА [10]. В другом исследовании был продемонстрирован ингибирующий эффект ацеклофенака на продукцию ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  [11].

Антагонист рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1Ra) является молекулой, ингибирующей биологические эффекты ИЛ-1, и потенциально может использоваться для предотвращения дегенерации хряща [9]. E. Maneiro и соавт. сравнивали влияние НПВП на выработку ИЛ-1Ra и NO в хряще пациентов с ОА, перенесших протезирование головки бедренной кости (n=18). В отличие от пироксикама и аспирина, ацеклофенак в дозе 10 мг/мл почти в 46 раз увеличивал количество продуцируемого ИЛ-1Ra хондроцитами пациентов с ОА, а также подавлял синтез NO [12]. В трехмесячном клиническом исследовании у 30 пациентов с тяжелым ОА, которым было запланировано протезирование коленного сустава, лечение ацеклофенаком снижало синтез ЦОГ-2, микросомальной простагландин E-синтазы (mPGES-1) и iNOs в суставном хряще, а также высвобождение PgE2, индуцируемое ИЛ-1 $\beta$  в культивируемых хондроцитах [13].

Таким образом, часть противовоспалительных эффектов ацеклофенака, по-видимому, обусловлена ингибированием ИЛ-1. Этот цитокин может тормозить синтез компонентов хрящевого матрикса, поэтому описанное выше восстановление хряща при приеме ацеклофенака может быть связано с устранением данного эффекта. Хотя подавление активности цитокинов наблюдается при приеме многих НПВП, их действие может нивелироваться токсичным действием метаболитов препаратов на хрящ, чего не отмечается у ацеклофенака [14].

Исследования *in vitro* на хондроцитах кролика [15] и



клетках ревматоидной синовиальной оболочки человека [16] показали, что метаболит ацеклофенака 4'-гидроксиацеклофенак подавляет выработку интерстициальной проколлагеназы и проММП-1,3, одновременно снижая уровень их мРНК в клетках. В другом исследовании не было продемонстрировано явного влияния препарата на синтез ММП, но была выявлена тенденция к увеличению продукции тканевого ингибитора ММП-1 [11].

### Эффективность ацеклофенака

В сравнительных двойных слепых рандомизированных исследованиях и мета-анализах показана сопоставимая эффективность или преимущество ацеклофенака перед другими НПВП при воспалительных процессах (ревматологические заболевания) и болевых синдромах, в частности при болях в нижней части спины.

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании сравнивали эффективность и безопасность ацеклофенака (n=200) и диклофенака (n=197) у пациентов с гонартрозом. В обеих группах наблюдалось значительное улучшение всех клинических показателей, таких как болезненность суставов, припухлость, боль при движении и функциональная активность. Однако по субъективной оценке пациентами ацеклофенак имел преимущество перед диклофенаком. Уменьшение интенсивности боли отметили 71% пациентов, принимавших ацеклофенак, и 59% пациентов, получавших диклофенак (p=0,005). Переносимость ацеклофенака была лучше, чем диклофенака. При приеме ацеклофенака было зарегистрировано меньше побочных эффектов со стороны ЖКТ (59 случаев), чем при приеме диклофенака (83 случая) [17].

Преимущества ацеклофенака перед диклофенаком были продемонстрированы в систематическом обзоре проспективных сравнительных исследований. В анализ были включены 9 исследований, в том числе у пациентов с ОА (n=5), РА (n=1), различными скелетномышечными заболеваниями (n=1), болью в нижней части спины (n=1) и болью после экстракции зуба (n=1). Ацеклофенак превосходил диклофенак по эффективности или не уступал ему, а также имел преимущество по переносимости [18].

По данным мета-анализа 9 рандомизированных клинических исследований длительностью не менее 3 мес у пациентов с ОА ацеклофенак (100 мг/сут) был сопоставим по анальгетической эффективности (тенденция к превосходству) с другими НПВП, включая диклофенак (150 мг/сут), пироксикам (20 мг) и напроксен (500 мг), а также с парацетамолом (3000 мг/сут). При этом ацеклофенак вызывал более выраженное улучшение функции суставов [19].

Авторы крупного мета-анализа 44 рандомизированных контролируемых исследований в целом у 19045 пациентов с ОА выделили самые эффективные НПВП при наибольшей выраженности болевого синдрома. В тройку лидеров вошли ацеклофенак, эторикоксиб и цефекоксиб [20].

По данным обзора исследований ацеклофенака, препарат оказался столь же эффективным, как диклофенак, напроксен и пироксикам у больных ОА, как диклофенак, кеторолак, теноксикам и индометацин у больных РА и как теноксикам, напроксен и индометацин у больных анкилозирующим спондилитом (АС). Ацеклофенак также обеспечивал эффективное обезболивание при других состояниях, таких как зубная или гинекологическая боль, боль в пояснице, а также при заболеваниях ушей, носа и горла [21].

Для оценки противоболевой эффективности ацеклофенака и удовлетворенности терапией было проведено многоцентровое европейское исследование (Австрия, Бельгия, Германия и Греция) с участием 23407 пациентов с болью, вызванной различными воспалительными или дегенеративными ревматологическими заболеваниями. Причиной назначения ацеклофенака более чем в половине случаев была неудовлетворенность пациентов предшествующей терапией другими НПВП. По мнению пациентов, ацеклофенак характеризовался превосходным и быстрым анальгетическим эффектом, который сохранялся на протяжении всего периода исследования. К концу исследования состояние пациентов (параметр, включающий в себя как анальгетическую эффективность, так и переносимость) по оценке как самих пациентов, так и врачей в 84% случаев “значительно улучшилось” или “улучшилось”. Доля пациентов, которые оценивали боль как тяжелую, на фоне применения ацеклофенака сократилась с 41% до 2%. Результаты были сходными в разных странах и не зависели от наличия острой или хронической боли. Удовлетворенность пациентов терапией ацеклофенаком и частота соблюдения режима лечения были столь же впечатляющими: 90% пациентов остались довольны терапией, а более 90% – соблюдали режим лечения [22].

У пациентов с болью в нижней части спины ацеклофенак в дозе 100 мг два раза в день также обладал хорошей эффективностью. В 10-дневном рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании у пациентов с острой неосложненной пояснично-крестцовой болью, связанной с дегенеративными заболеваниями позвоночника, ацеклофенак в дозе 100 мг два раза в день (n = 100) не уступал диклофенаку в дозе 75 мг два раза в день (n = 105) по анальгетической эффективности (среднее изменение боли по визуальной аналоговой шкале [ВАШ] составило 61,6 и 57,3 мм, соответственно; исходный уровень – около 79 мм). Ацеклофенак превосходил диклофенак по выраженности и скорости анальгетического действия у пациентов с острой болью [23].

Рациональной и эффективной представляется комбинация ацеклофенака и миорелаксанта для потенцирования анальгетического эффекта. В открытом проспективном рандомизированном исследовании была изучена эффективность комбинации ацеклофенака и толперизона гидрохлорида (Мидокалм) при острой боли в нижней части спины. Пациенты основной группы в течение 14 дней получали комбинацию толперизо-

на (по 150 мг 3 раза в день) и ацеклофенака (по 100 мг 2 раза в день), группы сравнения – монотерапию ацеклофенаком по 100 мг 2 раза в день. Через 8 и 14 дней комбинированная терапия по анальгетической эффективности достоверно превосходила монотерапию: средняя интенсивность боли по ВАШ в двух группах снизилась с  $9,86 \pm 0,50$  до  $0,28 \pm 0,69$  балла ( $p < 0,001$ ) и с  $9,73 \pm 0,61$  до  $4,11 \pm 1,11$  балла ( $p < 0,001$ ), соответственно. При этом значимых различий в профиле безопасности между двумя группами выявлено не было [24].

### Профиль безопасности и переносимость ацеклофенака

По данным клинических и постмаркетинговых исследований, ацеклофенак характеризовался хорошей переносимостью. Отмеченные нежелательные явления соответствовали таковым при применении любых НПВП [25,26].

Во многих исследованиях продемонстрированы лучшая переносимость и большая безопасность ацеклофенака, прежде всего со стороны ЖКТ, по сравнению с другими НПВП. Ацеклофенак вызывает желудочно-кишечные нежелательные явления реже, чем другие НПВП, что может снизить частоту отмены препарата и повысить приверженность к лечению [21,25]. В крупном 12-месячном проспективном обсервационном исследовании SAMM у 7890 пациентов с РА, ОА или АС, получавших ацеклофенак, общая частота нежелательных явлений была значительно ниже, чем у 2252 пациентов, получавших диклофенак (22% и 27%, соответственно;  $p < 0,001$ ). Оба НПВП в целом хорошо переносились, а большинство нежелательных явлений были легкими или умеренно выраженными. В обеих группах чаще всего наблюдались легкие или умеренные желудочно-кишечные нарушения, которые при лечении ацеклофенаком встречались значительно реже, чем при приеме диклофенака (11% и 15%, соответственно;  $p < 0,001$ ). Нежелательные явления со стороны ЖКТ в двух группах включали в себя диспепсию (5,4% и 6,7%;  $p = 0,017$ ), боль в животе (2,5% и 4,4%;  $p < 0,001$ ), диарею (1,5% и 3,6%;  $p < 0,001$ ) и тошноту (1,6% и 2,4%;  $p = 0,01$ ). Нарушения со стороны центральной нервной системы (ЦНС) также в основном были легкими или умеренными и встречались менее чем у 3% пациентов в двух группах. Частота неврологических нежелательных явлений при лечении ацеклофенаком была выше, чем в группе диклофенака (3% против 2%;  $p = 0,007$ ), в основном за счет более высокой частоты головокружения, депрессии и головной боли [27].

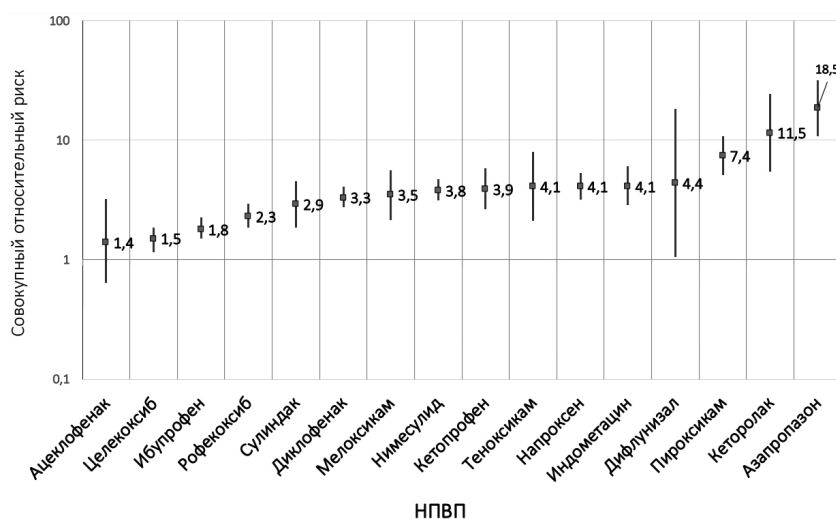
В сравнительном 4-летнем исследовании различных НПВП частота желудочно-кишечных кровотечений при лечении ацеклофенаком была ниже, чем при применении 13 других НПВП, в том числе селективных ингибиторов ЦОГ-2. В группе ацеклофенака она составила 1,7 на 1000 пациенто-лет. Чаще всего желудочно-кишечные кровотечения развивались при приеме кеторолака (25,8 на 1000 пациенто-лет) [28].

В 6-недельном рандомизированном контролируемом

исследовании у 284 пациентов с ОА, получавших ацеклофенак, нежелательные явления со стороны ЖКТ встречались значительно реже, чем у 285 пациентов группы диклофенака (57% и 74%, соответственно;  $p < 0,001$ ). Все нежелательные явления были легкими или средней степени тяжести. Наиболее частыми (>5%) желудочно-кишечными нарушениями в группах ацеклофенака и диклофенака были диспепсия (28% и 38%, соответственно;  $p = 0,014$ ), боли в животе (19% и 26%;  $p = 0,037$ ) и тошнота (7% и 6%). Два пациента в каждой группе выбыли из исследования из-за осложнений со стороны ЖКТ [29].

Дополнительные доказательства лучшей переносимости ацеклофенака со стороны ЖКТ по сравнению с другими НПВП были получены в крупных мета-анализах. При мета-анализе 7 рандомизированных клинических исследований у пациентов ОА не выявлено существенных различий между ацеклофенаком и препаратами сравнения (диклофенак, напроксен, пироксикам или парацетамол) по частоте нежелательных явлений (относительный риск [ОР] 0,90; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,72-1,12), частоте отмены исследуемых препаратов (ОР 0,84; 95% ДИ 0,67-1,05), в том числе из-за любых нежелательных явлений (ОР 0,76; 95% ДИ 0,51-1,14) или нежелательных явлений со стороны ЖКТ (ОР 1,30; 95% ДИ 0,62-2,74). Однако относительный риск желудочно-кишечных нежелательных явлений (о которых сообщалось в четырех исследованиях) при приеме ацеклофенака был на 31% ниже, чем при лечении диклофенаком и пироксикамом (ОР 0,69; 95% ДИ 0,57-0,83;  $p < 0,0001$ ). Пациенты, получавшие ацеклофенак, выбывали из исследований реже, чем пациенты группы парацетамола, который считается наиболее безопасным препаратом с точки зрения желудочно-кишечных нежелательных явлений [30].

Для сравнения приверженности к лечению и безопасности терапии ацеклофенаком и другими НПВП у пациентов с ОА, РА и АС и был проведен мета-анализ 13 рандомизированных клинических исследований ( $n = 3574$ ). Препаратами сравнения были диклофенак, индометацин, напроксен, пироксикам, теноксикам и кетопрофен. Приверженность к лечению оценивали на основании количества пациентов, завершивших полный курс терапии, а безопасность – по четырем критериям: (1) количество пациентов без нежелательных явлений, (2) количество пациентов без нежелательных явлений со стороны ЖКТ, (3) прекращение лечения из-за нежелательных явлений и (4) прекращение лечения из-за нежелательных явлений со стороны ЖКТ. В целом, приверженность к лечению ацеклофенаком была значительно лучше приверженности к терапии другими НПВП. При ОА и РА пациенты значительно чаще соблюдали режим приема ацеклофенака, чем препаратов сравнения. Данный мета-анализ продемонстрировал не только превосходство ацеклофенака с точки зрения желудочно-кишечной переносимости, но и его более высокую безопасность в целом по сравнению с диклофенаком, индометацином, напроксеном, пироксика-



**Рис. 3. Относительный риск (95% ДИ) осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ при лечении НПВП [33]**

мом, теноксикамом и кетопрофеном. Частота прекращения лечения из-за нежелательных явлений, в том числе со стороны ЖКТ, была значительно ниже в группе ацеклофенака. Авторы отмечают, что лучший профиль безопасности ацеклофенака по сравнению с другими широко используемыми НПВП позволяет рассматривать ацеклофенак в качестве препарата выбора для лечения ревматологических заболеваний [31].

Низкий потенциал повреждения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны при приеме ацеклофенака был продемонстрирован с помощью эндоскопии у здоровых добровольцев. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании приняли участие 30 здоровых мужчин, которые получали ацеклофенак 150 мг/сут, диклофенак натрия 75 мг/сут или плацебо в течение 2 недель. Ацеклофенак вызывал гастропатию значительно реже, чем диклофенак натрия. При приеме плацебо признаков повреждения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки не выявили. Содержание гексозамина в слизистой оболочке желудка и гастродуоденальный кровоток значительно снизились при приеме диклофенака натрия, в то время как при приеме ацеклофенака содержание гексозамина в слизистой оболочке желудка увеличилось, а гастродуоденальный кровоток не изменился [32].

Авторы мета-анализа 28 обсервационных исследований рассчитывали ОР осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ при использовании НПВП по сравнению с отсутствием их применения. При лечении ацеклофенаком он был сопоставим с таковым при приеме целекоксиба и ниже, чем при приеме других НПВП. В группах ацеклофенака, ибупрофена и целекоксиба ОР осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ был ниже 2, а при лечении другими НПВП составлял от 2 до >5 (рис. 3) [33]. Следует отметить, что при использовании ацеклофенака не было выявлено значительного увеличения риска осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ по сравнению с отсутствием приема

## НПВП.

Благоприятный профиль безопасности ацеклофенака для ЖКТ на практике приводит к существенному уменьшению потребления гастропротекторов.

Лечение НПВП может сопровождаться нежелательными явлениями со стороны почек, сердечно-сосудистой системы и кожи [34,35]. Однако в клинических исследованиях и обычной практике при применении ацеклофенака отмечались редкие и очень редкие случаи кардиологических нарушений (сердечная недостаточность — “редко”, учащенное сердцебиение — “очень редко”), нарушений функции почек (например, повышение уровня мочевины и креатинина в крови — “нечасто”) и нарушений со

стороны кожи и подкожных тканей (например, зуд, сыпь и дерматит — “нечасто”). Используются следующие показатели частоты побочных реакций: “нечасто” — от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ , “редко” — от  $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1000$ , “очень редко” —  $< 1/10\,000$  [36].

Влияние НПВП на сердечно-сосудистую систему более характерно для селективных ингибиторов ЦОГ-2 и объясняется активацией тромбоцитов и склонностью к тромбозам в связи с подавлением синтеза простаглицина (PGI<sub>2</sub>) за счет блокады ЦОГ-2 при сохранении ЦОГ-1-зависимого синтеза тромбоксана A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) [37]. Другой проблемой длительного лечения селективными ингибиторами ЦОГ-2 является ремоделирование сосудов, что может способствовать развитию артериальной гипертензии и атеросклероза и, соответственно, постепенному повышению риска сердечно-сосудистых осложнений [38]. Предполагается, что ингибирование ацеклофенаком ЦОГ-1 может служить фактором, защищающим от нежелательных сердечно-сосудистых событий. В ряде исследований показано преимущество ацеклофенака перед другими неселективными НПВП по безопасности для сердечно-сосудистой системы [39,40]

В международном многоцентровом европейском исследовании, проводившемся методом случай-контроль, оценивали риск ишемического инсульта (ИИ) при приеме 32 различных НПВП, а также влияние на него факторов риска ИИ и сопутствующей терапии на основании анализа 6 баз данных систем здравоохранения из 4 стран (более 32 млн пациентов). Среди 4593778 пациентов, которые впервые стали принимать НПВП, были зафиксированы 49170 случаев ИИ. Для каждого пациента с ИИ были подобраны 100 “контрольных” участников, соответствующих по полу и возрасту. Лечение ацеклофенаком не сопровождалось увеличением риска развития ИИ. Самый высокий риск ИИ наблюдался при приеме кеторолака: скорректированное с учетом потенциальных факторов риска (таких как

инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, фибрилляция и трепетание предсердий и т.д.) отношение шансов (ОШ) составило 1,46 (95% ДИ 1,19–1,78). Повышенный риск ИИ был также выявлен (в порядке убывания) при лечении диклофенаком (ОШ 1,26; 95% ДИ 1,20–1,32), индометацином (ОШ 1,24; 95% ДИ 1,02–1,51), рофекоксибом (ОШ 1,21; 95% ДИ 1,10–1,34), ибупрофеном (ОШ 1,15; 95% ДИ 1,09–1,22), нимесулидом (ОШ 1,14; 95% ДИ 1,06–1,23), диклофенаком в комбинации с мизопростолом (ОШ 1,14; 95% ДИ 1,01–1,29) и пироксикамом (ОШ 1,13; 95% ДИ 1,01–1,27). Риск ИИ, связанный с применением НПВП, обычно был выше у людей более молодого возраста, мужчин и пациентов с ИИ в анамнезе [41].

Ацеклофенак относится к НПВП, не повышающим значимо риск развития инфаркта миокарда (ИМ). В качестве доказательства приводятся данные крупного исследования с использованием дизайна случай-контроль. В этом исследовании среди 8,5 миллионов пациентов, которые впервые начали прием НПВП, было зарегистрировано 79553 случаев ИМ. Риск ИМ рассчитывали для 28 НПВП, включая ацеклофенак. Он был самым высоким при приеме кеторолака (ОШ 2,06; 95% ДИ 1,83–2,32), за которым в порядке убывания следовали индометацин, эторикоксиб, рофекоксиб, диклофенак, фиксированная комбинация диклофенака с мизопростолом, пироксикам, ибупрофен, напроксен, целекоксиб, мелоксикам, нимесулид и кетопрофен (ОШ 1,12; 95% ДИ 1,03–1,22). Более высокие дозы НПВП ассоциировались с более высоким риском ИМ по сравнению с более низкими дозами [42].

Анализ выписываемых анальгетиков и НПВП пациентам, перенесшим ИМ, в условиях обычной клинической практики в Корее показал, что чаще всего их назначают в амбулаторном звене по поводу скелетно-мышечной боли. Самым часто назначаемым НПВП у 75131 пациентов был ацеклофенак (13,7%) [43].

Лечение ацеклофенаком не сопровождалось повышением риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности, что было показано в крупномасштабном исследовании по типу случай-контроль, в котором анализировались 5 баз данных из четырех европейских стран (Нидерланды, Италия, Германия и Великобритания). В целом было выявлено 92163 случая госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Контрольную группу составили 8246403 пациентов. Авторы изучали связь между риском госпитализации по поводу сердечной недостаточности и применением 27 различных НПВП, включая ацеклофенак. Риск госпитализации по поводу сердечной недостаточности повышался при приеме 7 неселективных НПВП (диклофенак, ибупрофен, индометацин, кеторолак, напроксен, нимесулид и пироксикам) и двух селективных ингибиторов ЦОГ-2 (эторикоксиб и рофекоксиб). ОШ варьировалось от 1,16 (95% ДИ 1,07–1,27) для напроксена до 1,83 (95% ДИ 1,66–2,02) для кеторолака. Риск госпитализации увеличивался вдвое для диклофенака, эторикоксиба, индометацина, пироксикама и

рофекоксиба, применявшихся в очень высоких дозах [44].

По данным отдельных исследований, ацеклофенак переносился лучше, чем некоторые другие НПВП, включая напроксен, пироксикам, индометацин и кетопрофен [45–49]. При сравнении ацеклофенака и парацетамола в двойном слепом рандомизированном исследовании у пациентов с ОА коленного сустава профиль безопасности ацеклофенака в целом был аналогичен профилю безопасности парацетамола [50].

Кроме того, анализ всех вновь развившихся побочных реакций, зарегистрированных в базе данных центра фармаконадзора ВОЗ в течение первого года после регистрации ацеклофенака в Великобритании, показал следующее. Общая частота всех побочных реакций, скорректированная на установленную суточную дозу (побочные реакции/10<sup>6</sup> DDD; defined daily dose – расчетная средняя поддерживающая суточная доза лекарственного средства, применяемого по основному показанию у взрослых), при применении ацеклофенака (8,7; 95% ДИ 6,1–12,0) была ниже, чем при использовании мелоксикама (24,8; 95% ДИ 23,1–26,6) или рофекоксиба (52,6; 95% ДИ 49,9–55,4). Что касается семи групп состояний, наиболее часто связанных с НПВП, лечение ацеклофенаком сопровождалось меньшей частотой желудочно-кишечных кровотечений, болей в животе и артериальной гипертензии по сравнению с мелоксикамом или рофекоксибом, а также меньшей частотой печеночной токсичности, тромбозомболических осложнений и отеков по сравнению с рофекоксибом [51]. Сходные данные получены при анализе данных службы фармаконадзора Франции: ацеклофенак по переносимости имел преимущества перед другими НПВП. Самым высоким риск серьезных побочных реакций со стороны ЖКТ, печени, кожи и почек в данном исследовании был при приеме кетопрофена, нимесулида, мелоксикама и теноксикама, соответственно. Ацеклофенак ассоциировался с самой низкой кумулятивной частотой серьезных НЯ среди всех НПВП – 0,30 случаев на миллион DDD [52].

### Использование ацеклофенака у пожилых пациентов

У пожилых пациентов фармакокинетика ацеклофенака существенно не меняется, а изменение его дозы не требуется. Однако пожилые люди чаще страдают нарушениями функции почек, сердечно-сосудистой системы или печени, имеют более высокий риск желудочно-кишечного кровотечения, изъязвлений или перфораций, а также нередко принимают другие препараты, которые могут увеличить риск лекарственных взаимодействий и побочных реакций [35,53–55]. Риск желудочно-кишечных кровотечений или изъязвлений может повышаться при использовании НПВП одновременно с системными глюкокортикостероидами, антикоагулянтами (например, варфарином), селективными ингибиторами обратного захвата серотонина или антиагрегантами, например, аспирином. Совместное применение НПВП и метотрексата может повысить

уровень метотрексата в плазме, что приводит к увеличению его токсичности [35,53,56].

Учитывая более высокий риск побочных реакций на НПВП у пожилых людей, особенно желудочно-кишечных кровотечений, рекомендуется использовать самую низкую эффективную дозу НПВП в течение как можно более короткого периода времени. У пожилых необходимо регулярно контролировать нежелательные явления со стороны ЖКТ и показатели функции почек в течение всего срока терапии НПВП [53].

## Заключение

Таким образом, результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований и мета-анализов подтверждают высокую анальгетическую и противовоспалительную активность, хорошую переносимость и благоприятное соотношение «польза/риск» ацеклофенака, что позволяют говорить о целесообразности его широкого применения как препарата первой линии при распространенных заболеваниях суставов и позвоночника [57]. Ацеклофенак в повседневной клинической практике может использоваться для лечения как острых, так и хронических воспалительных и дегенеративных заболеваний опорно-двигательного аппарата. Рекомендуемая доза Аэртала (ацеклофенака) составляет 100 мг (одна таблетка) два раза в сутки (максимальная рекомендуемая доза – 200 мг/сут). При использовании порошка для приготовления суспензии для приема внутрь содержимое пакетиков следует растворять в 40–60 мл воды и принимать немедленно. Рекомендуемая доза составляет 1 пакетик два раза в сутки.

**Конфликт интересов:** нет.

- Grau M, Montero JL, Guasch J, et al. The pharmacological profile of aceclofenac, a new nonsteroidal antiinflammatory and analgesic drug. *Agents Actions Suppl* 1991;32:125–29.
- Yamazaki R, Kawai S, Matsuzaki T, et al. Aceclofenac blocks prostaglandin E2 production following its intracellular conversion into cyclooxygenase inhibitors. *Europ J Pharmacol* 1997;329(2-3):181–7.
- González-Alvaro I, Carmona L, Díaz-González F, et al. Aceclofenac, a new non-steroidal antiinflammatory drug, decreases the expression and function of some adhesion molecules on human neutrophils. *J Rheumatol* 1996;23(4):723–9.
- Raza K, Kumar M, Kumar P, et al. Topical delivery of aceclofenac: challenges and promises of novel drug delivery systems. *Biomed Res Int* 2014;2014:406731.
- Dingle JT. The effects of NSAID on the matrix of human articular cartilages. *Z Rheumatol* 1999;58(3):125–9.
- Blot L, Marcelis A, Devoegelaer JP, Manicourt DH. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. *Br J Pharmacol* 2000;131(7):1413–21.
- Riley GP, Cox M, Harrall RL, et al. Inhibition of tendon cell proliferation and matrix glycosaminoglycan synthesis by non-steroidal anti-inflammatory drugs in vitro. *J Hand Surg Br* 2001;26(3):224–8.
- Marrero-Berrios I, Salter SE, Hirday R, et al. In vitro inflammatory multicellular model of osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil Open* 2024;6(1):100432.
- Lee AS, Ellman MB, Yan D, et al. A current review of molecular mechanisms regarding osteoarthritis and pain. *Gene* 2013;527(2):440–7.
- Gonzalez E, de la Cruz C, de Nicolas R, et al. Long-term effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the production of cytokines and other inflammatory mediators by blood cells of patients with osteoarthritis. *Agents Actions* 1994;41(3-4):171–8.
- Syggelos SA, Giannopoulou E, Gouvousis PA, et al. *In vitro* effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on cytokine, prostanoid and matrix metalloproteinase production by interface membranes from loose hip or knee endoprostheses. *Osteoarthr Cartilage* 2007;15(5):531–42.
- Maneiro E, López-Armas MJ, Fernández-Sueiro JL, et al. Aceclofenac increases the synthesis of interleukin 1 receptor antagonist and decreases the production of nitric oxide in human articular chondrocytes. *J Rheumatol* 2001;28(12):2692–9.
- Alvarez-Soria MA, Herrero-Beaumont G, et al. Long-term NSAID treatment directly decreases COX-2 and mPGES-1 production in the articular cartilage of

- patients with osteoarthritis. *Osteoarthr Cartilage* 2008;16(12):1484–93.
- Dingle J, Parker M. NSAID stimulation of human cartilage matrix synthesis. A study of the mechanism of action of aceclofenac. *Clin Drug Invest* 1997;14:353–62.
- Akimoto H, Yamazaki R, Hashimoto S, et al. 4'-Hydroxy aceclofenac suppresses the interleukin-1-induced production of pro-matrix metalloproteinases and release of sulfated-glycosaminoglycans from rabbit articular chondrocytes. *Eur J Pharmacol* 2000;401(3):429–36.
- Yamazaki R, Kawai S, Mizushima Y, et al. A major metabolite of aceclofenac, 4'-hydroxy aceclofenac, suppresses the production of interstitial pro-collagenase/proMMP-1 and pro-stromelysin-1/proMMP-3 by human rheumatoid synovial cells. *Inflamm Res* 2000;49(3):133–8.
- Ward DE, Veys EM, Bowdler JM, Roma J. Comparison of aceclofenac with diclofenac in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 1995;14(6):656–62.
- Vohra F, Raut A. Comparative efficacy, safety, and tolerability of diclofenac and aceclofenac in musculoskeletal pain management: A systematic review. *Indian J Pain* 2016;30:3–6.
- Patel PB, Patel TK. Efficacy and safety of aceclofenac in osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Rheumatol* 2017;4(1):11–8.
- Jung SY, Jang EJ, Nam SW, et al. Comparative effectiveness of oral pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: A network metaanalysis. *Mod Rheumatol* 2018;28(6):1021–8.
- Legrand E. Aceclofenac in the management of inflammatory pain. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5(6):1347–57.
- Lemmel EM, Leeb B, De Bast J, Aslanidis S. Patient and physician satisfaction with aceclofenac: results of the European Observational Cohort Study (experience with aceclofenac for inflammatory pain in daily practice). *Aceclofenac is the treatment of choice for patients and physicians in the management of inflammatory pain. Curr Med Res Opin* 2002;18(3):146–53.
- Schattenkirchner M, Milachowski KA. A double-blind, multicentre, randomised clinical trial comparing the efficacy and tolerability of aceclofenac with diclofenac resinate in patients with acute low back pain. *Clin Rheumatol* 2003;22(2):127–35.
- Bhattacharjya B, Naser SM, Biswas A. Effectiveness of tolperisone hydrochloride with aceclofenac as combined therapy in acute low back pain. *Indian J Phys Med Rehabil* 2012;23(2):74–8.
- Dooley M, Spencer CM, Dunn CJ. Aceclofenac: a reappraisal of its use in the management of pain and rheumatic disease. *Drugs* 2001;61(9):1351–78.
- Brogden RN, Wiseman LR. Aceclofenac. A review of its pharmacodynamic properties and therapeutic potential in the treatment of rheumatic disorders and in pain management. *Drugs* 1996;52(1):113–24.
- Haskinsson E, Irani M, Murray F. A large prospective open-label, multicentre SAMM study, comparing the safety of aceclofenac with diclofenac in patients with rheumatic disease. *Eur J Rheum Inflamm* 2000;17:1–7.
- Zaragoza Marcet A. Comparative incidence of upper gastrointestinal bleeding associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Rev Esp Enferm Dig* 2002;94(1):7–18.
- Pareek A, Chandurkar N. Comparison of gastrointestinal safety and tolerability of aceclofenac with diclofenac: a multicenter, randomized, double-blind study in patients with knee osteoarthritis. *Curr Med Res Opin* 2013;29(7):849–59.
- Patel PB, Patel TK. Efficacy and safety of aceclofenac in osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Rheumatol* 2017;4(1):11–8.
- Peris F, Bird HA, Smi U, et al. Treatment compliance and safety of aceclofenac versus standard NSAIDs in patients with common arthritis disorders: a meta-analysis. *Eur J Rheum Inflamm* 1996;16(1):37–45.
- Yanagawa A, Endo T, Kusakari K, et al. Endoscopic evaluation of aceclofenac-induced gastroduodenal mucosal damage: A double-blind comparison with sodium diclofenac and placebo. *J Rheumatol* 1998;8:249–59.
- Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf* 2012;35(12):1127–46.
- Scarpignato C, Lanas A, Blandizzi C, et al. International NSAID Consensus Group. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis – an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. *BMC Med* 2015;13:55.
- Moore N, Pollack C, Butkerait P. Adverse drug reactions and drug-drug interactions with over-the-counter NSAIDs. *Ther Clin Risk Manag* 2015;11:1061–75.
- Инструкция по применению препарата ацеклофенак. <https://www.vidal.ru/drug/aceclofenac>. Дата обращения 20.02.2024.
- Gunaydin C, Bilge SS. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs at the molecular level. *Eurasian J Med* 2018;50(2):116–21.
- Rudic RD, Brinster D, Cheng Y, et al. COX-2-derived prostacyclin modulates vascular remodeling. *Circ Res* 2005;96(12):1240–7.
- Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Vesilainen R, et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a national case-control study from Finland. *Eur Heart J* 2006;27:1657–63.
- Каратеев А.Е., Денисов Л.Н., Маркелова Е.И. и др. Результаты клинического исследования АЭРОПЛАН (анализ эффективности и риска осложнений при лечении артрита ацеклофенаком и нимесулидом). *Consilium medicum* 2013;2:52–7 [Karateev AE, Denisov LN, Markelova EI, et al. Results of AEROPLAN clinical study (analysis of efficacy and risk of complications in the treatment of arthritis using aceclofenac and nimesulide). *Consilium medicum* 2013;2:52–7 (In Russ.)].
- Schink T, Kollhorst B, Varas Lorenzo C, et al. Risk of ischemic stroke and the use of individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: A multi-country European database study within the SOS Project. *PLoS One* 2018;13(9):e0203362.
- MacLennan GMC, Straatman H, Arfth A, et al. Risk of acute myocardial infarction during use of individual NSAIDs: A nested case-control study from the SOS project. *PLoS One* 2018;13(11):e0204746.
- Jung S-Y, Song SY, Kim E. Trends in ambulatory analgesic usage after myocardial infarction: A nationwide cross-sectional study of real-world data. *Healthcare* 2022;10:446.

44. Arfè A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, et al. Safety of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (SOS) Project Consortium. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ* 2016;354:i4857.
45. Torri G, Vignati C, Agrifoglio E et al. Aceclofenac versus piroxicam in the management of osteoarthritis of knee: a double-blind controlled study. *Curr Ther Res* 1994 55(5):576–83.
46. Kornasoff D, Frerick H, Bowdler J, Montell E. Aceclofenac is a well-tolerated alternative to naproxen in the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 1997;16(1):32–8.
47. Pasero G, Ruju G, Marcolongo R. Aceclofenac versus naproxen in the treatment of ankylosing spondylitis: a double-blind, controlled study. *Curr Ther Res* 1994;55:833–42.
48. Martín-Mola E, Gijón-Baños J, Ansoleaga JJ. Aceclofenac in comparison to ketoprofen in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1995;15(3):111–6.
49. Kornasoff D, Maisenbacher J, Bowdler J, Raber A. The efficacy and tolerability of aceclofenac compared to indomethacin in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1996;15(6):225–30.
50. Batlle-Gualda E, Román Ivorra J, Martín-Mola E, et al. Aceclofenac vs paracetamol in the management of symptomatic osteoarthritis of the knee: a double-blind 6-week randomized controlled trial. *Osteoarthr Cartilage* 2007;15(8):900–8.
51. Raber A, Heras J, Costa J, et al. Incidence of spontaneous notifications of adverse reactions with aceclofenac, meloxicam, and rofecoxib during the first year after marketing in the United Kingdom. *Ther Clin Risk Manag* 2007;3(2):225–30.
52. Lapeyre-Mestre M, Grolleau S, Montastruc JL; Association FranHaise des Centres ROgionaux de Pharmacovigilance (CRPV). Adverse drug reactions associated with the use of NSAIDs: a case/noncase analysis of spontaneous reports from the French pharmacovigilance database 2002–2006. *Fundam Clin Pharmacol* 2013;27(2):223–30.
53. Iolascon G, Giménez S, Mogyorósi D. A review of aceclofenac: analgesic and anti-inflammatory effects on musculoskeletal disorders. *J Pain Res* 2021;14:3651–63.
54. Gooch K, Culleton BF, Manns BJ, et al. NSAID use and progression of chronic kidney disease. *Am J Med* 2007;120(3):280.
55. Ungprasert P, Cheungpasitporn W, Crowson CS, Matteson EL. Individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Intern Med* 2015;26(4):285–91.
56. Manappallil RG, Prasan D, Peringat J, Biju IK. Severe bone marrow suppression due to methotrexate toxicity following aceclofenac-induced acute kidney injury. *BMJ Case Rep* 2018;2018:bcr2018224722.
57. Каратеев А.Е. Оценка популяционной безопасности НПВП в рамках общеевропейской программы SOS: фокус на ацеклофенак. *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика* 2020;12(2):109–13 [Karateev AE. Evaluation of the population safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the framework of the PanEuropean SOS program: focus on aceclofenac. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics* 2020;12(2):109–13 (In Russ.)].

## Aceclofenac: a balance of efficacy and safety in the treatment of pain and inflammation

N.V. Titova<sup>1,2</sup>, I.A. Putyatin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian Research Medical University, Moscow, <sup>2</sup>Department of Neurodegenerative Diseases, Federal Center of Brain and Neurotechnologies, Moscow, Russia

The authors review the mechanism of action of the non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) aceclofenac and the results of its clinical trials in patients with pain and inflammatory syndromes. The studies suggest that aceclofenac has a pronounced analgesic and anti-inflammatory effects and promotes restoration of cartilage tissue, inhibiting catabolic processes associated with inflammation. In back pain, the drug can be used in monotherapy or in combination with a myorelaxant. A significant advantage of aceclofenac over other NSAIDs is a favourable safety profile and minimal risk of gastric and cardiac toxicity, which contributes to improved adherence to treatment. Aceclofenac is a NSAID with a favourable benefit/risk ratio.

**Key words:** *Aceclofenac, NSAIDs, pain, back pain, inflammation.*

**Conflict of interest:** none declared.

**Correspondence to:** N. Titova. Ostrovityanova, 1, Moscow 117997, Russia. nattitova@yandex.ru.

**To cite:** Titova NV, Putyatin IA. Aceclofenac: a balance of efficacy and safety in the treatment of pain and inflammation. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2024;33(1):23–30 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2024-1-23-30.

## Диагностическое и прогностическое значение NT-proBNP у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и декомпенсированной сердечной недостаточностью

И.А. Мисан<sup>1</sup>, О.С. Аришева<sup>1,2</sup>, И.В. Гармаш<sup>1,2</sup>, С.А. Галочкин<sup>1,2</sup>,  
Н.И. Хуцишвили<sup>1</sup>, Ж.Д. Кобалава<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева, Медицинский институт, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, <sup>2</sup>ГКБ им. В.В. Виноградова, Москва

**Для корреспонденции:** И.В. Гармаш, Москва, 117292, Вавилова, 61, lgarmash@bk.ru.

**Для цитирования:** Мисан И.А., Аришева О.С., Гармаш И.В. и др. Диагностическое и прогностическое значение NT-proBNP у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и декомпенсированной сердечной недостаточностью. *Клин фармакол тер* 2024;33(1):31-37 [Misan I, Arisheva O, Garmash I, et al. Diagnostic and prognostic value of NT-proBNP in patients with non-alcoholic fatty liver disease and acute decompensated heart failure. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2024;33(1):31-37 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2024-1-31-37.

**Цель.** Изучить содержание N-терминального пропептида натрийуретического гормона (NT-proBNP) у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и острой декомпенсацией сердечной недостаточности (ОДСН) при поступлении и при выписке и оценить его влияние на клинические исходы.

**Материал и методы.** В исследование были включены 566 пациентов, госпитализированных с ОДСН II–IV функционального класса (ФК) по NYHA (49,3% мужчин, средний возраст  $72,4 \pm 11,4$  лет). Всем пациентам при поступлении и выписке измеряли содержание NT-proBNP. Степень стеатоза печени определяли с помощью фиброэластометрии на аппарате Fibroscan 502 touch (Echosens, Франция) с использованием ультразвуковой опции CAP. Значения CAP анализировали следующим образом: менее 294 дБ/м — стеатоз 0 степени (S0), 295–309 дБ/м — 1 степени (S1), 310–330 дБ/м — 2 степени (S2), 331 дБ/м и выше — 3 степени (S3). Во время периода наблюдения оценивали смертность от любых причин и частоту повторных госпитализаций.

**Результаты.** НАЖБП диагностирована у 168 (29,7%) из 566 пациентов с ОДСН. Частота ее у пациентов с сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) была выше (43%), чем у пациентов со сниженной ФВ (25%). У пациентов с выраженным стеатозом (S3) медиана содержания NT-proBNP была достоверно ниже, чем у пациентов с умеренным стеатозом (S1, S2) и без стеатоза (S0) как при поступлении (926, 1246 и 1850 пг/мл, соответственно,  $p < 0,001$ ), так и при выписке (480, 1077 и 1685 пг/мл,  $p < 0,001$ ). По данным мно-

гофакторного регрессионного анализа Кокса, содержание NT-proBNP  $> 1593$  пг/мл при выписке и ФВ  $< 40\%$  независимо ассоциировались с более высоким риском смерти от любых причин в течение периода наблюдения (отношения шансов 3,14; 95% доверительный интервал 1,52–6,43;  $p < 0,001$ , и 2,90; 1,46–5,76;  $p = 0,002$ , соответственно).

**Выводы.** У пациентов с ОДСН, сочетавшейся с НАЖБП, выявлено более низкое содержание NT-proBNP при поступлении и при выписке, однако уровни его и ФВ ЛЖ при выписке имели важное значение для оценки риска смерти от любой причины.

**Ключевые слова.** Декомпенсация хронической сердечной недостаточности, NT-proBNP, неалкогольная жировая болезнь печени, распространенность, летальность, прогноз.

У значительной части пациентов, госпитализированных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ОДСН), при выписке из стационара сохраняются клинические и лабораторно-инструментальные признаки застоя, что приводит к повышению риска смерти и повторных госпитализаций [1–3]. Повышение содержания N-концевого фрагмента промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), отражающее тяжесть застоя крови, является одним из основных критериев диагностики сердечной недостаточности (СН) и неблагоприятным прогностическим фактором [4]. Значимое влияние на содержание NT-proBNP могут оказывать

пол, возраст, масса тела, этническая принадлежность и сопутствующие заболевания, такие как ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, острый коронарный синдром, фибрилляция предсердий, почечная недостаточность. Известно, что содержание NT-proBNP снижается у людей с ожирением [5-8].

Уровни NT-proBNP могут быть снижены у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) [9-12], которая во всем мире является ведущей причиной хронических заболеваний печени. Распространенность НАЖБП увеличивается параллельно с пандемией метаболического синдрома и сахарного диабета и в настоящее время достигает 25–30% [13,14]. Согласно последним исследованиям, НАЖБП рассматривается как независимый фактор риска и прогрессирования СН [15-17].

Исследование уровней NT-proBNP у пациентов с НАЖБП и ОДСН ранее не проводилось. Целью исследования было изучить содержание NT-proBNP при поступлении и при выписке и оценить его пороговые значения и прогностическое значение у пациентов с ОДСН и НАЖБП.

## Материалы и методы

В исследование включали госпитализированных пациентов с ОДСН, которую диагностировали в соответствии с действующими рекомендациями: быстрое возникновение или нарастание симптомов и признаков СН в сочетании со структурно-функциональными изменениями сердца и повышенным уровнем NT-proBNP [4]. Диагноз НАЖБП устанавливался в соответствии с клиническими рекомендациями Российского научного медицинского общества терапевтов и гастроэнтерологов по диагностике и лечению НАЖБП [14].

Критериями исключения были острый коронарный синдром (ОКС) или инсульт давностью менее месяца, хроническая болезнь почек (ХБП) в терминальной стадии, употребление алкоголя в анамнезе (>210 мл этанола в неделю для мужчин и >140 мл в неделю для женщин) и/или алкогольный эксцесс перед госпитализацией, клинико-лабораторные стигмы хронической алкогольной интоксикации, злокачественные новообразования, отечный синдром другой этиологии, напряженный асцит, правосторонний гидроторакс, другие хронические заболевания печени (аутоиммунные заболевания печени, вирусные гепатиты и др.), прием препаратов, способствующих развитию стеатоза (химиотерапия, тамоксифен, глюкокортикостероиды и др.), выраженные когнитивные нарушения и иммобилизация. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании, которое было одобрено этическим комитетом Медицинского института РУДН.

Содержание NT-proBNP в плазме крови определяли с помощью иммуноферментного анализа при поступлении и при выписке.

Стандартную эхокардиографию, измерение диаметра нижней полой вены и ультразвуковое исследование легких проводили с помощью аппарата VIVID-E90 (General Electric Healthcare, США). СН с низкой фракцией выброса левого желудочка (СНнФВ) диагностировали при ФВ<40%, СН с умеренной ФВ (СНуФВ) – при ФВ 41-49% и СН с сохраненной ФВ (СНсФВ) – при ФВ ≥50%.

Степень стеатоза печени определяли с помощью фиброэластометрии на аппарате Fibroscan 502 Touch (Echosens, Франция) с использованием ультразвуковой опции CAP

(Controlled Attenuation Parameter – контролируемый параметр затухания). Использовали стандартный датчик (М) и датчик для тучных пациентов (XL). Пациент находился в положении лежа на спине с отведенной за голову правой рукой. Измерения проводились в области VIII–IX межреберных промежутков справа от задней до передней аксиллярной линии с выполнением не менее 10 достоверных измерений в ходе одного обследования по стандартной методике. Результаты считали достоверными, если успешными были не менее 60% измерений с интерквартильным соотношением менее 30%. Для верификации степени стеатоза при НАЖБП использовали следующие пороговые значения CAP: менее 294 дБ/м – стеатоз 0 степени (S0), 295-309 дБ/м – 1 степени (S1), 310-330 дБ/м – 2 степени (S2), 331 дБ/м и выше – 3 степени (S3) [18].

Неблагоприятные исходы оценивали во время госпитализации (смерть от любых причин) и в течение 2 лет после выписки (повторные госпитализации по поводу ОДСН, смерть от прогрессирующей СН и от любых причин) по данным системы ЕМИАС, а также методом структурированного опроса при повторном визите или при телефонных контактах с пациентами или их родственниками.

Статистическая обработка результатов выполнялась с помощью программ Statistica (версия 10.0; StatSoft) и SPSS (версия 26.0). Для описания количественных переменных использовали среднее арифметическое (М) и стандартное отклонение (SD) (для нормального распределения) или медиану (Me) и интерквартильный размах (IQR) (для распределения, отличавшегося от нормального). Качественные переменные описывали абсолютными (n) и относительными (%) значениями. Взаимосвязь между двумя признаками определяли методом корреляции Спирмена. Различия между двумя группами оценивали с помощью U-критерия Манна-Уитни для количественных переменных и критерия хи-квадрата Пирсона ( $\chi^2$ ) для качественных переменных. Оценку достоверности различий в одной группе в разных точках проводили по W-критерию Уилкоксона. Для множественных сравнений использовали однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, а при ненормальном распределении – тест Краскела-Уоллиса. Выживаемость оценивали методом Каплана–Мейера с использованием критерия log-rank.

Для оценки влияния различных показателей (в качестве непрерывной и дискретной величины) на риск наступления интересующей переменной использовали однофакторные и многофакторные модели регрессионного анализа Кокса. Переменные, включенные в модель, были выбраны в соответствии с их клинической значимостью. Для определения пороговых значений выживаемости проводили ROC-анализ с использованием индекса Юдена. Достоверными считали результаты при значении  $p < 0,05$ .

## Результаты

С января 2020 г. по январь 2023 г. в ГКБ им. В.В. Виноградова были экстренно госпитализированы 1187 пациентов с ОДСН. В одноцентровое проспективное исследование были включены 566 пациентов, соответствующих критериям включения и исключения из исследования (49,3% мужчин, средний возраст  $72,4 \pm 11,4$  лет). У большинства пациентов имелась артериальная гипертензия (91,3%), более чем у половины – ожирение (57,1%), хроническая болезнь почек (52,3%) и ишемическая болезнь сердца (51,1%), примерно у трети – сахарный диабет 2 типа (33,3%) и перенесенный инфаркт миокарда (36,4%). Характеристика пациентов



**ТАБЛИЦА 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов (n=566)**

Параметр	Значение
Мужчины, n (%)	279 (49,3)
Возраст, годы	72,4±11,4
Длительность СН, годы	2,0 (1;5)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	30,9 (26,8;35,6)
Курение, n (%)	121 (21,4)
Функциональный класс СН по NYHA, n (%)	
II	31 (5,5)
III	304 (53,7)
IV	231 (40,8)
Фракция выброса левого желудочка, %	45 (35;55)
Фракция выброса левого желудочка, n (%)	
<40	183 (32,3)
40–49	150 (26,5)
≥50%	233 (41,2)
Артериальная гипертония, n (%)	517 (91,3)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	289 (51,1)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	206 (36,4)
Сахарный диабет, n (%)	189 (33,3)
Ожирение, n (%)	323 (57,1)
Неалкогольная жировая болезнь печени, n (%)	168 (29,7)
Фибрилляция предсердий, n (%)	368 (64,9)
Инсульт в анамнезе, n (%)	90 (15,9)
Хроническая болезнь почек, n (%)	296 (52,3)
Шкала Чарлсон, баллы	6,0 (4,0;8,0)
NT-proBNP, пг/мл	1755 (753;3261)

Примечание: СН – сердечная недостаточность

представлена в табл. 1.

НАЖБП была диагностирована у 168 (29,7%) из 566 пациентов с ОДСН. Среди пациентов с сохраненной ФВ частота ее была выше (43%), чем среди пациентов с низкой ФВ (25%). Группы пациентов, страдавших и не страдавших НАЖБП, были сопоставимы по полу, но отличались по среднему возрасту (табл. 2). В первой группе была значительно выше доля пациентов с артериальной гипертонией, сахарным диабетом 2 типа, ожирением и хроническими обструктивными заболеваниями легкими, а также с сохраненной ФВ. Медиана ФВ у пациентов с НАЖБП была статистически значимо выше, чем у пациентов без НАЖБП.

Медиана содержания NT-proBNP в группе пациентов с НАЖБП была значительно ниже, чем в группе сравнения как при поступлении [1070 (268;2127) пг/мл и 1850 (798;3515) пг/мл, соответственно,  $p<0,001$ ], так и при выписке из стационара [808 (158;1574) пг/мл и 1685 (628;2733) пг/мл,  $p<0,001$ ]. Кроме того, содержание NT-proBNP при поступлении и выписке зависело от выраженности стеатоза печени. У пациентов с выраженным стеатозом (S3) оно было достоверно ниже, чем с умеренным стеатозом (S1, S2) и без стеатоза (S0) (табл. 3).

Во время периода наблюдения (от 3 дней до 2,8 лет; в среднем 1,2 года) конечные точки были зарегистрированы у 327 (57,8%) пациентов. В группе пациентов с НАЖБП общая смертность и смертность от ОДСН были достоверно ниже, чем в группе пациентов без НАЖБП, в то время как разница госпитальной смертности и частоты повторных госпитализаций по поводу ОДСН между группами не достигла стати-

стической значимости (табл. 4). Кривые выживаемости (Каплана–Майера) в зависимости от наличия НАЖБП представлены на рис. 1.

По данным ROC-анализа, пороговое значение уровня NT-proBNP при выписке, позволявшее прогнозировать смерть от любых причин, составило >1593 пг/мл у пациентов с НАЖБП (чувствительность 62,5; специфичность 68,1;  $p=0,025$ ; AUC 0,634; индекс Юдена 0,3057) и >2332 пг/мл у пациентов без НАЖБП (чувствительность 88,0; специфичность 45,5;  $p=0,001$ ; AUC 0,652; индекс Юдена 0,3057). Кривые Каплана–Мейера кумулятивной вероятности выживания (общая смертность) у пациентов с НАЖБП, у которых содержание NT-proBNP было выше или ниже указанного порогового значения (1593 пг/мл), представлены на рис. 2.

По данным однофакторного регрессионного анализа Кокса, наиболее значимыми факторами риска смерти от любых причин у пациентов с НАЖБП были увеличение содержания NT-proBNP при выписке >1593 пг/мл и снижение ФВ ЛЖ<40% (табл. 5). Независимое прогностическое значение этих факторов было подтверждено в многофакторной модели, в которую включили переменные, увеличивающие риск наступления неблагоприятного исхода по данным однофакторного анализа и литературы (возраст, ИМТ, ФВ ЛЖ, III-IV функциональный класс СН, индекс Чарлсона, NT-proBNP >1593 пг/мл, ФВ ЛЖ<40). Отношение шансов (ОШ) от любых причин для содержания NT-proBNP при выписке >1593 пг/мл составило 3,06 (95%

**ТАБЛИЦА 2. Общая характеристика пациентов с ОДСН в зависимости от наличия НАЖБП**

Показатель	НАЖБП (n=168)	Без НАЖБП (n=398)	p
Мужчины, n (%)	83 (49,4)	196 (49,2)	0,953
Возраст, годы	69,9±10,2	73,5±11,8	<0,001
Длительность СН, годы	2 (1;5)	2 (0,5;5)	0,327
Койко-день, дни	8 (7;9)	8 (7;10)	0,318
ФК СН по NYHA, n (%)			0,359
II	64 (38,1)	127 (31,9)	
III	72 (42,9)	187 (47,0)	
IV	32(19,0)	84 (21,1)	
ФВ ЛЖ, %	48 (38;56)	45 (35;55)	0,028
Сохраненная ФВ ЛЖ, n (%)	75 (44,6)	140 (35,2)	0,030
Артериальная гипертония, n (%)	160 (95,2)	358 (89,9)	0,041
ИБС, n (%)	80 (47,6)	209 (52,5)	0,245
Фибрилляция предсердий, n (%)	105 (62,4)	263 (66,0)	0,470
Периф. атеросклероз, n (%)	27 (16,1)	52 (13,1)	0,327
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	72 (42,9)	112 (28,1)	<0,001
Ожирение, n (%)	142 (84,5)	181 (45,5)	<0,001
ХОБЛ/БА, n (%)	42 (25,0)	60 (15,1)	0,004
Хрон. болезнь почек, n (%)	75 (44,6)	221 (55,5)	0,027
Хроническая анемия, n (%)	24 (14,3)	81 (20,3)	0,098
Курение, n (%)	38 (22,6)	83 (20,8)	0,166
Шкала Чарлсон, баллы	6,0 (4,0;7,0)	6,0 (4,0;8,0)	0,113
САД, мм рт. ст.	136 (121;153)	123 (108;140)	<0,001
ДАД, мм рт. ст.	75 (67;83)	70 (63;79)	0,012
NT-proBNP пг/мл			
при поступлении	1070 (268;2127)	1850 (798;3515)	<0,001
при выписке	808 (158;1574)	1685 (628;2733)	<0,001

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, БА – бронхиальная астма, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, ФК – функциональный класс

**ТАБЛИЦА 3. Содержание NT-проBNP (пг/мл) в зависимости от степени стеатоза печени**

Показатель	S0	S1, S2	S3	p
NT-проBNP поступление	1850 (798;3515)	1246 (298;2000)	926 (256;1870)	<0,001
выписка	1685 (628;2733)	1077 (250;1649)	480 (107;1406)	<0,001

**ТАБЛИЦА 4. Смертность и частота повторных госпитализаций по поводу ОДСН в двух группах, n (%)**

Показатели	НАЖБП (n=168)	Без НАЖБП (n=398)	ОШ (95% ДИ), p
Госпитальная смертность	5 (3,0)	24 (6,7)	2,14 (0,82-5,58), p=0,090
Смертность от любых причин	34 (20,2)	117 (29,4)	1,58 (1,08-2,31), p=0,019
Смертность от ОДСН	7 (4,2)	41 (10,3)	2,66 (1,19-5,93), p=0,017
Повторная госпитализация	48 (28,6)	128 (32,2)	1,32 (0,94-1,85), p=0,093

ДИ 1,42–6,58; p=0,004), для ФВ ЛЖ<40% – 3,89 (95% ДИ 1,71–8,21; p=0,001).

### Обсуждение

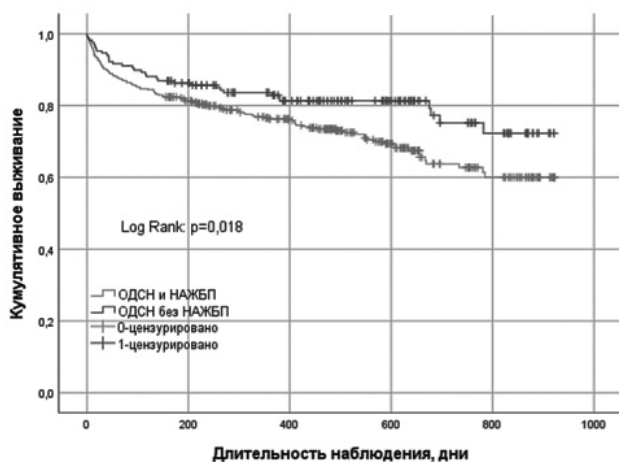
Предыдущие клинические исследования показали, что НАЖБП ассоциирована с изменениями энергетического метаболизма миокарда, развитием субклинического ремоделирования, систолической и диастолической дисфункцией миокарда на ранних стадиях заболевания, независимо от установленных факторов риска СН, что позволяет предположить, что НАЖБП может быть независимым фактором риска развития и прогрессирования СН [15-17,19]. Диастолическая дисфункция ЛЖ является сильным предиктором сердечно-сосудистых заболеваний, в частности СНсФВ [20]. В последнее время накапливается все больше данных, свидетельствующих о том, что НАЖБП играет важную роль в патогенезе СНсФВ [21,22].

В нашем исследовании частота НАЖБП у пациентов

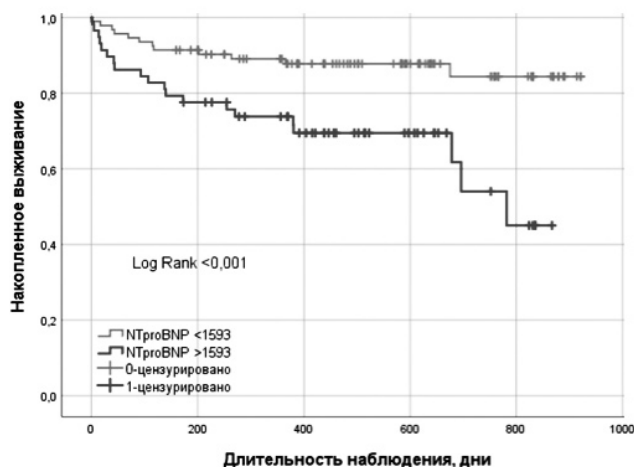
с СНсФВ была выше (42%), чем у пациентов с СНнФВ (25%). Полученные нами данные согласуются с результатами недавнего проспективного исследования, которое показало, что распространенность НАЖБП среди амбулаторных пациентов с СНсФВ достигает 50% и превышает таковую в общей популяции [23]. В другом ретроспективном исследовании было выявлено увеличение риска развития СН у пациентов с НАЖБП, причем риск СНсФВ был выше такового СНнФВ [24].

Нами были выявлена значительно более низкая медиана содержания NT-проBNP у больных с НАЖБП и ОДСН по сравнению с таковой у пациентов без НАЖБП при поступлении и при выписке. У пациентов с выраженным стеатозом печени (S3) медианы содержания NT-проBNP при поступлении и при выписке были достоверно ниже, чем у пациентов с умеренным стеатозом (S1, S2) и без стеатоза (S0).

В литературе мы не нашли исследования, в которых изучались уровни NT-проBNP у пациентов с ОДСН и НАЖБП. Таким образом, мы впервые показали связь между выраженностью стеатоза печени и содержанием NT-проBNP у таких пациентов. В нескольких публикациях сообщалось о существовании обратной взаимосвязи между уровнем NT-проBNP и наличием НАЖБП. В исследовании MESA у 4529 участников, не страдавших сердечно-сосудистыми заболеваниями, более низкие уровни NT-проBNP были связаны с большей распространенностью НАЖБП [9]. В другом исследовании у 351 пациента с подтвержденной при биопсии НАЖБП, у которых отсутствовали сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе, низкие уровни NT-проBNP тесно ассоциировались с более высокой распространенностью неалкогольного стеатогепатита [10]. А. Metwaly и соавт. выявили тенденцию к снижению содержания NT-проBNP у больных НАЖБП и его достоверное повышение у пациентов с циррозом печени после перенесенного вирусного гепатита С [11]. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа и НАЖБП снижение уровня NT-проBNP в плазме крови независимо ассоциирова-



**Рис. 1. Кривые Каплана–Мейера кумулятивной вероятности выживания (общая смертность слева и смертность от ОДСН справа) в зависимости от наличия НАЖБП**



**Рис. 2. Кривые Каплана–Мейера кумулятивной вероятности выживания (общая смертность) в зависимости от уровня NT-proBNP**

лось с высоким содержанием жира в печени, которое измеряли с помощью магнитно-резонансной спектроскопии [12].

Во многих исследованиях жировая дистрофия печени рассматривается как проявление висцерального ожирения [25,26]. Во Фрамингемском исследовании была выявлена обратная связь между уровнями NT-proBNP в плазме и накоплением внутрибрюшного висцерального жира даже после поправки на ИМТ, в то время как связь уровней NT-proBNP с содержанием подкожного жира отсутствовала [27]. В другом исследовании показана значимая связь между более высокими уровнями NT-proBNP и меньшим количеством внутрипеченочного жира, измеренного с помощью магнитно-резонансной спектроскопии [25]. У 608 пациентов с сахарным диабетом 2 типа была продемонстрирована обратная корреляция между содержанием BNP и ИМТ, причем связь между BNP и массой висцерального жира была более сильной по сравнению с другими показателями ожирения [28]. Более высокие уровни натрийуретических пептидов независимо ассоциировались с “благоприятным” профилем ожирения, характеризующимся меньшим количеством висцерального жира и жира в печени и более высоким содержанием жира в нижней части тела [29].

Снижение уровня NT-proBNP при наличии НАЖБП

может быть связано с увеличением резистентности печеночных синусоидов, которое приводит к снижению преднагрузки сердца и, следовательно, внутрисердечного давления наполнения [30]. По мере прогрессирования НАЖБП увеличивается чреспеченочная обструкция кровотока, вызванная повышенным сопротивлением в синусоидальной области, что приводит к дальнейшему снижению содержания NT-proBNP [31].

Также было показано, что метаболический синдром связан со снижением содержания натрийуретических пептидов (ANP, BNP и CNP) и измененной экспрессией их рецепторов (NPR-A, NPR-B и NPR-C) [32]. Натрийуретические пептиды выводятся из кровообращения с помощью натрийуретического пептидного рецептора-C (NPR-C) [33]. Рецепторы натрийуретического пептида обнаружены в жировой ткани, сердечной и скелетных мышцах, почках и печени. Увеличение уровня инсулина в организме вызывает снижение экспрессии NPR-A и NPR-B в жировой ткани и увеличивает экспрессию NPR-C, тогда как голодание дает противоположный эффект [34]. Таким образом, повышение уровня инсулина приводит к уменьшению содержания натрийуретических пептидов за счет увеличения их клиренса. При этом снижается способность натрийуретических пептидов оказывать клеточное действие из-за уменьшения количества рецепторов NPR-A и NPR-B [35].

Уровень BNP оставался важным прогностическим фактором позволявшим предсказать ухудшение симптомов СН, нарастание гемодинамических нарушений и повышенную смертность независимо от уровня ИМТ несмотря на его более низкие значения в исследовании у 316 пациентов с ожирением и СН [36]. В нашем исследовании в многофакторной регрессионной модели повышение содержания NT-proBNP >1593 пг/мл при выписке у пациентов с ОДСН и НАЖБП также ассоциировалось с повышенным риском смерти.

## Заключение

Группа пациентов с ОДСН и НАЖБП характеризовалась более высокими значениями ФВ ЛЖ и более низким содержанием NT-proBNP, которое обратно коррелировало со степенью стеатоза, что может затруднять своевременную диагностику СН и назначение адекватной терапии. При этом увеличение содержания NT-proBNP выше порогового значения и низкая ФВ

**ТАБЛИЦА 5. Результаты однофакторного и многофакторного регрессионного анализа Кокса риска смерти от любой причины у пациентов с НАЖБП и ОДСН**

	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p
Возраст	1,01	0,98-1,05	0,323	1,92	0,59-6,20	0,275
Артериальная гипертензия	0,57	0,17-1,90	0,366	0,34	0,95-1,25	0,105
Индекс Чарлсона	1,15	0,99-1,33	0,901	1,81	0,65-5,03	0,253
ШОКС, баллы	1,08	0,93-1,25	0,075	1,50	0,68-3,31	0,311
ФК СН (III–IV) NYHA	1,26	0,84-1,89	0,255	0,32	0,09-1,08	0,057
NT-proBNP >1593 пг/мл	3,14	1,52-6,43	0,002	3,06	1,42-6,58	0,004
ФВ ЛЖ <40%	2,90	1,46-5,76	0,002	3,89	1,71-8,21	0,001

Примечание: многофакторный анализ проводили с поправкой на пол, возраст, ИМТ, ФК СН (III–IV), баллы ШОКС, индекса Чарлсона

ЛЖ были связаны примерно с трехкратным увеличением риска смерти пациентов с НАЖБП после выписки из стационара.

**Конфликт интересов:** нет.

1. Кобалава Ж.Д., Сафарова А.Ф., Соловьева А.Е. и др. Легочный застой по данным ультразвукового исследования у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности. Кардиология 2019;59(8):5-14 [Kobalava ZhD, Safarova AF, Soloveva AE, et al. Pulmonary congestion by lung ultrasound in decompensated heart failure: associations, in-hospital changes, prognostic value. Kardiologiya 2019;59(8):5-14 (In Russ.)].
2. Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В., Сарлыков Б.К. и др. Интегральная оценка застоя у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Российский кардиологический журнал 2022;27(2):4799 [Kobalava ZhD, Tolkacheva VV, Sarlykov BK, et al. Integral assessment of congestion in patients with acute decompensated heart failure. Russian Journal of Cardiology 2022;27(2):4799 (In Russ.)].
3. Rubio-Gracia J, Demissei BG, ter Maaten JM, et al. Prevalence, predictors, and clinical outcome of residual congestion in acute decompensated heart failure. Int J Cardiol 2018;258:185-91.
4. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2021;42(36):3599-726.
5. Richards AM. The relationship of plasma NT-proBNP to age and outcomes in heart failure. JACC Heart Fail 2016;4(9):746-8.
6. Suthahar N, Meems LMG, Ho JE, de Boer RA. Sex-related differences in contemporary biomarkers for heart failure: a review. Eur J Heart Fail 2020;22:775-88.
7. Bajaj NS, Gutierrez OM, Arora G, et al. Racial differences in plasma levels of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and outcomes: The Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. JAMA Cardiol 2018;3(1):11-7.
8. Goetze JP, Bruneau BG, Ramos HR, et al. Cardiac natriuretic peptides. Nat Rev Cardiol 2020;17(11):698-717.
9. Sanchez OA, Lazo-Elizondo M, Zeb I, et al. Computerized tomography measured liver fat is associated with low levels of N-terminal pro-brain natriuretic protein (NT-proBNP). Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Metabolism 2016;65(5):728-35.
10. Qiao ZP, Zheng KI, Zhu PW, et al. Lower levels of plasma NT-proBNP are associated with higher prevalence of NASH in patients with biopsy-proven NAFLD. Nutr Metab Cardiovasc Di. 2020;30(10):1820-5.
11. Metwaly A, Khalik AA, Nasr FM, et al. Brain natriuretic peptide in liver cirrhosis and fatty liver: correlation with cardiac performance. Electron Physician 2016;8(2):1984-93.
12. Johansen ML, Schou M, Rasmussen J, et al. Low N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels are associated with non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. Diabetes Metab 2019;45(5):429-35.
13. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2018;15(1):11-20.
14. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2021;185(1):4-52 [Lazebnik LB, Golovanova EV, Turkina SV, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. Experimental and Clinical Gastroenterology 2021;1(1):4-52 (In Russ.)].
15. Chiu LS, Pedley A, Massaro JM, et al. The association of non-alcoholic fatty liver disease and cardiac structure and function - Framingham Heart Study. Liver Int 2020;40(10):2445-54.
16. Lee YH, Kim KJ, Yoo ME, et al. Association of non-alcoholic steatohepatitis with subclinical myocardial dysfunction in non-cirrhotic patients. J Hepatol 2018;68(4):764-72.
17. Simon TG, Bamira DG, Chung RT, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is associated with cardiac remodeling and dysfunction. Obesity (Silver Spring) 2017;25:1313-6.
18. Petroff D, Blank V, Newsome PN, et al. Assessment of hepatic steatosis by controlled attenuation parameter using the M and XL probes: an individual patient data meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol 2021;6(3):185-98.
19. VanWagner LB, Wilcox JE, Colangelo LA, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with subclinical myocardial remodeling and dysfunction: A population-based study. Hepatology. 2015;62(3):773-783.
20. Obokata M, Reddy YNV, Borlaug BA. Diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction: understanding mechanisms by using noninvasive methods. JACC Cardiovasc Imaging 2020;13(1 Pt 2):245-57.
21. Wang A, Li Z, Sun Z, et al. Heart failure with preserved ejection fraction and non-alcoholic fatty liver disease: new insights from bioinformatics. ESC Heart Fail 2023;10(1):416-31.
22. Itier R, Guillaume M, Ricci JE, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and heart failure with preserved ejection fraction: from pathophysiology to practical issues. ESC Heart Fail 2021;8(2):789-98.
23. Miller A, McNamara J, Hummel SL, et al. Prevalence and staging of non-alcoholic fatty liver disease among patients with heart failure with preserved ejection fraction. Sci Rep 2020;10(1):12440.
24. Fudim M, Zhong L, Patel KV, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of heart failure among Medicare beneficiaries. J Am Heart Assoc 2021;10(22):e021654.
25. Westerbacka J, Corner A, Tiikkainen M, et al. Women and men have similar

amounts of liver and intra-abdominal fat, despite more subcutaneous fat in women: implications for sex differences in markers of cardiovascular risk. Diabetologia 2004;47:1360-9.

26. Pietilainen KH, Rissanen A, Kaprio J, et al. Acquired obesity is associated with increased liver fat, intra-abdominal fat, and insulin resistance in young adult monozygotic twins. Am J Physiol Endocrinol Metab 2005;288:768-74.
27. Cheng S, Fox CS, Larson MG, et al. Relation of visceral adiposity to circulating natriuretic peptides in ambulatory individuals. Am J Cardiol 2011;108(7):979-84.
28. Sugisawa T, Kishimoto I, Kokubo Y, et al. Visceral fat is negatively associated with B-type natriuretic peptide levels in patients with advanced type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2010;89:174-80.
29. Neeland IJ, Winders BR, Ayers CR, et al. Higher Natriuretic peptide levels associate with a favorable adipose tissue distribution profile. J Am Coll Cardiol 2013;62:752-60.
30. Salah HM, Pandey A, Soloveva A, et al. Relationship of nonalcoholic fatty liver disease and heart failure with preserved ejection fraction. JACC Basic Transl Sci 2021;6(11):918-32.
31. Hirooka M, Koizumi Y, Miyake T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: portal hypertension due to outflow block in patients without cirrhosis. Radiology 2015;274(2):597-604.
32. Moro C, Lafontan M. Natriuretic peptides and cGMP signaling control of energy homeostasis. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2013;304:358-68.
33. Mangiafico S, Costello-Boerrigter LC, Andersen IA, et al. Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system: an evolving strategy in cardiovascular therapeutics. Eur Heart J 2013;34:886-93.
34. Nakatsuji H, Maeda N, Hibuse T, et al. Reciprocal regulation of natriuretic peptide receptors by insulin in adipose cells. Biochem Biophys Res Commun 2010;392:100-5.
35. Gentili A, Frangione MR, Albini E, et al. Modulation of natriuretic peptide receptors in human adipose tissue: Molecular mechanisms behind the "natriuretic handicap" in morbidly obese patients. Transl Res 2017;186:52-61.
36. Horwich MD, Hamilton MD, Fonarow GC. B-Type natriuretic peptide levels in obese patients with advanced heart failure. J Am Coll Cardiol 2006;47:85-90.

## Diagnostic and prognostic value of NT-proBNP in patients with non-alcoholic fatty liver disease and acute decompensated heart failure

I.A. Misan<sup>1</sup>, O.S. Arisheva<sup>1,2</sup>, I.V. Garmash<sup>1,2</sup>, S.A. Galochkin<sup>1,2</sup>, N.I. Khutsishvili<sup>1</sup>, Zh.D. Kobalava<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Medical Institute, Russian Peoples' Friendship University, <sup>2</sup>Vinogradov City Clinical Hospital, Moscow, Russia

**Aim.** To study N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) levels in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and acute decompensated heart failure (ADHF) and to evaluate its impact on clinical outcomes.

**Material and methods.** In a prospective single center study, we enrolled 566 patients hospitalized with ADHF (49.3% males, mean age 72.4±11.4 years). NT-proBNP levels were measured upon admission and at discharge from the hospital. Liver steatosis was evaluated by Fibroscan 502 Touch device (Echosens, France) using the CAP ultrasound option. CAP values were analyzed as follows: less than 294 dB/m – grade 0 steatosis (S0), 295-309 dB/m – grade 1 (S1), 310-330 dB/m – grade 2 (S2), ≥331 dB/m – grade 3 (S3). During the follow-up period, all-cause mortality and readmission rates were assessed.

**Results.** NAFLD was diagnosed in 168 (29.7%) of 566 patients with ADHF. In patients with preserved left ventricular ejection fraction (EF), it occurred more frequently (43%) than in patients with reduced EF (25%). In patients with severe steatosis (S3), the median NT-proBNP level was significantly lower than in patients with moderate steatosis (S1, S2) and without steatosis (S0) both at admission (926, 1246 and 1850 pg/mL, respectively, p <0.001) and at discharge (480, 1077

and 1685 pg/mL,  $p < 0.001$ ). By multivariate Cox regression analysis, NT-proBNP  $> 1593$  pg/mL at discharge and left ventricle ejection fraction  $< 40\%$  were independently associated with a higher risk of death from any cause during follow-up (odds ratio 3.14; 95% confidence interval 1.52–6.43;  $p < 0.001$ , and 2.90; 1.46–5.76;  $p = 0.002$ , respectively).

**Conclusion.** Patients with NAFLD and ADHF had lower NT-proBNP values both upon admission and at discharge. NT-proBNP and left ventricle ejection fraction in this group of patients predicted the risk of death from any cause.

**Keywords.** *Decompensation of chronic heart failure, NT-*

*proBNP, non-alcoholic fatty liver disease, prevalence, mortality, prognosis.*

**Conflict of interest:** none declared.

**Correspondence to:** I.V. Garmash. Vavilova, 61, Moscow 117292, Russia. Igarmash@bk.ru.

**To cite:** Misan I, Arisheva O, Garmash I, et al. Diagnostic and prognostic value of NT-proBNP in patients with non-alcoholic fatty liver disease and acute decompensated heart failure. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2024;33(1):31-37 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2024-1-31-37.

# Эффективность применения левелимаба на амбулаторном этапе для снижения тяжести COVID-19 и профилактики госпитализаций

Т.Н. Ниженко, Ж.М. Сизова, В.Н. Дроздов, Е.В. Ших

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва

**Для корреспонденции:**  
Т.Н. Ниженко. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.  
dr.nizhenko@gmail.com.

**Для корреспонденции:**  
Ниженко Т.Н., Сизова Ж.М., Дроздов В.Н., Ших Е.В. Эффективность применения левелимаба на амбулаторном этапе для снижения тяжести COVID-19 и профилактики госпитализаций. *Клиническая фармакология и терапия* 2024;33(1): 38-42 [Nizhenko TN, Sizova ZM, Drozdov VN, Shikh EV. Efficacy of levilimab for prevention of hospitalizations in the outpatients with COVID-19. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2024; 33(1):38-42 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2024-1-38-42.

**Цель.** Оценка эффективности амбулаторного применения левелимаба у пациентов с COVID-19 для снижения риска тяжелого течения заболевания и госпитализации.

**Материал и методы.** В исследовании приняли участие 120 пациентов с COVID-19, получавших стандартную терапию. В исследуемую группу больных, получивших 2 инъекции левелимаба, были включены 47 мужчин и 29 женщин (средний возраст 46,7 года), контрольную группу составили 21 мужчина и 23 женщины (средний возраст 46,3±2 года), не получавшие ингибитор рецепторов интерлейкина-6 (ИЛ-6).

**Результаты.** В основной группе была отмечена более быстрая динамика температуры тела, насыщения крови кислородом, объема поражения легких при компьютерной томографии и лабораторных показателей активности воспаления, в том числе содержания С-реактивного белка (СРБ) и фибриногена. Факторами риска госпитализации были артериальная гипертензия (отношение рисков [ОР] 1,49; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,8-2,8;  $p=0,123$ ); индекс массы тела (ИМТ) более 30 кг/м<sup>2</sup> (1,96; 1,52-3,2;  $p=0,007$ ) и распространенность поражения легких 25-50% (8,37; 2,37-29,3;  $p=0,0009$ ). В группе левелимаба частота госпитализаций была достоверно ниже, чем в контрольной группе (17,1% и 36,4%, соответственно; ОР 0,47; 95% ДИ 0,25-0,88;  $p=0,019$ ), в том числе среди пациентов с факторами риска более тяжелого течения COVID-19 (23,8% и 50,0%; ОР 0,47; 95% ДИ 0,24-0,94;  $p=0,033$ ).

**Заключение.** Применение левелимаба в амбулаторных условиях у пациентов с COVID-19 способствует снижению тяжести заболевания и риска госпитализации.

**Ключевые слова.** COVID-19, левелимаб, риск госпитализации, эффективность.

Левелимаб (Илсира®, АО «БИОКАД», Россия) — это отечественный ингибитор как растворимых, так и мембран-

ных рецепторов интерлейкина (ИЛ)-6, который разрешен к медицинскому применению при COVID-19. Молекула левелимаба содержит переменные фрагменты легких и тяжелых цепей и константные домены с полностью человеческой последовательностью.

К настоящему времени накоплены данные о пользе противовоспалительной иммуномодулирующей терапии препаратами моноклональных антител к ИЛ-6 и его рецепторам у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Наиболее крупными исследованиями, в которых проводилась оценка эффективности и безопасности тоцилизумаба при COVID-19, были RECOVERY ( $n=4116$ ) и REMAP-CAP ( $n=803$ ) [1,2]. В исследовании RECOVERY пациенты с COVID-19 и дыхательной недостаточностью различной степени тяжести (от кислородотерапии до механической вентиляции легких, что соответствует 5-9 категории по классификации ВОЗ) при наличии признаков воспаления (содержание С-реактивного белка более 75 мг/л) были рандомизированы на группы тоцилизумаба 400-800 мг/сут внутривенно и стандартной терапии. Показатель 28-дневной летальности составил 31% в группе тоцилизумаба и 35% в группе стандартной терапии ( $p=0,0028$ ). Статистические значимые различия данного показателя сохранялись в различных подгруппах пациентов, в частности получавших терапию системными глюкокортикостероидами. В подгруппе пациентов, которым не требовалось проведение механической вентиляции легких на момент включения в исследование, назначение тоцилизумаба привело к статистически значимому снижению частоты достижения комбинированной конечной точки, включавшей в себя смерть или необходимость в интубации. Ингибиторы рецепторов ИЛ-6 (тоцилизумаб, сарилумаб и левелимаб) и ИЛ-6 (олокизумаб) широко используются у

пациентов с COVID-19 для патогенетической терапии “цитокинового шторма”, который лежит в основе тяжелого течения заболевания.

У пациентов с COVID-19 тяжелого течения не было выявлено достоверной разницы в эффективности тоцилизумаба, левилимаба и олокизумаба [3]. В многоцентровом открытом обсервационном клиническом исследовании было показано, что включение левилимаба в стандартную схему терапии у больных с тяжелым течением COVID-19 оказывает значимое противовоспалительное действие и снижает вероятность прогрессирования поражения легочной ткани. При этом левилимаб и другие ингибиторы ИЛ-6 не влияют на эффективность противовирусного ответа и клиренс SARS-CoV-2 и не повышают риск более тяжелого течения инфекционного процесса [4].

Применение ингибиторов ИЛ-6, в том числе левилимаба, предусмотрено во временных методических рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению новой коронарновирусной инфекции, однако эффективность их раннего применения не изучена.

Целью исследования была оценка эффективности амбулаторного применения левилимаба у пациентов с COVID-19 для снижения риска тяжелого течения заболевания и госпитализации.

## Материал и методы

В открытое проспективное исследование, проводившееся в одном центре, включали амбулаторных пациентов в возрасте от 18 до 65 лет с COVID-19 легкой или средней степени тяжести, подтвержденным методом полимеразной цепной реакции. Исследование проводилось с ноября 2021 года по февраль 2022 года. Критериями невключения были противопоказания к введению левилимаба, другие клинически значимые активные инфекции, беременность и период грудного вскармливания.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании, которое проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации “Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей” (1964 г., с последующими дополнениями) и отраженных в ГОСТ Р 52379-2005 “Надлежащая клиническая практика”, правилами ICH GCP и действующими нормативными требованиями.

Все пациенты получали стандартную терапию согласно временным методическим рекомендациям “Профилактика, диагностика и лечение новой коронарновирусной инфекции (COVID-19). Версия 11 (07.05.2021)”, действовавшим на момент проведения исследования [5]. Пациентам основной группы вводили подкожно левилимаб в дозе 162,0 мг в день включения в исследование и на 7-й день наблюдения. Распределение пациентов на исследуемую (левилимаб + стандартная терапия) и контрольную (только стандартная терапия) группу проводилось методом “конвертов”.

Всем пациентам проводили медицинский осмотр, измерение температуры тела и степени насыщения крови кислородом ( $SpO_2$ ), компьютерную томографию легких (КТ), общий анализ крови, определение уровня С-реактивного белка (СРБ), ферритина (ФР), фибриногена, D-димера, ИЛ-6 и проадреномедулина в крови (про-АДМ). Концентрацию про-АДМ измеряли методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческого набора Human MR

pro-ADM ELISA Kit (FineTest, Китай).

Клиническое наблюдение осуществлялось ежедневно дистанционно. Больные ежедневно в одно и то же время утром проводили термометрию, оценивали по предлагаемым опросникам выраженность кашля, слабости и давали общую оценку своему состоянию. Осмотр больных с регистрацией температуры тела медицинским персоналом и пульсоксиметрией проводили на 7-й день, а повторные лабораторные исследования – на 14-й день от начала лечения.

Конечной точкой исследования была госпитализация пациента в случае ухудшения тяжести течения заболевания. В случае госпитализации наблюдение за пациентом прекращали.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Medcalc®, версия 19.8. Для проверки гипотезы о нормальности распределения использовали критерий Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении результаты представляли в виде среднего значения (M) и среднего квадратичного отклонения (s). При наличии нормального распределения использовали критерий Стьюдента (t) или парный критерий (t) для парных выборок. При отсутствии нормального распределения использовали U тест Манна–Уитни и для парных выборок. Достоверность разницы по распределению качественных признаков в группах оценивали по критерию  $\chi^2$ . Для оценки риска конечных точек проводили однофакторный регрессионный анализ.

## Результаты

В исследование были включены 120 пациентов с подтвержденным COVID-19, которые были распределены на две группы: основную – 76 пациентов (47 мужчин, средний возраст 46,7 лет), которые получали левилимаб на фоне стандартной терапии, и контрольную – 44 пациента (21 мужчина, средний возраст 46,3 лет), которым проводили только стандартную терапию. По возрасту, половому составу, частоте сопутствующих заболеваний, которые могут способствовать более тяжелому течению COVID-19, распространенности поражения легких по данным КТ, длительности заболевания пациенты двух групп статистически значимо не отличались (табл. 1). Также не было обнаружено значимых отличий в стандартной фармакотерапии. Как в основной, так и в контрольной группе пациенты получали противовоспалительную терапию (нестероидные противовоспалительные препараты, парацетамол), противовирусные средства (фавипиравир, триазаверин), антикоагулянты (ривароксабан, апиксабан) и антибиотики (табл. 1).

До начала исследования не выявлено статистически значимых различий между основной и контрольной группами по частоте лихорадки ( $>38,0^\circ\text{C}$ ), снижения  $SpO_2 < 95\%$  и распространенности поражения легких по данным КТ (рис. 1). На 7-й день после включения в исследование частота лихорадки в основной группе (без учета госпитализированных больных, которые выбывали из исследования) была достоверно ниже, чем в контрольной (3,9% и 20,5%, соответственно;  $p < 0,05$ ), а на 14-й день температура тела у всех пациентов, оставшихся под наблюдением, нормализовалась. На 7-й день доля пациентов с  $SpO_2 < 95\%$  в основной группе

**ТАБЛИЦА 1. Демографическая и клиническая характеристика пациентов**

Показатели	Основная группа (n=76)	Контрольная группа (n=44)
Средний возраст, лет	46,7±10,8	46,3±11,2
Мужчины, n (%)	47 (61,8)	21 (47,7)
Дни от появления первых симптомов заболевания	6,4±2,0	6,4±2,9
Сопутствующие заболевания, n (%)		
Артериальная гипертония	18 (23,7)	10 (22,7)
Сахарный диабет	2 (2,6)	0
Ожирение (ИМТ >30 кг/м <sup>2</sup> )	22 (28,9)	16 (36,4)
Инфаркт миокарда в анамнезе	2 (2,6)	2 (4,5)
Стабильная стенокардия	2 (2,6)	2 (4,5)
Инсульт в анамнезе	3 (3,9)	3 (6,8)
Курение, n (%)	8 (10,5)	2 (4,5)
КТ легких, n (%)		
Без изменений	4 (5,3)	1 (2,3)
КТ 1 (от 0 до 25%)	65 (85,5)	39 (88,6)
КТ 2 (от 25 до 50%)	7 (9,2)	4 (9,1)
Стандартная терапия, n (%)		
Парацетамол	21 (27,6)	11 (25,0)
НПВП	55 (72,4)	33 (75,0)
Противовирусные препараты		
Фавипиравир	56 (73,7)	32 (72,7)
Триазавирин	20 (26,3)	12 (27,3)
Антикоагулянты		
Ривароксабан 10 мг	61 (80,3)	38 (86,4)
Апиксабан 2,5 мг	11 (14,5)	6 (13,6)
Не принимали	4 (5,2)	0
Антибиотики		
Ко-амоксициллин 875/125 мг	25 (32,9)	20 (45,5)
Азитромицин 250 мг/сут	13 (17,1)	4 (9,1)
Левифлоксацин 500 мг/сут	34 (44,7)	16 (36,4)
Не принимали	4 (5,3)	4 (9,1)
Вакцинация от COVID-19, n (%)	28 (36,8)	10 (22,7)

также была достоверно ниже, чем в контрольной (2,6% и 18,0%;  $p < 0,05$ ), а через 14 дней частота гипоксемии достоверно не отличалась между группами. В течение 14 дней доля пациентов с распространенностью поражения легких, соответствующей КТ2, в основной группе уменьшилась с 9,2% до 3,2%, а в контрольной группе увеличилась с 9,1 до 28,5% ( $p < 0,05$ ).

При анализе лабораторных показателей в начале исследования не было обнаружено существенных различий между основной и контрольной группами (табл. 2). На 14-й день наблюдения в обеих группах пациентов наблюдалось статистически значимое увеличение количества лейкоцитов, которое было значительно выше в контрольной группе. Кроме того, в контрольной группе наблюдалось увеличение количества нейтрофилов, в то время как в исследуемой группе оно снизилось и на 14-й день было статистически значимо ниже, чем у пациентов, не получавших левелимаба. В обеих группах наблюдалось статистически значимое повышение количества эозинофилов и лимфоцитов, которое на 14-й день было сопоставимым в дух группам.

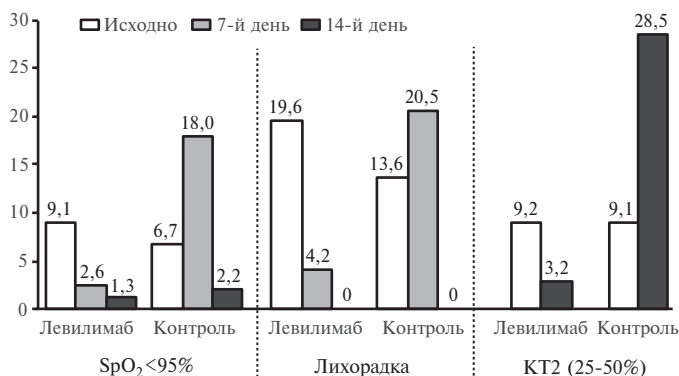
Снижение содержания СРБ в течение 14 дней в исследуемой группе было более выраженным (с 26,2 до 1,8 мг/л), чем в контрольной (с 31,5 до 16,2 мг/л). Через 14 дней уровень СРБ в группе левелимаба был статистически значимо ниже, чем в конт-

рольной группе. Аналогичная динамика выявлена и при анализе содержания фибриногена в двух группах. Уровень ИЛ-6 у больных контрольной группы статистически значимо снизился, а в группе левелимаба не изменился. Содержание ферритина и про-АДМ не изменилось в обеих группах.

За время наблюдения из-под наблюдения выбыли в связи с госпитализацией 29 (24%) больных. Причинами госпитализации были сохраняющаяся лихорадка ( $>38,0^{\circ}\text{C}$ ) к 7-му дню заболевания у 12 (41,2%) пациентов, снижение  $\text{SpO}_2 < 95\%$  у 10 (34,5%), увеличение распространенности поражения легких по данным КТ у 6 (21,3%), желудочно-кишечное кровотечение у 1 (3,5%). Факторами риска госпитализации служили артериальная гипертония (ОР 1,49; 95% ДИ 0,8-2,8;  $p = 0,123$ ), индекс массы тела (ИМТ) более 30 кг/м<sup>2</sup> (1,96; 1,52-3,2;  $p = 0,007$ ) и распространенность поражения легких 25-50% на момент включения в исследование (8,37; 2,37-29,3;  $p = 0,0009$ ). Хотя бы один фактор риска из перечисленных выше имелся у 64 из 120 пациентов. Среди пациентов с факторами риска были госпитализированы 21 (32,8%) из 64, а среди пациентов без факторов риска – 8 (14,3%) из 56. Относительный риск (ОР) госпитализации при наличии хотя бы одного фактора риска составил 2,26 (95% ДИ 1,08-4,68;  $p = 0,03$ ).

В основной и контрольной группах были госпитализированы 13 (17,1%) из 76 пациентов и 16 (36,4%) из 44 пациентов ( $p = 0,018$ ). Таким образом, применение левелимаба привело практически к двукратному снижению риска госпитализации (ОР 0,47; 95% ДИ 0,25-0,88;  $p = 0,019$ ). Сходные результаты были получены среди пациентов с факторами риска. Среди них были госпитализированы 10 (23,8%) из 42 пациентов группы левелимаба и 11 (50,0%) из 22 пациентов контрольной группы (ОР 0,47; 05% ДИ 0,24-0,94;  $p = 0,033$ ).

Тенденция к снижению риска госпитализации была также отмечена у 38 пациентов, которые были ранее вакцинированы от COVID-19. Среди вакцинированных были госпитализированы 5 (13,2%) из 38 пациентов, а



**Рис. 1. Процент пациентов с  $\text{SpO}_2 < 95\%$ , лихорадкой ( $>38,0^{\circ}\text{C}$ ) и поражением легких, соответствующим КТ2, в группе левелимаба и контрольной группе**



**ТАБЛИЦА 2. Динамика лабораторных показателей в исследуемой и контрольной группе пациентов**

Показатели	Основная группа		Контрольная группа		p для разницы между группами	
	Исходно (n=76)	14-й день (n=63)	Исходно (n=44)	14-й день (n=28)	Исходно	14-й день
Гемоглобин, г/л	149,1±13,7	148,8±14,9	147,5±12,5	142,1±13,8* <sup>2</sup>	0,525	0,046
Интерлейкин-6, пг/мл	23,7±20,7	30,1±18,1	27,6±28,8	7,8±10,4* <sup>4</sup>	0,143	<0,0001
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	5,1±1,7	5,8±1,6* <sup>2</sup>	5,8±2,4	7,1±2,8* <sup>2</sup>	0,082	0,008
Нейтрофилы, 10 <sup>9</sup> /л	3,3±1,4	2,9±1,5	3,8±2,1	4,1±2,3	0,154	0,007
Эозинофилы, 10 <sup>9</sup> /л	0,1±0,2	0,2±0,1* <sup>4</sup>	0,1±0,1	0,2±0,1* <sup>4</sup>	0,421	0,387
Лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л	1,4±0,5	2,0±0,6* <sup>2</sup>	1,4±0,6	2,0±0,6* <sup>2</sup>	0,525	0,562
Моноциты, 10 <sup>9</sup> /л	0,4±0,2	0,5±0,5	0,6±1,0	0,7±0,9	0,151	0,112
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	188,8±57,4	281,4±90,8* <sup>2</sup>	202,2±59,2	326,7±93,6* <sup>2</sup>	0,225	0,032
СОЭ, мм/ч	28,5±20,9	14,7±14,3* <sup>2</sup>	30,0±17,8	36,8±28,8	0,541	<0,0001
Д-димер, FEU/мл	0,47±0,20	0,51±0,32	0,57±0,50	0,51±0,49	0,127	0,957
Фибриноген, г/л	4,48±1,00	2,87±0,74* <sup>2</sup>	4,70±0,90	4,57±1,47	0,231	<0,0001
СРБ, мг/л	26,2±28,5	1,8±3,0* <sup>4</sup>	31,5±37,0	16,2±28,0* <sup>4</sup>	0,363	<0,0001
Ферритин, мкг/л	357,8±285,6	342,5±236,5	379,7±330,3	357,6±363,4	0,732	0,791
про-АДМ, нмоль/л	0,55±0,33	0,54±0,26	0,53±0,27	0,57±0,22	0,332	0,571

Примечание: \* достоверность разницы в группе между исходным показателем и показателем на 14-й день (p<0,05). <sup>1</sup>критерий t Стьюдента, <sup>2</sup>парный критерий t Стьюдента, <sup>3</sup>критерий Манна-Уитни, <sup>4</sup>критерий Уилкоксона

среди невакцинированных – 24 (29,3%) из 82 пациентов (ОР 0,45; 95% ДИ 0,19-1,10; p=0,076).

## Обсуждение

Результаты исследования подтверждают клиническую эффективность левелимаба в лечении пациентов с COVID-19 на амбулаторном этапе. Эти результаты согласуются с данными рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования CORONA [6]. У пациентов, получавших левелимаб, наблюдался более быстрый регресс симптомов инфекции, таких как повышение температуры тела, снижение степени насыщения крови кислородом и патологические изменения в легких. Важным результатом исследования является снижение частоты тяжелых форм инфекции, требующих госпитализации, при лечении левелимабом на амбулаторном этапе, которое отмечалось также среди пациентов с факторами риска более тяжелого течения COVID-19, такими как ожирение, распространенность поражения легких и артериальная гипертензия. Полученные результаты указывают на потенциальное снижение риска госпитализации среди вакцинированных больных.

## Заключение

Применение левелимаба на ранней стадии COVID-19 значительно ускоряет регресс симптомов и снижает тяжесть воспалительной реакции и частоту госпитализации, в том числе у пациентов с факторами риска более тяжелого течения заболевания. Полученные результаты указывают на целесообразность раннего введения левелимаба для эффективного лечения COVID-19 и предотвращения его тяжелого течения.

## Конфликт интересов: нет.

1. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021;397:1637–45.
2. REMAP-CAP Investigators; Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384(16):1491–502.
3. Бобкова С.С., Жуков А.А., Проценко Д.Н. и др. Сравнительная эффектив-

ность и безопасность применения препаратов моноклональных антител к ИЛ-6 у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 тяжелого течения. Ретроспективное когортное исследование. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2021;1:69–76 [Bobkova SS, Zhukov AA, Protsenko DN, et al. Comparative study of monoclonal anti-IL6 antibodies in severe new coronavirus disease COVID-19 patients. Retrospective cohort study. *Annals of Critical Care* 2021;1:69–76 (In Russ.)].

4. Zhou Z, Price CC. Overview on the use of IL-6 agents in the treatment of patients with cytokine release syndrome (CRS) and pneumonitis related to COVID-19 disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2020;29(12):1407–12.
5. Минздрав России. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11 (07.05.2021)».
6. Lomakin NV, Bakirov BA, Protsenko DN, et al. The efficacy and safety of levilimab in severely ill COVID-19 patients not requiring mechanical ventilation: results of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled phase III CORONA clinical study. *Inflamm Res* 2021;70(10-12):1233–46.

## Efficacy of levilimab for prevention of hospitalizations in the outpatients with COVID-19

T.N. Nizhenko, Z.M. Sizova, V.N. Drozdov, E.V. Shikh

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

**Aim.** To evaluate the efficacy of early administration of levilimab for prevention of hospitalizations in outpatients with COVID-19.

**Material and methods.** 120 outpatients with COVID-19 were enrolled in the prospective study. 76 patients (47 males, mean age 46.7 years) from the study group were treated with two subcutaneous injections of levilimab (162 mg) on top of the standard therapy, whereas 44 patients (21 males, mean age 46.3 years) from the control group were treated only with standard agents.

**Results.** Two groups were similar in demographic and clinical characteristics. Patients who received outpatient therapy with levilimab showed more rapid improvement of fever, blood oxygen saturation, the extent of lung involvement on computed tomography and laboratory parameters of inflammation, that is, C-reactive protein and fibrinogen. In the study population, the risk of hospitalization was associated with arterial hypertension (relative risk [RR] 1.49; 95% confidence interval [CI] 0.8-2.8; p=0.123), body mass index >30 kg/m<sup>2</sup> (1.96; 1.52-3.20; p=0.007) and the extent of lung involvement 25-50% (8.37; 2.37-29.3; p=0.0009). Among patients treated

with levilimab, the hospitalization rate was significantly lower than in the control group (17.1% and 36.4%, respectively; RR 0.47; 95% CI 0.25-0.88;  $p=0.019$ ). Early administration of levilimab resulted also in a lower risk of hospitalization among patients with at least one risk factor for severe COVID-19 (23.8% and 50.0%, respectively; RR 0.47, 95% CI 0.24-0.94;  $p=0.033$ ).

**Conclusion.** Early use of levilimab in the outpatient setting may reduce the severity of COVID-19 and the risk of hospitalization.

**Keywords:** *COVID-19, levilimab, risk of hospitalization, severity, efficacy.*

**Conflict of interest:** none declared.

**Correspondence to:** T.N. Nizhenko; 8/2, Trubetskaya st., Moscow, 119991, Russia. dr.nizhenko@gmail.com.

**To cite:** Nizhenko TN, Sizova ZM, Drozdov VN, Shikh EV. Efficacy of levilimab for prevention of hospitalizations in the outpatients with COVID-19. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* = *Clin Pharmacol Ther* 2024;33(1):38-42 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2024-1-38-42.

# АНЦА-ассоциированные интерстициальные заболевания легких и интерстициальная пневмония с аутоиммунными признаками

А.В. Скворцов, Л.А. Акулкина, П.И. Новиков, Н.М. Буланов, С.В. Моисеев

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

**Для корреспонденции:** А.В. Скворцов. 119435, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4, alex.v.skvortsov13@yandex.ru

**Для корреспонденции:** Скворцов А.В., Акулкина Л.А., Новиков П.И. и др. АНЦА-ассоциированные интерстициальные заболевания легких и интерстициальная пневмония с аутоиммунными признаками. *Клин фармакол Ther* 2024;33(1):43-49 [Skvortsov A, Akulkina L, Novikov P, et al. ANCA-associated interstitial lung disease and interstitial pneumonia with autoimmune features. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2024;33(1):43-49 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2024-1-43-49.

Интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ) — возможное проявление васкулитов, ассоциированных с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА), однако известны случаи идиопатической интерстициальной пневмонии, сочетавшейся с циркуляцией АНЦА, но без признаков системного васкулита (АНЦА-ИЗЛ).

**Цель.** Определение доли АНЦА-ИЗЛ в когорте пациентов с интерстициальной пневмонией с аутоиммунными признаками (ИПАП) и изучение особенностей их течения.

**Материал и методы.** В ретроспективное исследование включали взрослых пациентов с АНЦА-ИЗЛ или ИПАП. Всем пациентам были выполнены клиническое обследование, компьютерная томография (КТ) легких, иммунологические исследования и спирометрия, в части случаев — биопсия легкого.

**Результаты.** В исследование были включены 49 пациентов (37 женщин, медиана возраста 57,0 лет) с ИПАП и 4 пациента (3 женщины, возраст от 42 до 67 лет) с АНЦА-ИЗЛ. У 30 (61,2%) из 49 пациентов с ИПАП при КТ определялась неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП), у 7 (14,3%) — обычная интерстициальная пневмония (ОИП), у 6 (12,2%) — недифференцированная интерстициальная пневмония, у 6 (12,2%) — организующая пневмония. Клинические критерии ИПАП наблюдались у 25 (51,0%) пациентов, серологические — у 45 (91,8%). Медиана форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) составила 85,0% (62,9;100,7), а медиана  $DL_{CO}$  — 56,0% (41,5;67,5). У 2 из 4 пациентов с АНЦА-ИЗЛ по КТ установлена НСИП, у 1 — ОИП, у 1 — недифференцированная интерстициальная пневмония. Антитела к протеиназе-3 определялись у 3 пациентов, к миелопероксидазе — у 1. Медиана ФЖЕЛ составила 58% (52,0;63,0), а медиана  $DL_{CO}$  — 59% (47,0;60,5). Иммуносупрессивная терапия проводилась у 44 (89,8%) из 49 пациентов с ИПАП и всех 4 пациентов с АНЦА-ИЗЛ, антифибротическая терапия нинтеданибом — у 5 (10,2%) пациентов с ИПАП.

**Заключение.** У пациентов с идиопатической интерстициальной пневмонией могут быть обнаружены АНЦА. Иммуносупрессивная терапия в ряде случаев АНЦА-ИЗЛ позволяла добиться стабилизации болезни. При прогрессировании легочного фиброза возможно назначение антифибротической терапии.

**Ключевые слова.** АНЦА, ИЗЛ, ИПАП, интерстициальные заболевания легких.

**А**нтинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА) — это группа антител к различным антигенам, содержащимся в цитоплазме нейтрофилов, таким как протеиназа-3 (ПР3) и миелопероксидаза (МПО). Наличие АНЦА в сыворотке имеет важное значение в диагностике и классификации АНЦА-ассоциированных васкулитов, хотя аутоантитела не являются специфичными для них и могут определяться при различных заболеваниях, в том числе других иммуновоспалительных ревматических заболеваниях, аутоиммунных заболеваниях печени, воспалительных заболеваниях кишечника, инфекционном эндокардите и злокачественных опухолях [1].

АНЦА-ассоциированные васкулиты, характеризующиеся поражением преимущественно мелких сосудов, включают в себя три нозологических формы: гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) [2,3]. Антитела к МПО чаще обнаруживают при МПА и ЭГПА, а антитела к ПР3 — при ГПА [4-6]. АНЦА определяют практически у всех пациентов с МПА, однако они нередко отсутствуют при ЭГПА и локальной форме ГПА, характеризующейся поражением верхних дыхательных путей или орбиты [1,7-13]. Поражение паренхимы легких часто развивается при МПА и ГПА и варьирует от бессимптомных очаговых изменений до крайне тяжелых форм, таких как образование обширных зон деструкции или диффузное

альвеолярное кровотечение [14-16]. При ЭГПА поражение легких чаще всего проявляется бронхиальной астмой, реже встречается эозинофильная пневмония [17].

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) представляют собой неоднородную группу патологических состояний, которые могут как первичными (идиопатические интерстициальные пневмонии), так и проявлением системного заболевания, прежде всего системной склеродермии, реже ревматоидного артрита, идиопатических воспалительных миопатий, системной красной волчанки и др. [18,19]. Впервые ИЗЛ при АНЦА-ассоциированных васкулитах описали японские авторы в 1994 г. В этом исследовании частота поражения интерстициальной ткани легких у пациентов с МПА составила 58,7% [20]. В последующем были опубликованы результаты других исследований, подтверждавших возможность развития ИЗЛ у пациентов с ААВ, особенно при наличии антител к МПО [21,22]. Распространенность подобного варианта поражения легких у пациентов с ААВ варьировала в широких пределах (от 1 до 30%) и была выше в японской популяции [23-25]. Кроме того, описаны случаи идиопатической интерстициальной пневмонии, сочетающейся с циркуляцией АНЦА (чаще к МПО), но без признаков системного васкулита (АНЦА-ИЗЛ).

У части пациентов с идиопатической интерстициальной пневмонией могут быть выявлены различные аутоантитела (антиядерный фактор, ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, двуспиральной ДНК, рибонуклеопротеину, SS-A, SS-B, антигену Smith и др.), характерные для иммуновоспалительных ревматических заболеваний, несмотря на отсутствие клинических проявлений последних [26]. Этот вариант ИЗЛ предложено называть интерстициальной пневмонией с аутоиммунными признаками (ИПАП; *interstitial pneumonia with autoimmune features*). В соответствии с рекомендациями рабочей группы Европейского респираторного общества (ERS) и Американского торакального общества (ATS) 2015 г., ИПАП следует диагностировать у пациентов с признаками интерстициальной пневмонии при КТ высокого разрешения (неспецифическая интерстициальная пневмония [НСИП], организующаяся пневмония [ОП] и лимфоцитарная интерстициальная пневмония [ЛИП]), у которых имеются различные клинические проявления (артрит, “рука механика”, синдром Рейно, кожные язвы дистальных фаланг пальцев и др.) и/или выявляются указанные выше аутоантитела, однако не может быть установлен диагноз определенного системного заболевания соединительной ткани в связи с тем, что они не удовлетворяют необходимым классификационным критериям [27]. АНЦА не были включены в серологический домен критериев ИПАП, так как, по мнению экспертов, васкулиты не относятся к системным заболеваниям соединительной ткани и должны рассматриваться отдельно [18,27], хотя эта точка зрения представляется спорной [28].

Целью настоящего исследования было определение

доли АНЦА-ИЗЛ в структуре ИПАП и изучение особенностей их течения.

## Материал и методы

В ретроспективное наблюдательное исследование включали взрослых пациентов с ИПАП или АНЦА-ИЗЛ, обследованных в клинике им. Е.М. Тареева с 01.01.2018 по 01.10.2023. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовского Университета) 17.11.2022 (протокол №23-22).

Всем пациентам проводили КТ органов грудной клетки, определение функции внешнего дыхания и диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLCO) и серологические исследования, включая антиядерный фактор (АНФ) на культуре клеток Нер-2, ревматоидный фактор (РФ), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), АНЦА, панель антиядерных и антисинтетазных антител. Антитела к ПР3 и МПО определяли количественно методом иммуноферментного анализа. Классификацию КТ-паттернов ИЗЛ проводили в соответствии с рекомендациями ATS/ERS 2013 г.

ИПАП диагностировали на основании клинических, серологических и рентгенологических/морфологических критериев, распределенных по соответствующим доменам, в соответствии с рекомендациями ERS и ATS 2015 г. [26]. Все пациенты с ИПАП были консультированы ревматологом для исключения системных заболеваний соединительной ткани (системной склеродермии, ревматоидного артрита, синдрома Шегрена и идиопатических воспалительных миопатий). Диагноз АНЦА-ИЗЛ устанавливали на основании наличия КТ-признаков ИЗЛ и антител к МПО или ПР3 в сыворотке при отсутствии других клинических проявлений АНЦА-ассоциированного васкулита.

Статистический анализ. Нормальность распределения количественных переменных проверяли при помощи критерия Шапиро-Уилка. Для количественных переменных с распределением, отличным от нормального, результаты представлены в виде медианы и межквартильного размаха (IQR), для качественных переменных – в виде абсолютных значений и доли в процентах. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Jamovi версия 2.3.28.

## Результаты

В исследование были включены 53 пациента, у 49 из которых была диагностирована ИПАП, а у 4 – АНЦА-ИЗЛ. Большинство пациентов с ИПАП были женщинами (75,5%), медиана возраста составила 57,0 (50,5;63,5) лет (табл. 1). Основным КТ-паттерном поражения легких в этой группе была НСИП, которая наблюдалась у 30 (61,2%) пациентов. Реже встречались недифференцированная интерстициальная пневмония и ОП – по 6 (12,2%), в то время как случаев ЛИП нами выявлено не было. У 7 (14,3%) пациентов была диагностирована обычная интерстициальная пневмония (ОИП). У 12 пациентов была выполнена биопсия легких. Наиболее частым морфологическим паттерном была НСИП, выявленная у 7 пациентов. Клинические критерии ИПАП (“рука механика”, дигитальные язвы, артриты, телеангиэктазии, феномен Рейно, отек пальцев, симптом Готтрона) наблюдались у 25 (51,0%) пациентов, серологические критерии (АНФ, РФ, АЦЦП, антитела

**ТАБЛИЦА 1. Характеристика 49 пациентов с ИПАП**

Показатели	Значения
Возраст, лет	57,0 (50,5;63,5)
Женщины, n (%)	37 (75,5)
ФЖЕЛ, %	85,0 (62,9;100,7)
DL <sub>CO</sub> , %	56,0 (41,5;67,5)
Статус курения, n (%)	
Курильщик	2 (4,1)
Бывший курильщик	7 (14,3)
Никогда не курил	40 (81,6)
КТ-паттерн, n (%)	
ОИП	7 (14,3)
НСИП	30 (61,2)
ОП	6 (12,2)
Недифф. интерстициальная пневмония	6 (12,2)
Биопсия легкого, n (%)	12 (24,5)
ОИП	1 (2,0)
НСИП	7 (14,3)
ОП	2 (4,1)
Недифф. интерстициальная пневмони	2 (4,1)
Клинические критерии ИПАП, n (%)	25 (51,0)
“Рука механика”	6 (12,2)
Артрит	16 (32,7)
Феномен Рейно	5 (10,2)
Симптом Готтрона	1 (2,0)
Язвы кончиков пальцев кистей	0
Телеангиоэктазии на ладонях	0
Беспричинный отек пальцев	0
Серологические критерии ИПАП, n (%)	45 (91,8)
АНФ	32 (65,3)
РФ	13 (26,5)
Антитела к двуцепочечной ДНК	2 (4,1)
Антитела к Sm-антигену	5 (10,2)
Антитела к SS-A (Ro)	13 (26,5)
Антитела к SS-B (La)	4 (8,1)
Антитела к tРНК-синтетазе	7 (14,3)
Антитела к топоизомеразе (Scl-70)	2 (4,1)
АЦЦП	0
Антитела к рибонуклеопротеину	0
Антитела к MDA-5	0

Примечание: АНФ – антиядерный фактор, АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, РФ – ревматоидный фактор

к экстрагируемым антигенам ядра клеток, антитела к tРНК-синтетазе и др.) – у 45 (91,8%). Среди клинических критериев чаще всего встречался артрит, а среди серологических – повышение титра АНФ, РФ и антитела к SS-A (Ro).

Медиана форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) составила 85,0% (62,9;100,7) от должной, а медиана DL<sub>CO</sub> – 56,0% (41,5;67,5). Снижение ФЖЕЛ ниже 80% от должной наблюдалось у 14 (28,6%) пациентов, снижение DL<sub>CO</sub> – у 36 (73,5%).

**ТАБЛИЦА 2. Характеристика пациентов с АНЦА-ИЗЛ**

№	Возраст дебюта, пол	Титр (ед/мл) и тип АНЦА	Другие антитела	Паттерн КТ	Биопсия	ФЖЕЛ/DL <sub>CO</sub> , %	Лечение	Исход
1	67, жен.	ПР3, 47,5	-	НСИП	-	60/-	ГКС, ЦФА, АЗА, МТ	Стабилизация
2	67, жен.	МПО, 17,0	РФ	Недиф. ИП	Недиф. ИЗЛ	56/62	ГКС, ММФ, ГХХ, РТМ	Стабилизация
3	42, муж.	ПР3, 2N	АНФ	НСИП	ГП	40/35	ГКС, АЗА, ММФ, МТ	Смерть
4	67, жен.	ПР3, 50,5	-	ОИП	-	72/59	ММФ	Стабилизация

Примечание: ГП – гиперсенситивный пневмонит, АНФ – антиядерный фактор, РФ – ревматоидный фактор, N – верхняя граница референсного интервала, ГКС – глюкокортикостероиды, ЦФА – циклофосфамид, АЗА – азатиоприн, МТ – метотрексат, ММФ – микофенолата мофетил, ГХХ – гидроксихлорохин, РТМ – ритуксимаб. Референсные значения АНЦА 0-5 ед/мл

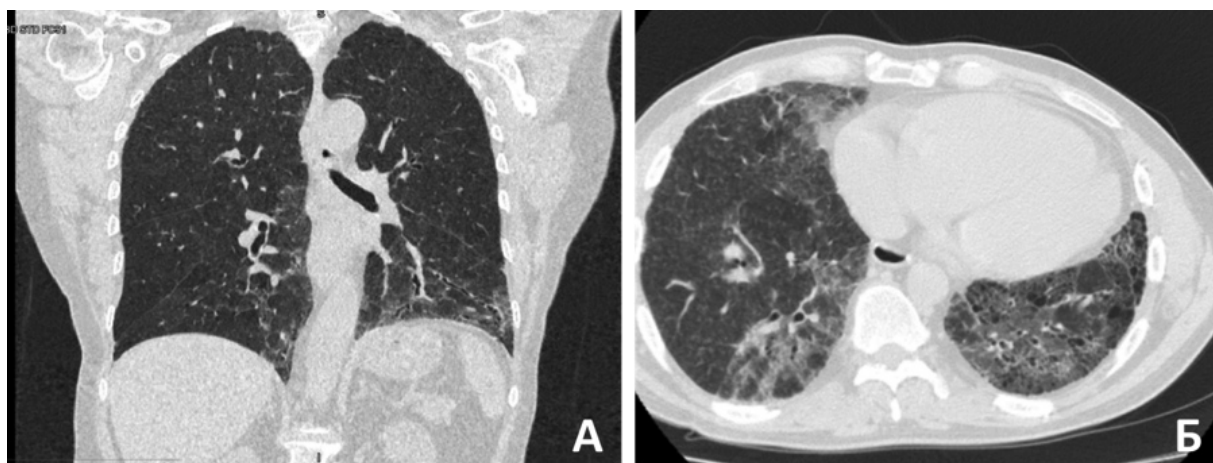
Характеристика 4 пациентов с АНЦА-ИЗЛ (3 женщины, возраст от 42 до 67 лет) представлена в табл. 2. У двух из них КТ-паттерн поражения легких соответствовал НСИП, у одного – ОИП, у одного – недифференцированной интерстициальной пневмонии (рис. 1). При гистологическом исследовании биоптата легких у одного пациента выявлена картина фиброзной стадии гиперсенситивного пневмонита, у второго – картина недифференцированной интерстициальной пневмонии. У трех пациентов определялись антитела к ПР3, а у одного – к МПО. В динамике на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии уровни АНЦА нормализовались у всех 4 пациентов. Медиана ФЖЕЛ составила 58% (52,0;63,0) от должной, а медиана DL<sub>CO</sub> – 59% (47,0;60,5).

Медиана длительности наблюдения пациентов с ИПАП после установления диагноза составила 40,0 (27,0;50,0) мес. Иммуносупрессивная терапия проводилась у 44 (89,8%) из 49 пациентов, в том числе глюкокортикостероидами – у 40 (81,6%), азатиоприном, метотрексатом, циклофосфамидом, циклоспорином или микофенолата мофетилом – у 26 (53,1%). У 5 (10,2%) пациентов проводилась антифибротическая терапия (нинтеданиб у 4, пирфенидон у 1), которую назначали в связи с прогрессированием легочного фиброза, несмотря на иммуносупрессивную терапию. Развитие системных заболеваний соединительной ткани во время периода наблюдения наблюдали у 6 (12,5%) пациентов, в том числе у 3 – ревматоидного артрита, у 2 – дерматомиозита и у 1 – болезни Шегрена. Прогрессирование легочного фиброза на фоне лечения отмечалось у 8 (18,2%) из 45 пациентов. Умерли 12 (24,5%) пациентов. В 8 случаях причиной смерти было прогрессирование ИЗЛ и дыхательной недостаточности, в 4 – сердечно-сосудистые причины.

Медиана длительности наблюдения в группе пациентов с АНЦА-ИЗЛ составила 62,6 (66,8;62,6) мес. Все они получали глюкокортикостероиды и/или различные иммуносупрессивные препараты (табл. 2). Один пациент умер от дыхательной недостаточности в результате обострения ИЗЛ. Случаев развития АНЦА-ассоциированного васкулита в этой группе мы не наблюдали.

## Обсуждение

Результаты ретроспективного исследования подтверждают, что у части пациентов с идиопатической интерстициальной пневмонией могут определяться не только



**Рис. 1.** КТ-изображения легких пациентов группы АНЦА-ИЗЛ. А — пациент №3 — НСИП: утолщение междолькового интерстиция и участки уплотнения по типу “матового стекла” в базальных отделах обоих легких. Б — пациентка №4 — ОИП: утолщение междолькового интерстиция, участки уплотнения по типу “матового стекла” в обоих легких, в том числе перибронхиально, признаки кистозной трансформации паренхимы в нижней доле правого легкого.

аутоантитела, характерные для системных заболеваний соединительной ткани, но и АНЦА (как к МПО, так и ПР3) несмотря на отсутствие других клинических проявлений АНЦА-ассоциированного васкулита. Наши данные не позволяют судить о частоте АНЦА-ассоциированной интерстициальной пневмонии в структуре ИЗЛ. В других исследованиях частота выявления антител к МПО у пациентов с интерстициальной пневмонией составляла 4-36%, а антител к ПР3 — 2-4% [29]. Частота АНЦА у пациентов с ИЗЛ была выше в азиатских странах, в частности в Японии и Китае, что может объясняться более высокой распространенностью МПА и позитивности по МПО-АНЦА в этой популяции [30]. Полагают, что антитела к МПО могут принимать непосредственное участие в патогенезе легочного фиброза за счет активации нейтрофилов и выделения ими различных оксидантов, вызывающих пролиферацию фибробластов и отложение внеклеточного матрикса в паренхиме легких [23]. К другим возможным механизмам повреждения легких относят выделение нейтрофилами, активированными под действием АНЦА, протеолитических ферментов, таких как эластаза, или нейтрофильных внеклеточных ловушек (*neutrophil extracellular traps* — NETs) [31]. Антитела к ПР3 также вызывают активацию нейтрофилов и, соответственно, могут играть роль в патогенезе интерстициальной пневмонии за счет тех же или похожих механизмов. В американском исследовании G. Liu и соавт. проанализировали частоту АНЦА в двух независимых когортах пациентов с диагнозом идиопатического легочного фиброза [25]. АНЦА были выявлены у 4,0% из 353 пациентов и 5,1% из 392 пациентов, соответственно. В первой когорте антитела к ПР3 определялись чаще антител к МПО, в то время как во второй когорте наблюдалась обратная картина. В нашей серии случаев антитела к ПР3 были выявлены у 3 пациентов, а антитела к МПО — у 1.

Хорошо известно, что ИПАП может предшествовать

развитию развернутой клинической картины системного аутоиммунного заболевания. В течение нескольких лет после установления диагноза поражения легких мы наблюдали развитие системного заболевания соединительной ткани у 6 (12,5%) из 49 пациентов с ИПАП. В то же время у 4 пациентов с АНЦА-ИЗЛ в течение около 5 лет не было отмечено появления признаков системного васкулита. Следует отметить, что все они получали терапию глюкокортикостероидами и/или иммуносупрессивными препаратами, которая гипотетически могла препятствовать генерализации патологического процесса. Тем не менее, результаты других исследований свидетельствуют о том, что у части пациентов с АНЦА-ИЗЛ возможно развитие АНЦА-ассоциированного васкулита. В упоминавшемся выше исследовании С. Liu и соавт. АНЦА-ассоциированный васкулит в течение более года после начала наблюдения в двух когортах развился у 25-33% пациентов с ИЗЛ, у которых исходно определялись антитела к МПО, в то время как при наличии антител к ПР3 таких случаев не было [25]. Сходные данные приводят и другие авторы. Н. Nozumi и соавт. при обследовании более 300 пациентов с идиопатической интерстициальной пневмонией выявили антитела к МПО и ПР-3 в 8,5% и 4,4% случаев, соответственно [32,33]. В течение 5 лет частота развития АНЦА-ассоциированного васкулита составила 24,3% при наличии антител к МПО и 0% при наличии антител к ПР3. Отсутствие терапии по поводу интерстициальной пневмонии у МПО-АНЦА-позитивных пациентов сопровождалось более чем трехкратным увеличением риска развития АНЦА-ассоциированного васкулита. Таким образом, результаты исследований свидетельствуют о том, что наличие антител к МПО у пациентов с интерстициальной пневмонией, особенно не получающих лечение, примерно в четверти случаев сопровождалось развитием системного васкулита в течение ближайших нескольких лет, в то время как при

наличии антител к ПРЗ такая угроза отсутствовала. Причины возможной зависимости риска развития системного васкулита от серологического профиля у пациентов с АНЦА-ИЗЛ остаются неясными.

Основным КТ-паттерном у пациентов с ИПАП была НСИП, реже встречались недифференцированная интерстициальная пневмония и ОП. У 14% пациентов была выявлена картина ОИП (ретикулярные изменения, преимущественно в задних и нижних отделах легких, в сочетании с формированием зон “сотогового легкого” и уменьшением объема нижних долей), которая формально не включена в рентгенологические критерии ИПАП. Тем не менее, наличие этого типа поражения легких не исключает диагноз ИПАП [34]. В исследовании В. Kelly и Т. Моа картина ОИП была выявлена у каждого пятого пациента с ИПАП, а в некоторых других исследованиях ее доля в структуре заболевания была еще выше [35,36]. У пациентов с ОИП выживаемость была ниже, чем у пациентов с другими КТ-паттернами поражения легких, и сопоставимой с таковой у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом. В отличие от ИПАП, у пациентов с АНЦА-ИЗЛ обычная интерстициальная пневмония была более распространенным КТ-паттерном, чем НСИП [29]. В нашей серии наблюдений ОИП определялась в 1 из 4 случаев, однако небольшое число пациентов не позволяло адекватно оценить распределение различных рентгенологических изменений при АНЦА-ИЗЛ.

Клинические проявления идиопатической интерстициальной пневмонии любой природы сходные и включают в себя одышку, сухой кашель, крепитацию в легких и вентиляционные нарушения рестриктивного типа – снижение ФЖЕЛ, а также снижение  $DL_{CO}$ . Основной метод диагностики – КТ высокого разрешения, которая позволяет выявить уплотнение по типу “матового стекла”, ретикулярные изменения, утолщение междолькового интерстиция, зоны консолидации и “сотогового легкого”. В большинстве случаев эти изменения являются симметричными. Особенность ИПАП – возможное наличие системных проявлений, которые, однако, недостаточны для установления диагноза определенного системного заболевания соединительной ткани. В нашей когорте они (чаще всего артрит или синдром Рейно) наблюдались примерно у половины пациентов, в то время как в остальных случаях диагноз ИПАП был установлен на основании рентгенологической картины и наличия аутоантител (РФ, АНФ и др.). Если у пациента с интерстициальной пневмонией определяются АНЦА, то необходимо проводить обследование с целью исключения АНЦА-ассоциированного васкулита, прежде всего МПА. Проявлениями системного васкулита могут быть поражение кожи (пальпируемая пурпура, язвы), почек (острый нефритический синдром, снижение скорости клубочковой фильтрации), нервной системы (моноеврит, полиневропатия), верхних дыхательных путей (язвенно-некротический ринит, поражение околоносовых пазух), лихорадка, похудание, лабораторные признаки воспаления.

Следует учитывать, что указанные симптомы могут появиться в различные сроки после установления диагноза АНЦА-ИЗЛ.

Лечение АНЦА-ассоциированных васкулитов предполагает применение глюкокортикостероидов в сочетании с ритуксимабом или циклофосфамидом с целью индукции ремиссии и длительную поддерживающую иммуносупрессивную терапию. В то же время эффективность иммуносупрессивной терапии у пациентов с изолированными АНЦА-ИЗЛ остается недоказанной, учитывая отсутствие соответствующих рандомизированных клинических исследований и неоднозначность результатов ретроспективных исследований [37–39]. По мнению группы исследователей из клиники Мейо [40], при решении вопроса о целесообразности иммуносупрессивной терапии следует учитывать КТ-паттерн ИЗЛ. Авторы предложили проводить лечение глюкокортикостероидами в сочетании с микофенолатом мофетилом/азатиоприном пациентам с НСИП и не рекомендовали их применение у пациентов с ОИП. Доводом в пользу иммуносупрессивной терапии у пациентов с АНЦА-ИЗЛ может служить возможность профилактики развития АНЦА-ассоциированного васкулита (особенно при наличии антител к МПО), хотя этот вопрос нуждается в дополнительном изучении.

При прогрессировании фиброза легких, в том числе несмотря на иммуносупрессивную терапию, целесообразно назначение антифибротических препаратов, которые в нашем исследовании применялись у 5 (10,2%) из 49 пациентов с ИПАП. Хотя эффективность нинтеданиба у пациентов с АНЦА-ИЗЛ не установлена, она продемонстрирована при идиопатическом легочном фиброзе и прогрессирующем легочном фиброзе другой природы, в том числе в рамках системных заболеваний соединительной ткани [41,42].

## Заключение

АНЦА не относят к классификационным критериям ИПАП, хотя такой подход представляется спорным, учитывая сходство механизмов развития и методов лечения системных заболеваний соединительной ткани и АНЦА-ассоциированных васкулитов. У всех пациентов с идиопатической интерстициальной пневмонией следует определять АНЦА, в том числе к МПО и ПРЗ, методом иммуноферментного анализа. У пациентов с АНЦА-ИЗЛ, прежде всего при наличии антител к МПО, возможно развитие системного васкулита в течение нескольких лет после установления диагноза поражения легких. Хотя эффективность иммуносупрессивной терапии у пациентов с АНЦА-ИЗЛ остается недоказанной, она представляется оправданной независимо от КТ-паттерна. При прогрессировании легочного фиброза целесообразно применение нинтеданиба.

**Конфликт интересов:** нет.

1. Moiseev S, Cohen Tervaert JW, Arimura Y, et al. 2020 international consensus on ANCA testing beyond systemic vasculitis. *Autoimmun Rev* 2020;19(9):102618.
2. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill

- Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65(1):1-11.
3. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990;33(8):1101-7.
  4. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis* 2022;81(3):309-14.
  5. Robson JC, Grayson PC, Ponte C, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis* 2022;81(3):315-20.
  6. Suppiah R, Robson JC, Grayson PC, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis. *Ann Rheum Dis* 2022;81(3):321-6.
  7. Kallenberg CGM. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2011;70 Suppl 1:i59-63.
  8. Novikov P, Smitenko I, Bulanov N, et al. Testing for antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCAs) in patients with systemic vasculitides and other diseases. *Ann Rheum Dis* 2017;76(8):e23.
  9. Jennette JC, Wilkman AS, Falk RJ. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and vasculitis. *Am J Pathol* 1989;135(5):921-30.
  10. Bosch X, Mirapeix E, Font J, et al. Anti-myeloperoxidase autoantibodies in patients with necrotizing glomerular and alveolar capillaritis. *Am J Kidney Dis* 1992;20(3):231-9.
  11. van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S, et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1985;1(8426):425-9.
  12. Kallenberg CG, Brouwer E, Weening JJ, Tervaert JW. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies: current diagnostic and pathophysiological potential. *Kidney Int* 1994;46(1):1-15.
  13. Bossuyt X, Cohen Tervaert JW, Arimura Y, et al. Position paper: Revised 2017 international consensus on testing of ANCAs in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol* 2017;13(11):683-92.
  14. Schirmer JH, Wright MN, Vonthein R, et al. Clinical presentation and long-term outcome of 144 patients with microscopic polyangiitis in a monocentric German cohort. *Rheumatology* 2016;55(1):71-9.
  15. Puechal X, Pagnoux C, Perrodeau G, et al. Long-term outcomes among participants in the WEGENT trial of remission-maintenance therapy for granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) or microscopic polyangiitis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(3):690-701.
  16. Solans-Laquo R, Fraile G, Rodriguez-Carballeira M, et al. Clinical characteristics and outcome of Spanish patients with ANCA-associated vasculitides: Impact of the vasculitis type, ANCA specificity, and treatment on mortality and morbidity. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(8).
  17. Watanabe R, Hashimoto M. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: latest findings and updated treatment recommendations. *J Clin Med*. 2023;12(18):5996.
  18. 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.
  19. Vij R, Streck ME. Diagnosis and treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Chest* 2013;143(3):814-24.
  20. Arimura Y, Minoshima S, Tanaka U, et al. [Pulmonary involvement in patients with myeloperoxidase specific-antineutrophil cytoplasmic antibody]. *Ryumachi Rheum*. 1995;35(1):46-55.
  21. Bahmer T, Romagnoli M, Girelli F, et al. The use of auto-antibody testing in the evaluation of interstitial lung disease (ILD) – A practical approach for the pulmonologist. *Respir Med* 2016;113:80-92.
  22. Boric R, Crestani B. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated lung fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2018;39(4):465-470.
  23. Sebastiani M, Manfredi A, Vacchi C, et al. Epidemiology and management of interstitial lung disease in ANCA-associated vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 2020;38(2):221-31.
  24. Alba MA, Flores-Suárez LF, Henderson AG, et al. Interstitial lung disease in ANCA vasculitis. *Autoimmun Rev* 2017;16(7):722.
  25. Liu GY, Ventura IB, Achar-Zadeh N, et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in North American patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2019;156(4):715-23.
  26. Акулкина Л.А., Шепалина А.А., Моисеев А.С. и др. Интерстициальная пневмония с аутоиммунными признаками: одноцентровое проспективное исследование. *Терапевтический архив* 2023;95(3):224–229. [Акулкина ЛА, Шепалина АА, Моисеев АС, et al. Interstitial pneumonia with autoimmune features: monocentric prospective study. *Terapevicheskii Arkhiv* 2023;95(3):224–9 (In Russ.)].
  27. 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(4):976-87.
  28. Novikov P, Shegegoleva E, Akulkina L, et al. Diagnostic pitfalls and treatment challenges in interstitial pneumonia with autoimmune features. *Arthritis Rheumatol* 2019;71(4):651-2.
  29. Kadura S, Raghu G. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated interstitial lung disease: a review. *Eur Respir J* 2021;30(162):210123.
  30. Furuta S, Chaudhry AN, Hamano Y, et al. Comparison of phenotype and outcome in microscopic polyangiitis between Europe and Japan. *J Rheumatol* 2014;41(2):325-33.
  31. Negreros M, Flores-Suárez LF. A proposed role of neutrophil extracellular traps and their interplay with fibroblasts in ANCA-associated vasculitis lung fibrosis. *Autoimmun Rev* 2021;20(4):102781.
  32. Hozumi H, Enomoto N, Oyama Y, et al. Clinical implication of proteinase-3-antineutrophil cytoplasmic antibody in patients with idiopathic interstitial pneumonias. *Lung* 2016;194(2):235-42.
  33. Hozumi H, Oyama Y, Yasui H, et al. Clinical significance of myeloperoxidase-anti-neutrophil cytoplasmic antibody in idiopathic interstitial pneumonias. *PLoS One* 2018;13(6):e0199659.
  34. Brovko M, Akulkina L, Sholomova V, et al. Usual interstitial pneumonia: A distinct group within interstitial pneumonia with autoimmune features? *Respirology* 2018;23(10):958.
  35. Kelly BT, Moua T. Overlap of interstitial pneumonia with autoimmune features with undifferentiated connective tissue disease and contribution of UIP to mortality. *Respirology* 2018;23(6):600-5.
  36. Sambataro G, Sambataro D, Torrisi SE, et al. State of the art in interstitial pneumonia with autoimmune features: a systematic review on retrospective studies and suggestions for further advances. *Eur Respir Rev* 2018;27(148):170139.
  37. Mailet T, Goletto T, Beltramo G, et al. Usual interstitial pneumonia in ANCA-associated vasculitis: A poor prognostic factor. *J Autoimmun* 2020;106:102338.
  38. Comarmond C, Crestani B, Tazi A, et al. Pulmonary fibrosis in antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated vasculitis: a series of 49 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2014;93(24):340-9.
  39. Акулкина Л.А., Бровко М.Ю., Шоломова В.И. и др. АНЦА-ассоциированные интерстициальные заболевания легких: актуальные вопросы диагностики и лечения. *Клин фармакол тер* 2019;28(4):76-82 [Акулкина Л, Бровко М, Шоломова В, et al. Diagnosis and treatment of ANCA-associated interstitial lung disease. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2019; 28(4):76-82 (In Russ.)].
  40. Thompson GE, Specks U. Update on the management of respiratory manifestations of the antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated vasculitides. *Clin Chest Med* 2019;40(3):573-82.
  41. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med* 2019;381(18):1718-27.
  42. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in progressive interstitial lung diseases: data from the whole INBUILD trial. *Eur Respir J* 2022;59(3):2004538.

## ANCA-associated interstitial lung disease and interstitial pneumonia with autoimmune features

A. Skvortsov, L. Akulkina, P. Novikov, N. Bulanov, S. Moiseev

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

Interstitial lung disease (ILD) is a recognized manifestation of ANCA-associated vasculitis. In addition, patients with idiopathic interstitial pneumonia and ANCA positivity but without other manifestations of systemic vasculitis (ANCA-ILD) have also been reported.

**Aim.** To evaluate the occurrence of ANCA-ILD among patients with interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF) entity.

**Methods.** In a retrospective cohort study, we recruited the consecutive patients with IPAF or ANCA-ILD. Data on clinical presentation, CT patterns, and autoimmunity laboratory tests results were collected.

**Results.** We studied 49 patients (37 females, median age 57.0 years) with IPAF and 4 patients (3 females, age 42 to 67 years) with ANCA-ILD. In the IPAF group, CT-patterns of lung disease included nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) in 30 (61.2%) patients, usual interstitial pneumonia (UIP) in 7 (14.3%) patients, undifferentiated interstitial pneumonia in 6 (12.2%) patients, and organizing pneumonia (OP) in 6 (12.2%) patients. The median forced vital capacity (FVC) was 85.0% (62.9; 100.7), and the median DL<sub>CO</sub> was 56.0% (41.5;67.5). Two of 4 patients ANCA-ILD showed NSIP on CT, 1 patient had UIP, and 1 patients presented with undifferentiated interstitial pneumonia. Myeloperoxidase ANCA were found to be positive in 3 patients, and proteinase-3 ANCA in 1 patient. The median FVC was 58% (52.0; 63.0), and the median DL<sub>CO</sub> was 59% (47.0;60.5). Forty four (89,8%) of 49 patients with IPAF and all 4 patients with ANCA-ILD were



treated with glucocorticoid and/or immunosuppressive agents, whereas 5 (10.2%) patients with IPAF were receiving nintedanib.

**Conclusion.** Our findings confirm that ANCA can be found in a proportion of patients with idiopathic interstitial pneumonia. Immunosuppressive therapy can be beneficial for patients with ANCA-ILD. In patients with progressive lung fibrosis, nintedanib should be considered.

**Key words.** ANCA, ILD, IPAF, interstitial lung disease.

**Conflict of interest:** none declared.

**Correspondence to:** S.V. Skvortsov, Tareev Clinic of Internal Diseases. Rossolimo, 11/5, Moscow 119435, Russia, alex.v.skvortsov13@yandex.ru.

**To cite:** Skvortsov A, Akulkina L, Novikov P, et al. ANCA-associated interstitial lung disease and interstitial pneumonia with autoimmune features. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* = *Clin Pharmacol Ther* 2024;33(1):43-49 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2024-1-43-49.

## Изучение ассоциации носительства аллельных вариантов генов *CYP2C9* и *SLCO1B1* с эффективной дозой торасемида у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Н.М. Гафурова<sup>1</sup>, Р.Е. Казаков<sup>2</sup>, С.С. Мурашко<sup>3</sup>, Е.В. Ших<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), <sup>2</sup>Научный центр экспертизы средств медицинского применения, <sup>3</sup>Объединенная больница с поликлиникой УДП РФ, Москва

**Для корреспонденции:**  
Н.М. Гафурова. Москва, 119991, ул. Трубецкая, 8. npra@mail.ru.

**Для цитирования:**  
Гафурова Н.М., Казаков Р.Е., Мурашко С.С., Ших Е.В. Изучение ассоциации носительства аллельных вариантов генов *CYP2C9* и *SLCO1B1* с эффективной дозой торасемида у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Клин фармакол тер* 2024;33(1):50-53 [Gafurova NM, Kazakov RE, Murashko SS, Shikh EV. Association of *CYP2C9* and *SLCO1B1* genetic variants with an effective dose of torasemide in patients with chronic heart failure. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2024; 33(1):50-53 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2024-1-50-53.

**Цель.** Изучить ассоциацию полиморфизмов генов *CYP2C9\*2* (*rs1799853*, *c.430C>T*, *Arg144Cys*), *CYP2C9\*3* (*rs1057910*, *1075A>C*, *Ile359Leu*) и *SLCO1B1\*5* (*rs4149056*, *c.521T>C*, *Val174Ala*) с эффективной дозой торасемида у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

**Материал и методы.** В исследование включены 50 пациентов (31 мужчина и 19 женщин; медиана возраста 76 лет) с ХСН I-IV функционального класса по NYHA, которые принимали в качестве диуретической терапии торасемид. Методом ПЦР в режиме реального времени определяли аллельные варианты генов *CYP2C9* и *SLCO1B1*.

**Результаты.** Распределение генотипов гена *CYP2C9* у пациентов с ХСН было следующим: 38 (76%) – *CYP2C9\*1/\*1*, 7 (14%) – *CYP2C9\*1/\*2*, 4 (8%) – *CYP2C9\*1/\*3*, 1 (2%) – *CYP2C9\*2/\*2*, а распределение *c.521T>C* гена *SLCO1B1*: 32 (64%) – *c.521TT*, 14 (28%) – *c.521TC* и 4 (8%) – *c.521CC*. Частота аллелей и генотипов *CYP2C9\*2* ( $\chi^2=1,06$ ,  $p=0,91$ ), *CYP2C9\*3* ( $\chi^2=0,8$ ,  $p=0,96$ ) и *c.521C* гена *SLCO1B1* ( $\chi^2=1,7$ ,  $p=0,78$ ) соответствовала уравнению Харди-Вайнберга. Подобранная оптимальная доза торасемида составила 2,5 мг/сут у 8 (16%) пациентов, 5 мг – у 27 (54%) и 10 мг – у 15 (30%). Статистически значимой ассоциации эффективной дозы торасемида с генотипами *CYP2C9* и *SLCO1B1* у пациентов с ХСН выявлено не было ( $p=0,673$  и  $p=0,207$ , соответственно).

**Заключение.** Носительство аллельных вариантов *CYP2C9\*2* (*rs1799853*), *CYP2C9\*3* (*rs1057910*) гена *CYP2C9* и *c.521C* (*rs4149056*) гена *SLCO1B1* не было связано с эффективной

дозой торасемида у пациентов с ХСН.

**Ключевые слова.** Сердечная недостаточность, петлевые диуретики, торасемид, фармакогенетика, полиморфизм генов, *CYP2C9*, *SLCO1B1*.

Петлевые диуретики являются препаратами выбора в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и используются почти в 80% случаев, а при острой сердечной недостаточности – более чем в 90% [1-3]. В российских рекомендациях 2020 г. диуретики предлагается назначать пациентам с ХСН и симптомами задержки жидкости для снижения риска госпитализации, улучшения симптомов и повышения физической активности. Диуретики рекомендуют также пациентам с ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка и эволюцией при наличии значительных функциональных ограничений и выраженной диастолической дисфункции левого желудочка [4]. В проекте российских рекомендаций по ХСН 2023 г. в отношении диуретической терапии существенных изменений не отмечено. Петлевые диуретики следует применять в наименьшей дозе, достаточной для поддержания нормального волюмического статуса, с учетом возможных электролитных нарушений, ухудшения почечной функции, клинически явной артериальной гипотензии и дальнейшей нейрогормональной активации [5]. В то же время, нередко возникает необходимость в увеличении дозы петлевых диуретиков из-за резистентности к мочегонной терапии, которая связана с неблагоприятным прогнозом и

повышенным риском повторных госпитализаций [6].

Торасемид отличается от других петлевых диуретиков аддитивными антифибротическими и нейрогормональными эффектами, а также особенностями фармакокинетики: высокая биодоступность, которая мало зависит от приема пищи, более длительный период полувыведения и продолжительность действия [7-9]. По данным некоторых исследований, клиренс торасемида при пероральном приеме может изменяться на 46,7% вследствие генетических особенностей: доля участия полиморфизмов гена *CYP2C9* в биотрансформации препарата составляет около 20%, полиморфизмов гена *SLCO1B1*, кодирующего транспортный белок OATP-C, – примерно 15%, полиморфизмов генов *SLC22A6* и *SLC22A11*, кодирующих транспортеры OAT1 и OAT4, соответственно, – около 10% [10-12]. Значимые различия в фармакокинетике торасемида и важность оптимизации диуретической терапии у пациентов с ХСН указывают на необходимость изучения влияния генетического полиморфизма на особенности дозирования торасемида.

Целью исследования было изучение ассоциации полиморфизмов генов *CYP2C9\*2* (*rs1799853*, *c.430C>T*, *Arg144Cys*), *CYP2C9\*3* (*rs1057910*, *1075A>C*, *Ile359Leu*) и *SLCO1B1\*5* (*rs4149056*, *c.521T>C*, *Val174Ala*) с эффективной дозой торасемида у пациентов с ХСН.

### Материал и методы

В исследование включали пациентов с ХСН I-IV функционального класса по NYHA, которые принимали торасемид и подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения были индивидуальная непереносимость торасемида, тяжелая почечная и печеночная недостаточность, выраженные электролитные нарушения, гиповолемия, гликозидная интоксикация, сахарный диабет в стадии декомпенсации, состояния, препятствующие выполнению пациентом процедур, связанных с исследованием. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (протокол №05-18 от 16.05.2018).

Оптимальную дозу торасемида подбирали на основании следующих данных: общий осмотр, оценка субъективного восприятия одышки по десятибалльной шкале Борга, суточный диурез, лабораторные исследования (общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с исследованием NT-proBNP, коагулограмма), ЭКГ в 12 стандартных отведениях, рентгенологическое исследование легких, эхокардиография.

Носительство полиморфных маркеров *CYP2C9\*2*, *CYP2C9\*3* и *c.521C* гена *SLCO1B1* определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (Real-Time PCR) с помощью наборов реагентов “SNP-Скрин” (ЗАО “Синтол”, Москва, Россия) на термощиклере C1000 Touch с реакционным оптическим модулем CFX96 производства компании Bio-Rad Laboratories (USA).

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы SPSS Statistics 26.0 с использованием критериев Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса,  $\chi^2$  Пирсона и точного критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Данные представлены в виде среднего арифметического со стандартным отклонением ( $\pm$ ) или медианы с интерквартильным размахом (Q1-Q3).

### Результаты

В исследование были включены 50 пациентов в возрасте от 42 до 93 лет (медиана 76 лет), в том числе 31 мужчина, с ХСН. Средний индекс массы тела составил  $30,2 \pm 5,6$  кг/м<sup>2</sup>. Основными причинами развития ХСН были фибрилляция предсердий у 23 (46%) пациентов, постинфарктный кардиосклероз у 15 (30%), гипертоническая болезнь у 6 (12%), приобретенные пороки сердца у 6 (12%). В зависимости от функционального класса (ФК) по NYHA пациенты были распределены следующим образом: 23 (46%) – I ФК, 15 (30%) – II ФК, 4 (8%) – III ФК, 8 (16%) – IV ФК.

При оценке субъективного восприятия одышки пациентами по десятибалльной шкале Борга медиана составила 3 балла (2-5), что соответствует средней степени выраженности одышки. По данным эхокардиографии, у 35 (70%) пациентов выявлена ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка ( $\geq 50\%$ ), у 6 (12%) – с промежуточной (41-49%), у 9 (18%) – с низкой ( $\leq 40\%$ ). Систолическое давление в легочной артерии было нормальным (20-35 мм рт. ст.) у 23 (46%) пациентов, умеренно повышенным (36-49 мм рт. ст.) у 18 (36%), значительно повышенным ( $\geq 50$  мм рт. ст.) у 9 (18%). Медиана расчетной скорости клубочковой фильтрации составила 66 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (49-79), сывороточного содержания креатинина – 96 мкмоль/л (76-115), N-терминального мозгового натрийуретического пропептида – 890,0 пг/мл (245-2865). Каждый пациент принимал от 3 до 14 лекарственных препаратов в сутки (медиана 8).

На основании клинико-лабораторно-инструментальных данных в ходе стационарного лечения пациентам была подобрана оптимальная доза торасемида, которая составила 2,5 мг/сут у 8 (16%), 5 мг/сут у 27 (54%) и 10 мг/сут у 15 (30%).

Семь (14%) пациентов были гетерозиготны по *CYP2C9\*2*, а 4 (8%) – гетерозиготны по *CYP2C9\*3*. Один (2%) пациент был гомозиготен по *CYP2C9\*2*, пациентов, гомозиготных по *CYP2C9\*3*, не было. В целом частота аллеля *CYP2C9\*2* составила 14,7%, *CYP2C9\*3* – 8,8%. Частота генотипов для обоих полиморфизмов *CYP2C9\*2* ( $\chi^2=1,06$ ,  $p=0,91$ ) и *CYP2C9\*3* ( $\chi^2=0,8$ ,  $p=0,96$ ) соответствовала уравнению Харди-Вайнберга. Распределение *CYP2C9\*2* и *CYP2C9\*3* представлено в табл. 1. Отсутствие полиморфизмов *CYP2C9\*2* или *CYP2C9\*3* считали аллелем дикого типа и обозначали как *CYP2C9\*1/\*1*.

**ТАБЛИЦА 1. Фенотипические характеристики генотипов *CYP2C9* и *SLCO1B1* пациентов с ХСН**

Ген	Фенотип	Генотип	n (%)
<i>CYP2C9</i>	“Экстенсивные” метаболизаторы	<i>*1/*1</i>	38 (76)
		<i>*1/*2</i>	7 (14)
	“Медленные” метаболизаторы	<i>*1/*3</i>	4 (8)
		<i>*2/*2</i>	1 (2)
			1 (2)
<i>SLCO1B1</i>	Нормальная активность	<i>TT</i>	32 (64)
	Промежуточная активность	<i>TC</i>	14 (28)
	Низкая активность	<i>CC</i>	4 (8)



**Рис. 1. Распределение генотипов *CYP2C9* и *SLC01B1* у пациентов, получающих торасемид**

Распределение полиморфизма *c.521T>C* гена *SLC01B1* среди пациентов было следующим: 32 (64%) – генотип *c.521TT*, 14 (28%) – *c.521TC* и 4 (8%) – *c.521CC*. Распределение аллелей и генотипов соответствовало закону Харди-Вайнберга ( $\chi^2=1,7$ ,  $p=0,78$ ). Фенотипические характеристики выявленных генотипов представлены в табл. 1.

У 26 (52%) пациентов оба гена (*CYP2C9* и *SLC01B1*) были гомозиготами по дикому типу. Минорный аллель

**ТАБЛИЦА 2. Сравнительный анализ эффективной дозы торасемида в зависимости от генотипов *CYP2C9* и *SLC01B1*, n (%)**

Генотипы	Доза торасемида, мг			p
	2,5 (n=8)	5 (n=27)	10 (n=15)	
<i>CYP2C9</i> *1/*1	5 (62,5)	22 (81,5)	11 (73,3)	0,673
<i>CYP2C9</i> *1/*2	2 (25,0)	3 (11,1)	2 (13,3)	
<i>CYP2C9</i> *1/*3	1 (12,5)	1 (3,7)	2 (13,3)	
<i>CYP2C9</i> *2/*2	0 (0)	1 (3,7)	0 (0)	
<i>SLC01B1</i> (TT)	4 (50,0)	20 (74,1)	8 (53,3)	0,207
<i>SLC01B1</i> (TC)	4 (50,0)	6 (22,2)	4 (26,7)	
<i>SLC01B1</i> (CC)	0 (0)	1 (3,7)	3 (20,0)	
Пациенты, гомозиготные по дикому типу <i>CYP2C9</i> и <i>SLC01B1</i>	3 (37,5)	16 (59,3)	7 (46,7)	0,507
Минорный (ые) аллель (и) <i>CYP2C9</i> и/или <i>SLC01B1</i>	5 (62,5)	11 (40,7)	8 (53,3)	

**ТАБЛИЦА 3. Сравнительный анализ эффективной дозы торасемида в зависимости от фенотипических вариантов *CYP2C9* и *SLC01B1***

Фенотипы	Доза торасемида*, мг	p
<i>CYP2C9</i>		
“Экстенсивные” метаболизаторы	5 (5-10)	0,791
“Медленные” метаболизаторы	5 (3,575-10)	
<i>SLC01B1</i>		
Нормальная активность	5 (5-7,5)	0,134
Промежуточная активность	5 (2,5-10)	
Низкая активность	10 (7,5-10)	

Примечание: \*медиана и межквартильный размах

в *CYP2C9* или *SLC01B1* встречался у 19 (38%) пациентов, а 5 (10%) пациентов были гомозиготными по одному из исследуемых полиморфизмов (рис. 1).

При сравнении частоты генотипов *CYP2C9* и *SLC01B1* у пациентов с разными эффективными дозами торасемида статистически значимых ассоциаций выявлено не было ( $p=0,673$  и  $p=0,207$ , соответственно) (табл. 2). Статистически значимых различий эффективной дозы торасемида в зависимости от фенотипических вариантов *CYP2C9* и *SLC01B1* также не выявлено ( $p=0,791$  и  $p=0,134$ , соответственно) (табл. 3).

### Обсуждение

Полиморфизм генов, кодирующих различные белки, которые участвуют в биотрансформации или транспорте торасемида, может оказывать влияние на его фармакокинетику. Тем не менее, результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что полиморфизм изученных генов не отражается на фармакодинамике и, вероятно, диуретическом эффекте торасемида. Мы не выявили статистически значимой разницы эффективных доз торасемида у носителей аллельных вариантов *CYP2C9\*2* (*rs1799853*), *CYP2C9\*3* (*rs1057910*) гена *CYP2C9* и *c.521C* (*rs4149056*) гена *SLC01B1*.

Следует отметить, что мы не изучали параметры фармакокинетики торасемида, а объем выборки в нашем исследовании был небольшим. Это не позволяет сделать однозначные выводы о роли изученных генетических маркеров в персонализации диуретической терапии торасемидом у пациентов с ХСН и обуславливает необходимость в дальнейших исследованиях.

### Заключение

Носительство аллельных вариантов *CYP2C9\*2* (*rs1799853*), *CYP2C9\*3* (*rs1057910*) гена *CYP2C9* и *c.521C* (*rs4149056*) гена *SLC01B1* не было связано с эффективной дозой торасемида у пациентов с ХСН.

### Конфликт интересов: нет.

- Chioncel O, Mebazaa A, Harjola VP, et al. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2017;19(10):1242-54.
- Greene SJ, Mentz RJ. Potential advantages of torsemide in patients with heart failure: more than just a ‘water pill’? *Europ J Heart Fail* 2018;20(3):471-3.
- Neuberg GW, Miller AB, O’Connor CM, et al. Diuretic resistance predicts mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J* 2002;144(1):31-8.
- Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал 2020;25(11):4083 [2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology* 2020;25(11):4083 (In Russ.)].
- Mullens W, Damman K, Harjola VP, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019;21(2):137-55.
- Gupta R, Testani J, Collins S. Diuretic resistance in heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2019;16(2):57-66.
- Kasama S, Toyama T, Hatori T, et al. Effects of torasemide on cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure. *Heart* 2006;92(10):1434-40.
- Pham D, Grodin JL. Dilemmas in the dosing of heart failure drugs: titrating diuretics in chronic heart failure. *Card Fail Rev* 2017;3(2):108-12.
- Tsutamoto T, Sakai H, Wada A, et al. Torasemide inhibits transcardiac extraction of aldosterone in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(11):2252-3.
- Vormfelde SV, Engelhardt S, Zirk A, et al. *CYP2C9* polymorphisms and the interindividual variability in pharmacokinetics and pharmacodynamics of the loop diuretic drug torsemide. *Clin Pharmacol Ther* 2004;76:557-66.
- Vormfelde SV, Schirmer M, Hagos Y, et al. Torsemide renal clearance and genetic variation in luminal and basolateral organic anion transporters. *Br J Clin*

Pharmacol 2006;62(3):323-35.

12. Vormfelde SV, Toliat MR, Schirmer M, et al. The polymorphisms Asn130Asp and Val174Ala in OATP1B1 and the CYP2C9 allele \*3 independently affect torsemide pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther* 2008;83:815-7.

### Association of CYP2C9 and SLCO1B1 genetic variants with an effective dose of torasemide in patients with chronic heart failure

N.M. Gafurova<sup>1</sup>, R.E. Kazakov<sup>2</sup>, S.S. Murashko<sup>3</sup>, E.V. Shikh<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, <sup>2</sup>Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, <sup>3</sup>Clinical Hospital of the Presidential Administration of Russia, Moscow, Russia

**Aim.** To study the association of gene polymorphism *CYP2C9*\*2 (*rs1799853*, *c.430C>T*, *Arg144Cys*), *CYP2C9*\*3 (*rs1057910*, *1075A>C*, *Ile359Leu*) and *SLCO1B1*\*5 (*rs4149056*, *c.521T>C*, *Val174Ala*) with an effective dose of torasemide in patients with chronic heart failure (HF).

**Material and methods.** The study included 50 patients (31 men and 19 women; median age 76) with NYHA class I-IV taking torasemide. Real-time PCR was used to determine allelic variants of the *CYP2C9* and *SLCO1B1* genes.

**Results.** The genotypes of the studied patients with HF were distributed as follows: 38 (76%) had the *CYP2C9*\*1/\*1 genotype, 7 (14%) had the *CYP2C9*\*1/\*2 genotype, 4 (8%) had the *CYP2C9*\*1/\*3 genotype, 1 (2%) had the *CYP2C9*\*2/\*2 genotype. The *c.521T>C* distribution of the

*SLCO1B1* gene was as follows: 32 (64%) had the *c.521TT* genotype, 14 (28%) had the *c.521TC* genotype, and 4 (8%) had the *c.521CC* genotype. The allele and genotype frequencies of *CYP2C9*\*2 ( $\chi^2 = 1.06$ ,  $p = 0.91$ ), *CYP2C9*\*3 ( $\chi^2 = 0.8$ ,  $p = 0.96$ ) and *c.521C* of the *SLCO1B1* gene ( $\chi^2 = 1.7$ ,  $p = 0.78$ ) were consistent with the Hardy–Weinberg equilibrium. The optimal effective dose of torasemide was 2.5 mg in 8 (16%) patients, 5 mg in 27 (54%) patients and 10 mg in 15 (30%) patients. There was no statistically significant relationship between the effective dose of torasemide and the *CYP2C9* and *SLCO1B1* genotypes in patients with HF ( $p=0.673$  and  $p=0.207$ , respectively).

**Conclusion.** Carriage of the allelic variants *CYP2C9*\*2 (*rs1799853*), *CYP2C9*\*3 (*rs1057910*) of the *CYP2C9* gene and *c.521C* (*rs4149056*) of the *SLCO1B1* gene was not associated with the effective dose of torasemide in patients with HF.

**Keywords.** Heart failure, loop diuretics, torasemide, pharmacogenetics, gene polymorphism, *CYP2C9*, *SLCO1B1*.

**Conflict of interest:** none declared.

**Correspondence to:** N.M. Gafurova. Trubetskaya, 8, Moscow, 119991, Russia. nupa@mail.ru.

**To cite:** Gafurova NM, Kazakov RE, Murashko SS, Shikh EV. Association of *CYP2C9* and *SLCO1B1* genetic variants with an effective dose of torasemide in patients with chronic heart failure. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2024;33(1):50-53 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2024-1-50-53.

# Клиническая характеристика нефропатического цистиноза у взрослых пациентов

Н.В. Чеботарева<sup>1</sup>, А.Н. Цыгин<sup>2</sup>, Е.А. Тао<sup>1</sup>, В.В. Мальцева<sup>2</sup>,  
К.В. Савостьянов<sup>2</sup>, А.А. Пушков<sup>2</sup>, А.С. Моисеев<sup>1</sup>, Н.М. Буланов<sup>1</sup>, С.В. Моисеев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Клиника им. Е.М. Тареева, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, <sup>2</sup>Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва

**Для корреспонденции:**  
Н.В. Чеботарева. Москва, 119435, Россолимо, 11/5. natasha\_tcheb@mail.ru.

**Для цитирования:**  
Чеботарева Н.В., Цыгин А.Н., Тао Е.А. и др. Клиническая характеристика нефропатического цистиноза у взрослых пациентов. *Клиническая фармакология и терапия* 2024;33(1):54-58 [Chebotareva N, Tsygin A, Tao E, et al. Clinical features of nephropathic cystinosis in adult patients. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* = *Clin Pharmacol Ther* 2024;33(1):54-58 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2024-1-54-58.

**Цель.** Изучить клинические проявления нефропатического цистиноза у взрослых пациентов.

**Материал и методы.** В ретроспективное исследование включали взрослых пациентов (17 лет и старше) с нефропатическим цистинозом, подтвержденным при молекулярно-генетическом исследовании. На основании историй болезни анализировали демографические и клинические показатели, включая пол, возраст на момент начала болезни и развития хронической почечной недостаточности и других проявлений цистиноза, лечение цистеамином.

**Результаты.** Обследовано 7 пациентов в возрасте от 17 до 36 лет (медиана 19 лет) с нефропатическим цистинозом, диагностированным в возрасте от 2 до 24 лет (медиана 7 лет). У всех пациентов определялись отложения цистина в роговице. Проявлениями нефропатического цистиноза были синдром Фанкони, развивавшийся в первые годы жизни, и прогрессирующее ухудшение функции почек (к 15 годам всем пациентам была выполнена трансплантация почки). Внепочечные симптомы цистиноза включали в себя задержку роста (у 6), гипотиреоз (у 4), сахарный диабет (у 2), поражение головного мозга (у 1) и острый коронарный синдром (у 1). Все пациенты получали патогенетическую терапию цистеамином, начатую в возрасте от 2 до 29 лет (медиана 11 лет).

**Заключение.** Нефропатический цистиноз необходимо предполагать у всех пациентов, получающих заместительную почечную терапию с детского или подросткового возраста, особенно при наличии синдрома Фанкони в первые годы жизни.

**Ключевые слова.** Нефропатический цистиноз, лизосомная болезнь накопления, синдром Фанкони, заместительная почечная терапия, цистеамин.

Цистиноз — это редкая аутосомно-рецессивная лизосомная болезнь накопления, обусловленная мутациями гена *CTNS*, кодирующего белок цистинозин [1-4]. Последний переносит аминокислоту цистин через мембрану лизосом, поэтому нарушение функции транспортного белка вызывает накопление кристаллов цистина в лизосомах клеток и повреждение почек и других органов [5]. Описано более 140 вариантов гена *CTNS*, расположенного на хромосоме 17p13.2 [6]. В России, Европе и Северной Америке чаще всего встречается делеция 57257 нуклеотидов, которая в российской популяции была выявлена у 25 из 40 детей с цистинозом [7]. Заболеваемость цистинозом составляет 0,5-1 на 100000 новорожденных, хотя в некоторых популяциях она в несколько раз превышала этот показатель [5].

Цистиноз — это системное заболевание, характеризующееся поражением не только почек, но и органа зрения, желез внутренней секреции, мышц, нервной системы [1]. Первое проявление нефропатического цистиноза — дисфункция проксимальных почечных канальцев, которая развивается на первом году жизни и сопровождается увеличением экскреции с мочой аминокислот, глюкозы, фосфора, бикарбоната и других веществ (синдром Фанкони) [2]. У детей

**ТАБЛИЦА 1. Демографические показатели и клиническая характеристика 7 пациентов с нефропатическим цистинозом**

Пол	Возраст, лет					Стадия ХБП	Кератопатия	Гипотиреоз	Сахарный диабет
	Обследовании	Диагноз	Синдром Фанкони	Трансплантация почки	Лечение цистеамином				
Жен.	36	24	2	14	29	3б	+	+	+
Жен.	18	3	2	7	3	3а	+	+	-
Муж.	19	11	2	11	11	1	+	+	-
Муж.	27	7	5	12	12	2	+	-	+
Муж.	26	13	9	14	15	3б	+	+	-
Жен.	18	2	1 год 3 мес.	15	4	2	+	-	-
Муж.	17	2	1 год 6 мес.	14	2	3а	+	-	-

цистиноз является одной из основных причин синдрома Фанкони, который у взрослых чаще обусловлен воздействием лекарственных средств или диспротеинемией, например, при множественной миеломе или AL-амилоидозе [8]. Уже в детском возрасте у пациентов с цистинозом отмечается прогрессирующее ухудшение функции почек с развитием терминальной хронической почечной недостаточности, в то время как в подростковом или старшем возрасте отмечается поражение других органов. По данным ретроспективного исследования, у 205 больных цистинозом медиана возраста на момент смерти от уремии или инициации заместительной почечной терапии составила 9,2 года [9].

Нефропатический цистиноз в большинстве случаев проявляется в первые годы жизни, однако представления об этом заболевании должны иметь не только педиатры, но и нефрологи и врачи других специальностей, учитывая значительное увеличение выживаемости пациентов благодаря заместительной почечной терапии и патогенетической терапии цистеамином, который вызывает выведение цистина из лизосом клеток и препятствует его дальнейшему накоплению [10]. Необходимо также учитывать высокую частоту поздней диагностики цистиноза, как и других орфанных заболеваний, системность клинических проявлений и возможность замедленного прогрессирования хронической почечной недостаточности [11].

Целью ретроспективного исследования было изучение клинических проявлений нефропатического цистиноза у взрослых пациентов.

## Материал и методы

В ретроспективное исследование включали взрослых пациентов (17 лет и старше) с нефропатическим цистинозом, обследованных в клинике им. Е.М. Тареева. Пациенты, у которых диагноз был установлен в детском возрасте, находились под наблюдением в отделении нефрологии НМИЦ здоровья детей и были направлены в клинику после достижения 17-18-летнего возраста.

Диагноз цистиноза устанавливали на основании типичных клинических проявлений, включая отложение цистина в роговице, и подтверждали при молекулярно-генетическом исследовании, которое проводилось в лаборатории молекулярной генетики и клеточной биологии (зав. — доктор биологических наук К.В. Савостьянов) НМИЦ здоровья детей [12]. Выделенную геномную ДНК подвергали амплификации на оборудовании ProFlex™ PCR System (Thermo Fisher Scientific, США). Продукты амплификации, заклю-

чающие в себе все кодирующие и прилегающие интронные области гена *CTNS*, секвенировали при помощи набора реактивов BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Thermo Fisher Scientific, США) на оборудовании ABI 3500 (Thermo Fisher Scientific, США). Содержание цистина в лейкоцитах крови измеряли в той же лаборатории с помощью хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием на хроматографе Agilent Infinity 1260 (США) и масс-спектрометре высокого разрешения Bruker Maxis Impact (Германии).

На основании историй болезни анализировали демографические и различные клинические показатели, включая пол, возраст на момент начала болезни и развития хронической почечной недостаточности и других проявлений цистиноза, лечение цистеамином.

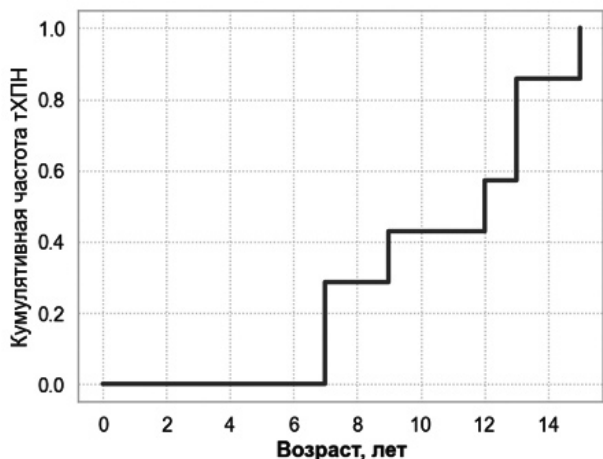
Описательный статистический анализ проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics 22 (IBM Corporation, США). Данные для количественных показателей приведены в виде медианы и диапазона, данные для качественных переменных представлены в виде абсолютных частот и доли в процентах (n, %).

## Результаты

Обследовано 7 пациентов в возрасте от 17 до 36 лет (медиана 19 лет) с нефропатическим цистинозом, который был диагностирован в возрасте от 2 до 24 лет (медиана 7 лет) (табл. 1). У всех пациентов были выявлены патогенные мутации гена *CTNS* в гомозиготном состоянии, в том числе *57kb del* у 5, *c.198\_218del, p.Ile67\_Pro73del* у 1, *c.433C>T, p.Q145\** у 1. У 2 из 3 пациентов определялось повышение содержания цистина в лейкоцитах (у 1 пациента с нормальной концентрацией цистина исследование проводилось после начала лечения цистеамином). Диагноз цистиноза подтверждался также наличием отложений цистина в роговице, которые были выявлены в возрасте от 1,5 до 24 лет (медиана 7 лет). У 1 пациентки поражение роговицы сопровождалось светобоязнью.

Первым проявлением нефропатического цистиноза был синдром Фанкони, развившийся в возрасте от 1 года 3 месяцев до 9 лет (медиана 2 года). Позднее было отмечено прогрессирующее ухудшение функции почек с развитием терминальной хронической почечной недостаточности в возрасте от 7 до 15 лет (медиана 12 лет) (рис. 1), которое потребовало инициации заместительной почечной терапии (программный гемодиализ в течение 1 и 1,5 лет у 2 пациентов, перитонеальный диализ в течение 4 и 5 лет у 2).

В возрасте от 7 до 15 лет (медиана 14 лет) всем паци-



**Рис. 1.** Кумулятивная частота терминальной хронической почечной недостаточности (тХПН) у 7 пациентов с цистинозом

ентам была выполнена трансплантация почки. К моменту обследования ни у кого из пациентов не зафиксировано утраты функции почечного трансплантата, а срок выживаемости трансплантата составил от 3 до 22 лет (медиана 11 лет). На момент обследования сывороточный уровень креатинина варьировался от 86 до 218 мкмоль/л (медиана 127 мкмоль/л), расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – от 36 до 115 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (медиана 46 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). У 1 (14,3%) пациента диагностирована хроническая болезнь почек 1 стадии, у 2 (28,6%) – 2 стадии, у 4 (57,1%) – 3 стадии.

У 6 (85,7%) из 7 пациентов отмечалась задержка роста, в связи с чем двое из них получали лечение соматотропным гормоном. На момент обследования рост пациентов составил от 132 до 165 см (медиана 158 см), масса тела – от 38 до 72 кг (медиана 51,5 кг), индекс массы тела – от 18,3 до 26,4 кг/м<sup>2</sup> (медиана 22,4 кг/м<sup>2</sup>).

Основными внепочечными проявлениями нефропатического цистиноза были гипотиреоз, диагностированный у 4 (57,1%) пациентов в возрасте от 1,5 до 33 лет (медиана 10,5 лет), сахарный диабет, выявленный у 2 (28,6%) пациентов в возрасте 15 и 33 лет, и поражение головного мозга у 1 пациента. У одной пациентки в возрасте 35 лет развился острый инфаркт миокарда, в связи с чем проведено стентирование огибающей коронарной артерии.

Все пациенты получали лечение цистеамином, которое было начато в возрасте от 2 до 29 лет (медиана 11 лет). Медиана срока от установки диагноза до инициации терапии составила 1 год 10 месяцев, а от дебюта синдрома Фанкони до лечения – 6 лет. У 4 пациентов терапия была начата после трансплантации почки, а у 3 – в раннем детском возрасте (в 3, 4 и 2 года, соответственно). У 3 пациентов, получавших раннюю терапию цистеамином, развитие терминальной хронической почечной недостаточности отмечалось в возрасте 7, 15 и 13 лет, соответственно.

## Обсуждение

Представленная серия клинических наблюдений иллюстрирует основные проявления нефропатического цистиноза у взрослых пациентов (в возрасте от 17 до 36 лет). Во всех 7 случаях заболевание начиналось с синдрома Фанкони, который в большинстве случаев диагностировали в первые два года жизни, хотя у двух пациентов наблюдалось более позднее развитие дисфункции проксимальных почечных канальцев (в возрасте 5 и 9 лет). В детском возрасте начиналось постепенное ухудшение функции почек, а к 15 годам всем пациентам была выполнена трансплантация почки.

При обследовании ни у одного из обследованных не было отмечено утраты функции почечного трансплантата, а срок его выживаемости составил от 3 до 22 лет (медиана 11 лет). Необходимо отметить, что в ранее опубликованном исследовании у 30 взрослых пациентов с цистинозом было выявлено значительное увеличение выживаемости почечного трансплантата по сравнению с таковой у 93 пациентов контрольной группы, подобранных по возрасту и другим показателям [14]. По данным многофакторного анализа, наличие цистиноза сопровождалось снижением риска отторжения трансплантата на 89% (отношение рисков 0,11; 95% доверительный интервал 0,02-0,61).

У всех пациентов при осмотре роговицы с помощью щелевой лампы определялись отложения цистина. Наличие типичных кристаллов в роговице имеет важное диагностическое значение, так как они отсутствуют при других наследственных заболеваниях, вызывающих синдром Фанкони у детей, таких как тирозинемия, галактоземия, гепаторенальный гликогеноз, болезнь Дента, синдром Лове и др. [2]. В возрасте старше 1,5 лет поражение роговицы наблюдается у всех пациентов с цистинозом, поэтому консультацию офтальмолога необходимо всегда включать в план обследования пациентов с синдромом Фанкони и хронической почечной недостаточностью, развившимися в детском возрасте. Первоначально отложение цистина не сопровождается симптомами, однако в возрасте 8-12 лет появляется светобоязнь. Отложение цистина в других отделах глазного яблока, в том числе сетчатке, приводит к слепоте у 10-15% больных [15].

У 6 из 7 детей отмечалась задержка роста, в связи с чем двум из них в детском возрасте проводилась терапия соматотропным гормоном. На момент обследования рост пациентов варьировался от 132 до 165 см, а медиана его составила 158 см. Низкий рост определяется практически у всех пациентов с инфантильным нефропатическим цистинозом, хотя его задержка может быть следствием не только самого заболевания, но и хронической почечной недостаточности [16]. У детей с цистинозом, сопровождающимся синдромом Фанкони, часто развивается гипофосфатемический рахит в результате потери фосфора и витамин D связывающего белка с мочой и нарушения конверсии витамина D на



фоне снижения активности  $\beta_1$ -гидроксилазы в проксимальных почечных канальцах.

У 4 и 2 из 7 обследованных пациентов с цистинозом наблюдались гипотиреоз и сахарный диабет, соответственно. Поражение щитовидной и поджелудочной желез часто развивается при цистинозе вследствие накопления цистина в лизосомах клеток желез внутренней секреции, которое постепенно приводит к их атрофии и фиброзу и нарушению функции органов [16]. По данным W. Gahl и соавт., которые обследовали 100 взрослых пациентов в возрасте от 18 до 45 лет с цистинозом, частота гипотиреоза составила 92%, гипогонадизма у мужчин – 75%, инсулинзависимого сахарного диабета – 33% [17].

У одной пациентки в возрасте 35 лет развился острый инфаркт миокарда, в связи с чем ей было выполнено стентирование пораженной коронарной артерии. У этой женщины диагноз был установлен только в 24 года несмотря на наличие всех типичных проявлений цистиноза, включая синдром Фанкони и терминальную хроническую почечную недостаточность, развившиеся в детском возрасте, отложение кристаллов цистина в роговице, сопровождавшееся светобоязнью и нарушением зрения, гипотиреоз и сахарный диабет. Причиной сердечно-сосудистых осложнений у молодых пациентов с цистинозом может быть кальциноз коронарных артерий [1]. М. Ueda и соавт. при компьютерной томографии выявили признаки кальциноза артерий, преимущественно коронарных, у трети из 41 пациента с цистинозом [18]. Длительность лечения диализом не отличалась между группами больных, у которых определялись или отсутствовали отложения кальция в стенках артерий, что могло указывать на роль отложения цистина в патогенезе кальциноза артерий, хотя развитию сердечно-сосудистых осложнений при нефропатическом цистинозе может способствовать и хроническая болезнь почек, учитывая многолетний анамнез заместительной почечной терапии даже у молодых пациентов (21 год в нашем наблюдении).

Для лечения нефропатического цистиноза применяют цистеамин битарат, который в лизосомах расщепляет цистин на две молекулы цистеина и соединяется с одной из них с помощью дисульфидного мостика. Цистеин и комплекс цистеина и цистеамина выводятся из лизосом белком PQLC2, т.е. без участия цистинозина. Препарат выпускается в виде капсул для приема внутрь и глазных капель. Последние применяют для растворения кристаллов цистина в роговице, так как пероральная терапия цистеамином не оказывает на них влияние. Мы не проводили статистический анализ эффективности цистеамина у обследованных пациентов, учитывая недостаточное число наблюдений. Следует отметить, что у 4 из 7 пациентов диагноз цистиноза был установлен поздно, а патогенетическая терапия была начата уже после трансплантации почки. Поражение других органов-мишеней, в том числе щитовидной железы, поджелудочной железы, печени и селезенки, системы крови, коронарных артерий и цент-

ральной нервной системы и необратимое полное помутнение роговицы, отмечено преимущественно в группе пациентов с поздним (старше 5 лет) началом патогенетической терапии цистеамином.

Результаты опубликованных исследований свидетельствуют о том, что пероральная терапия цистеамином позволяет задержать развитие терминальной хронической почечной недостаточности на 6-10 лет и предупреждает прогрессирование внепочечных проявлений цистиноза [19]. Так, в когортном исследовании у больных, продолжавших терапию цистеамином более 20 лет, частота сахарного диабета и миопатии снизилась с 28% до 0% и с 60% до 0%, соответственно, а у больных, получавших препарат в течение более 8 лет, частота гипотиреоза снизилась с 87% до 56% [20]. Ф. Емма и соавт. изучили исходы нефропатического цистиноза у 453 пациентов, родившихся в 1964-2016 гг. [20]. Медиана длительности наблюдения составила 15,3 года. За последние десятилетия авторы выявили значительное увеличение доли пациентов, начавших лечение цистеамином в течение первых 1-2 лет жизни, что привело к увеличению почечной выживаемости (медиана прироста составила 9,1 года;  $p < 0,001$ ). По данным многофакторного регрессионного анализа, возраст, в котором пациенты начинали лечение цистеамином, ассоциировался со сроками развития хронической болезни почек 5 стадии, что подтверждает необходимость ранней диагностики цистиноза и своевременной инициации патогенетической терапии.

## Заключение

Наша серия наблюдений подтверждает возможность поздней диагностики нефропатического цистиноза, в том числе в старшем возрасте. У взрослых пациентов предполагать цистиноз следует в случае хронической почечной недостаточности, развившейся в детском или подростковом возрасте, особенно при наличии указаний на синдром Фанкони в первые годы жизни. Скрининговым методом является осмотр роговицы с помощью щелевой лампы, который позволяет выявить отложения цистина. Для подтверждения диагноза определяют содержание цистина в лейкоцитах крови и проводят молекулярно-генетическое исследование с целью выявления вариантов гена *CTNS*. Методом выбора заместительной почечной терапии у подростков с цистинозом является трансплантация почки. Всем пациентам с цистинозом показана терапия цистеамином в виде капсул и глазных капель, которая задерживает прогрессирование хронической болезни почек в случае раннего назначения и предупреждает развитие внепочечных проявлений заболевания.

## Конфликт интересов: нет.

1. Чеботарева Н.В., Цыгин А.Н., Буланов Н.М. и др. Цистиноз: патогенез, клинические проявления и лечение. *Клин фармакол тер* 2021;30(1):80-88 [Chebotareva N, Tsygin A, Bulanov N, et al. Cystinosis: pathogenesis, clinical features and treatment. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2021;30(1):80-88 (In Russ.)].
2. Цыгин А.Н., Каран М.Ю., Картамышева Н.Н. и др. Нефропатический

- цистиноз. Недооцененная проблема детской нефрологии. Клиническая нефрология 2011;4:20-3 [Tsygin AN, Kagan Myu, Kartamysheva NN, et al. Nephropathic cystinosis. An underestimated problem in pediatric nephrology. Clinical Nephrology 2011;4:20-3 (In Russ.)].
3. Langman CB, Barshop BA, DeschPnes G, et al. Controversies and research agenda in nephropathic cystinosis: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2016;89(6): 1192-203.
  4. Elmonem MA, Veys KR, Soliman NA, et al. Cystinosis: a review. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11:47.
  5. Jamalpoor A, Othman A, Levchenko EN, et al. Molecular mechanisms and treatment options of nephropathic cystinosis. *Trends Mol Med* 2021;27(7):673-86.
  6. David D, Princiero Berlingiero S, et al. Molecular basis of cystinosis: geographic distribution, functional consequences of mutations in the CTNS gene, and potential for repair. *Nephron* 2019;141(2):133-46.
  7. Savostyanov KV, Pushkov AA, Shchagina OA, et al. Genetic landscape of nephropathic cystinosis in Russian children. *Front Genet* 2022;13:863157
  8. Чеботарева Н.В., Цыгин А.Н., Буланов Н.М. и др. Синдром Фанкони у взрослых и детей. *Клин фармакол тер* 2022;31(1): 69-74 [Chebotareva N, Tsygin A, Bulanov N, et al. Fanconi syndrome in adults and children. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2022;31(1):69-74 (In Russ.)].
  9. Gretz N, Manz F, Augustin R, et al. Survival time in cystinosis. A collaborative study. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1983;19:582-9.
  10. Чеботарева Н.В., Моисеев С.В. Непропатический цистиноз: механизмы развития и методы лечения. *Клин фармакол тер* 2023;32(1):79-85 [Chebotareva N, Moiseev S. Nephropathic cystinosis: pathophysiology and effects of treatment. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(1):79-85 (In Russ.)].
  11. Servais A, Morinière V, Grunfeld JP, et al. Late-onset nephropathic cystinosis: clinical presentation, outcome, and genotyping. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:27-35.
  12. Савостьянов К.В., Мазанова Н.Н., Пушков А.А. и др. Хромато-масс-спектрометрическая и молекулярно-генетическая диагностика цистиноза у российских детей. *Педиатрия* 2018;97(5):71-8 [Savostyanov KV, Mazanova NN, Pushkov AA, et al. Chromatography-mass spectrometry and molecular genetic diagnosis of cystinosis in Russian children. *Pediatr* 2018;97(5):71-8 (In Russ.)].
  13. Attard M, Jean G, Forestier L, et al. Severity of phenotype in cystinosis varies with mutations in the CTNS gene: predicted effect on the model of cystinosis. *Hum Mol Genet* 1999;8:2507-14.
  14. Cohen C, Charbit M, Chadeaux-Vekemans B, et al. Excellent long-term outcome of renal transplantation in cystinosis patients. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:90.
  15. Gahl WA, Kuehl EM, Iwata F, et al. Corneal crystals in nephropathic cystinosis: natural history and treatment with cysteamine eye drops. *Mol Genet Metab* 2000;71:100-20.
  16. Kasimer RN, Langman CB. Adult complications of nephropathic cystinosis: a systematic review. *Pediatr Nephrol* 2021;36(2):223-36.
  17. Gahl WA, Balog JZ, Kleta R. Nephropathic cystinosis in adults: natural history and effects of oral cysteamine therapy. *Ann Intern Med* 2007;147(4):242-50.
  18. Ueda M, O'Brien K, Rosing DR, et al. Coronary artery and other vascular calcifications in patients with cystinosis after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:555-62.
  19. Brodin-Sartorius A, TPte MJ, Niaudet P, et al. Cysteamine therapy delays the progression of nephropathic cystinosis in late adolescents and adults. *Kidney Int* 2012;81(2):179-89.
  20. Gahl WA, Balog JZ, Kleta R. Nephropathic cystinosis in adults: natural history and effects of oral cysteamine therapy. *Ann Intern Med* 2007;147(4):242-50
  21. Emma F, van't Hoff W, Hohenfellner K, et al. An international cohort study spanning five decades assessed outcomes of nephropathic cystinosis. *Kidney Int* 2021;100(5):1112-23.

## Clinical features of nephropathic cystinosis in adult patients

N. Chebotareva<sup>1</sup>, A. Tsygin<sup>2</sup>, E. Tao<sup>1</sup>, V. Maltseva<sup>2</sup>,  
K. Savostyanov<sup>2</sup>, A. Pushkov<sup>2</sup>, A. Moiseev<sup>1</sup>,  
N. Bulanov<sup>1</sup>, S. Moiseev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow <sup>2</sup>National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia

**Aim.** To evaluate clinical signs and symptoms of nephropathic cystinosis in adult patients.

**Material and methods.** In a retrospective study, we recruited consecutive adult (17 years and older) patients with nephropathic cystinosis verified by genetic testing. We studied demographic and clinical characteristics including gender, age at disease onset and initiation of kidney replacement therapy, extrarenal manifestations, treatment with cysteamine.

**Results.** Seven patients aged 17 to 36 years (median 19 years) with nephropathic cystinosis diagnosed at the age of 2 to 24 years (median 7 years) were enrolled in our study. Corneal cystine crystals deposits were found in all patients. Nephropathic cystinosis manifested by Fanconi syndrome and progressive impairment of kidney function (up to the age of 15 years all patients underwent kidney transplantation). Extrarenal manifestation included growth delay in 6 patients, hypothyroidism in 4, diabetes mellitus in 2, brain disease in 1 and acute coronary syndrome in 1. All patients were treated with cysteamine that was initiated at the age of 2 to 29 years (median 11 years).

**Conclusion.** Nephropathic cystinosis should be suspected in all patients who initiate kidney replacement therapy in childhood or adolescence, particularly with a history of Fanconi syndrome.

**Key words.** *Nephropathic cystinosis, Fanconi syndrome, kidney replacement therapy, cysteamine.*

**Conflict of interest:** none declared.

**Correspondence to:** N. Chebotareva. Rossolimo 11/5, Moscow, 119435, Russia. natasha\_tcheb@mail.ru.

**To cite:** Chebotareva N, Tsygin A, Tao E, et al. Clinical features of nephropathic cystinosis in adult patients. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2024;33(1):54-58 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2024-1-54-58.

# Влияние генетического полиморфизма генов, кодирующих мишень действия, на эффективность антигипертензивной терапии

Е.В. Реброва, Е.В. Ших

ФГАОУ ВО “Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)”, Москва

**Для корреспонденции:**  
Е.В. Реброва. 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2. katri-na1987@rambler.ru

**Для цитирования:**  
Реброва Е.В., Ших Е.В. Влияние генетического полиморфизма генов, кодирующих мишень действия, на эффективность антигипертензивной терапии. *Клиническая фармакология и терапия* 2024;33(1):59-66 [Rebrova EV, Shikh EV. The effect of genetic polymorphism of genes encoding the target of action on the variability of the response to antihypertensive therapy. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2024;33(1):59-66 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2024-1-59-66.

Артериальная гипертензия является одним из главных модифицируемых факторов сердечно-сосудистых событий, от которого страдает все большее число людей во всем мире. Помимо низкой приверженности пациентов к медикаментозному лечению, неправильного выбора лекарственных средств, наличия сопутствующих заболеваний и нездорового образа жизни, эффективность антигипертензивной терапии может быть связана с генетическим полиморфизмом. Генетический полиморфизм может оказывать влияние на результаты лечения через гены, участвующие в патогенезе артериальной гипертензии, кодирующие метаболические ферменты и переносчики лекарственных средств. В обзоре литературы представлены результаты отечественных и зарубежных исследований, в которых изучались взаимосвязи полиморфных аллелей генов, ответственных за фармакодинамический ответ на терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторами рецепторов ангиотензина II.

**Ключевые слова.** *Артериальная гипертензия, I/D полиморфизм, ген АПФ, M235T полиморфизм, G-6A полиморфизм, ген ангиотензиногена, A1166C полиморфизм, ген рецептора к ангиотензину II 1 типа, C-344T-полиморфизм, ген альдостеронсинтазы.*

В последние годы активно изучаются ассоциации между вариативностью генов-маркеров и осложнениями артериальной гипертензии (АГ), а также фармакологическим ответом на терапию разными классами антигипертензивных препаратов. Изменение фармакологического ответа может быть связано с полиморфизмом генов, влияющих как на фармакодинамику, так и фармакокинетику антигипертензивных

средств (табл. 1). Наибольшую актуальность приобретает выявление генетических полиморфизмов в генах ключевых факторов регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), таких как гены, кодирующие ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), ангиотензиноген, рецепторы к ангиотензину II и альдостеронсинтазу.

### Влияние I/D полиморфизма гена АПФ на эффективность антигипертензивной терапии

АПФ преобразует ангиотензин I в вазоактивный ангиотензин II и инактивирует брадикинин. Для гена АПФ наиболее значимым является не одиночный нуклеотидный полиморфизм (SNP), а инделы (инсерции и делеции), вставки и выпадения нуклеотидов в геноме при мутагенезе. В 16-м интроне гена АПФ возможны вставка (*insertion* – I) или выпадение (*deletion* – D) определенной ДНК-последовательности (287 пар нуклеотидов). Полиморфизм вставки/делеции (I/D) полиморфизм, обозначение по референсному сиквенсу человека *rs4340*, *rs4341*, *rs4343*, *rs4646994* гена АПФ приводит к вариативности уровня АПФ в сыворотке крови [46,47]. По данным мета-анализа 57 исследований (32 862 пациента), наличие D-аллеля ассоциировалось с большей активностью АПФ и более высоким риском развития АГ [48] и могло служить причиной вариативной эффективности блокаторов РААС у пациентов с АГ.

Хорошо известны расовые различия полиморфизма гена АПФ. В США у афроамериканцев частота аллеля D (89%) выше, чем у индейцев (69%) и представителей европеоидной расы (69%) [49]. В Европе частота этого аллеля высокая в Италии,

**ТАБЛИЦА 1. Гены-маркеры вариабельности ответа на антигипертензивные препараты**

Ген	Кодируемый белок	Функция белка	Препараты
<b>ФАРМАКОДИНАМИКА</b>			
<i>Гены, кодирующие мишень действия антигипертензивных препаратов</i>			
<i>ACE</i>	АПФ	Образование ангиотензина II, инактивация брадикинина	Ингибиторы АПФ, БРА [1]
<i>AGTR1</i>	Рецептор к ангиотензину II	Вазоконстрикция, высвобождение альдостерона	БРА, ингибиторы АПФ, гидрохлортиазид, атенолол [2]
<i>SACNA1C</i> <i>SACNA1D</i> <i>SACNB2</i>	Вольтажзависимые кальциевые каналы IC, $\alpha 1D$ , $\beta_2$	Сокращение гладких мышц сосудов, регуляция ЧСС, атрио-вентрикулярного проведения и силы сердечных сокращений	БКК, ингибиторы АПФ, БРА [3-8]
<i>ADRB1</i>	$\beta_2$ -адренорецептор	Повышение ЧСС, силы сердечных сокращений	Бета-блокаторы [9,10]
<i>Гены, определяющие патофизиологические процессы, связанные с формированием АГ</i>			
<i>AGT</i>	Ангиотензиноген	Вазоконстрикция, предшественник ангиотензина	Ингибиторы АПФ, БРА [11,12]
<i>NP</i>	Натрийуретический пептид	Вазодилатация, снижение выработки ренина и альдостерона	Ингибиторы АПФ, БРА, тиазиды [13]
<i>NEDD4L</i>	-	Подавляет эпителиальный натриевый канал в собирательных протоках почки, противодействуя альдостерону и увеличивая экскрецию соли	Тиазиды [14-17]
<i>NOS3</i>	NO-синтаза 3	Катализирует продукцию вазодилатора NO	Ингибиторы АПФ и БРА [9,18,19]
<i>SAMK1D</i>	Ca/кальмодулинзависимая протеинкиназа D	Участвует в синтезе альдостерона	Лозартан [20]
<i>FUT4</i>	Фукозилтрансфераза 4	Гликозилирование белков, ассоциирован с развитием АГ	Кандесартан [21]
<i>SCNN1G</i>	$\gamma$ -Субъединица невольтаж зависимого Na канала 1	Транспорт натрия в почечных канальцах	Кандесартан, гидрохлортиазид [21]
<i>CYP11B2</i>	Изофермент CYP450 11B2, альдостеронсинтаза	Конечный этап синтеза альдостерона	БРА [22-25]
<i>NPHS1</i>	Ген врожденного нефротического синдрома	Белок, необходимый для функционирования почечного фильтрационного барьера	Лозартан [9,26]
<i>PRKCA</i>	Протеинкиназа C альфа	Фосфорилирует субстраты сигнальных путей, в том числе связанных с контролем АД (ангиотензин II и NO)	Эналаприл [27-29]
<i>BDKRB2</i>	Рецептор брадикинина B2	Вазодилатация	Эналаприл [19,29]
<i>GRK4</i>	Киназа 4G-протеинсвязанного рецептора	Фосфорилирование многих субстратов, ассоциирована с развитием АГ	Бета-блокаторы [30]
<i>SLC25A31</i>	АДФ/АТФ транслоказа 4	Ингибирует апоптоз, катализируя АДФ/АТФ обмен через митохондриальные мембраны	Метопролол, атенолол [31]
<i>ADD1</i>	Альфа-аддуцин 1	Способствует прикреплению спектрина к актину, связывается с кальмодулином, является субстратом для протеинкиназ C и A, регулирует активность Na-K аденозинтрифосфатазы	Гидрохлортиазид [32,33]
<i>GNB3</i>	Гуанин нуклеотидсвязывающий белок бета-3	Дифференцировка лимфоцитов и фибробластов, пролиферативная активность, передача сигналов внутрь клетки, ассоциирован с развитием АГ, ожирения, диабета	Гидрохлортиазид [34]
<i>CLIC5</i>	Хлоридный внутриклеточный канал 5	Подоциты мембраны клубочка, необходим для фильтрации	Диуретики [1]
<i>HSD3B1</i>	3-Бета гидроксистероиддегидрогеназа I типа	Участвует в надпочечниковом стероидогенезе, ассоциирован с развитием АГ	Диуретики [35-38]
<i>Гены, опосредованно влияющие на фармакодинамику антигипертензивных препаратов</i>			
<i>KCNMB1</i>	$\beta_1$ -субъединица больших Са-зависимых К каналов	Увеличение внутриклеточной концентрации $Ca^{2+}$ , выход $K^+$ из клетки, гиперполяризация мембраны, что ведет к инактивации потенциалзависимых $Ca^{2+}$ -каналов и релаксации гладких миоцитов	БКК [3,39]
<i>KCNH2</i>	Калиевые каналы	Мишень действия антиаритмиков III класса	БКК [1]
<b>ФАРМАКОКИНЕТИКА</b>			
<i>Гены, кодирующие ферменты метаболизма антигипертензивных препаратов</i>			
<i>CYP3A5</i>	Изофермент CYP450 3A5	Окисление лекарственных средств в печени и других органах, перевод их в более гидрофильную форму	БКК [1]
<i>CYP2D6</i>	Изофермент CYP450 2D6		Бета-блокаторы, каптоприл [40,41]
<i>CYP1A2</i>	Изофермент CYP450 1A2		Пропранолол [1]
<i>CYP2C8</i>	Изофермент CYP450 2C8		Торасемид, верапамил [1]
<i>CYP2C9</i>	Изофермент CYP450 2C9		Карведилол, ирбесартан, лозартан, торасемид [42,43]
<i>CYP2C19</i>	Изофермент CYP450 2C19		Пропранолол [1]
<i>Гены, кодирующие транспортеры антигипертензивных препаратов</i>			
<i>ABCB1/MDR1</i>	Ген 1 множественной лекарственной устойчивости	Гликопротеин P (транспорт липофильных лекарственных в просвет кишечника, из плазмы в мочу, в желчь, через ГЭБ)	Амлодипин [44]
<i>OATP1B1</i>	Органический анионный транспортный пептид B1	Транспорт гидрофильных лекарственных средств	Ингибиторы АПФ, БРА, тиазиды, торасемид [45]

Примечание: ЧСС – частота сердечных сокращений, БКК – блокаторы кальциевых каналов, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, ГЭБ – гематоэнцефалический барьер,

Испании и Франции (82-87%) [50]. Напротив, у китайцев, корейцев, тайваньцев и японцев частота аллеля I гена ACE оказалась выше, чем у европеоидов (33-51% и 13-27%, соответственно) [51].

Количество исследований, в которых изучалось влияние *I/D* полиморфизма гена АПФ на эффективность антигипертензивных препаратов, ограничено, а результаты их оказались противоречивыми. F. Heidari и соавт. [52] оценивали влияние *I/D* полиморфизма гена АПФ на эффективность терапии эналаприлом или лизиноприлом у 72 пациентов с АГ. Носители генотипа *D/D* лучше отвечали на терапию ингибиторами АПФ, чем носители генотипов *I/I* и *I/D*. Так, систолическое АД (САД) в этих группах пациентов снизилось на  $18,5 \pm 8,1$ ,  $4,1 \pm 3,3$  и  $3,0 \pm 0,2$  мм рт. ст., соответственно, а диастолическое АД (ДАД) – на  $15,29 \pm 7,1$ ,  $9,1 \pm 3,5$  и  $0,11 \pm 6,1$  мм рт. ст.

В исследовании H. Yu и соавт. [53] были включены 517 пациентов с АГ. *DD* генотип определялся у 132 (25,5%) из них, *I/D* – у 255 (49,3%) и *I/I* – у 130 (25,2%). Авторы не выявили достоверного влияния *I/D* полиморфизма гена АПФ на степень снижения АД при лечении имидаприлом или беназеприлом.

В исследовании SILVHIA, в котором сравнивали эффекты ирбесартана и атенолола на гипертрофию левого желудочка, среди 86 пациентов, получавших блокатор рецепторов ангиотензина II (БРА), наоборот, было отмечено более выраженное снижение ДАД у носителей генотипа *I/I* по сравнению с таковым у носителей *D*-аллеля [54].

Возможное влияние *I/D* полиморфизма гена АПФ на эффективность антигипертензивной терапии и долгосрочные исходы у пациентов с АГ изучалось в рамках известного исследования ALLHAT [55]. В дополнительной части исследования (GenHAT) оценивали влияние генетических факторов на результаты лечения у 37 939 пациентов с АГ в возрасте 55 лет и старше, рандомизированных в группы хлорталидона, амлодипина, лизиноприла и доксазозина. По сравнению с европеоидами у представителей негроидной расы генотип *D/D* встречался значительно чаще, чем генотипы *I/D* и *I/I* ( $p < 0,0001$ ). Через 6 месяцев от начала терапии более выраженное снижение АД у пациентов с генотипом *D/D* по сравнению таковым у пациентов с генотипами *I/D* и *I/I* было выявлено только в группе доксазозина. Пациенты с генотипами *I/D* и *I/I* лучше отвечали на терапию лизиноприлом, однако эти данные не были статистически достоверными. Во время периода наблюдения длительностью от 4 до 8 лет продемонстрировано отсутствие статистически значимого влияния *I/D* полиморфизма гена АПФ на риск развития сердечно-сосудистых исходов (фатальный и нефатальный инфаркт миокарда, инсульт, развитие ИБС).

H. Parving и соавт. [56] изучали влияние *I/D* полиморфизма гена АПФ на эффективность терапии лозартаном и плацебо у 1435 пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа. Оценивали риск двукратного повышения сывороточной концентрации креатинина по сравнению

с исходной, развития терминальной почечной недостаточности и смерти. В группе плацебо риск достижения комбинированной конечной точки среди пациентов с генотипами *I/D* и *D/D* был значимо выше, чем с генотипом *I/I* (на 17,5% и 38,1%, соответственно,  $p=0,029$ ). По сравнению с плацебо среди пациентов, получающих лозартан, было отмечено значимое влияние генотипов *I/I*, *I/D* и *D/D* на риск достижения комбинированной конечной точки – на 5,8% (95% доверительный интервал [ДИ] 3,3-28,0), 17,6% (95% ДИ 3,8-29,4) и 27,9% (95% ДИ 7,0-44,1) [56].

M. Rohman и соавт. [57] оценивали влияние *I/D* полиморфизма гена АПФ и *T/C* полиморфизма гена рецептора брадикинина *B2* на риск развития сухого кашля на фоне применения ингибиторов АПФ. В исследование были включены 85 пациентов, принимавших препараты этой группы, у 18 из которых лечение осложнилось кашлем. Кроме того, авторы провели мета-анализ 5 клинических исследований, в которые были включены 267 пациентов, жаловавшихся на кашель при лечении ингибиторами АПФ, и 346 пациентов, у которых кашель отсутствовал. Как собственные данные авторов, так и результаты мета-анализа не подтвердили влияние *I/D* полиморфизма гена АПФ на риск развития кашля при применении ингибиторов АПФ. Однако по данным мета-анализа, *T*-аллель гена рецептора брадикинина *B2* была ассоциирована с 1,82-кратным увеличением риска развития сухого кашля на фоне лечения ингибиторами АПФ ( $p=0,031$ ).

В российской популяции в небольшом исследовании у 35 пациентов с АГ (24% – *D/D* генотип, 55% – *I/D* и 10% – *I/I*) показана более высокая эффективность терапии телмисартаном, которую оценивали по влиянию на индекс массы миокарда левого желудочка, среди пациентов с *I/D* генотипом [58]. Т.Ю. Реброва и соавт. [59] изучали *I/D* полиморфизм гена АПФ у 173 больных, перенесших инфаркт миокарда, и 153 здоровых людей того же возраста (24,5% – генотип *I/I*, 53,1% – *I/D* и 22,4% – *D/D*). У мужчин с инфарктом миокарда в анамнезе частота генотипа *D/D* была статистически значимо выше, чем у здоровых лиц ( $p=0,038$ ).

### Влияние полиморфизма гена ангиотензиногена на эффективность антигипертензивной терапии

Ангиотензиноген является предшественником вазоконстрикторов ангиотензинов I и II. Генетические вариации гена ангиотензиногена (*AGT*) могут влиять на концентрацию белка в плазме и, соответственно, на уровень других компонентов РААС. Описано более 40 полиморфизмов гена *AGT*. Наиболее значимые с клинической точки зрения варианты гена *AGT* характеризуются точечными нуклеотидными полиморфизмами (SNP), приводящими к замене нуклеотида тимидина на цитозин в положении 1166 (*T1166C*) и замене нуклеотида цитозин на тимидин в положении 1015 (*C1015T*). В результате синтезируется ангиотензиноген с заменой аминокислоты метионин на треонин в 235 кодоне (*M235T* полиморфизм, *rs699*) и заменой аминокислоты

треонин на метионин в 174 кодоне (*T174M* полиморфизм, *rs4762*), соответственно. Также заслуживают внимания мутации в промоторной зоне гена *AGT*, влияющие на транскрипцию (синтез матричной РНК) гена, такие как замена гуанина на аденин в положении -6 (*G-6A* полиморфизм, *rs5051*) или замена аденина на цитозин в положении -20 (*A-20C* полиморфизм, *rs5050*). Полиморфизм в промоторной зоне *G-6A* сцеплен с полиморфизмом *M235T*, что объясняет возможное значение последнего в изменении экспрессии *AGT* и концентрации ангиотензиногена в плазме крови [60].

В исследовании Copenhagen City Heart Study приняли участие 9100 жителей Копенгагена, у 54% из которых отмечалось повышенное АД [61]. Т-аллель в кодоне 235 был связан с повышенными уровнями ангиотензиногена в плазме и 30% увеличением риска развития АГ.

А. Sethi и соавт. [62] изучали влияние полиморфизмов *M235T*, *T174M*, *G-6A* и *A(-20)C* на риск развития АГ, ИБС и хронической ишемии головного мозга. У лиц с генотипами *-6AA*, *174MM* или *235TT* уровень ангиотензиногена в плазме крови был на 80 нг/мл выше, чем у лиц с генотипами *-6GG*, *174TT* или *235MM* ( $p=0,01$ ), что приводило к достоверно более высокому риску развития АГ. При этом не было выявлено значимого влияния на риск развития ИБС и хронической ишемии мозга.

Л. Kurland и соавт. [63] в двойном слепом рандомизированном исследовании SILVHIA изучали влияние *I/D* полиморфизма гена АПФ, *C-344T* полиморфизма альдостеронсинтетазы, *M235T*, *G-6A* и *A-20C* полиморфизма гена ангиотензиногена на эффективность терапии ирбесартаном 150 мг/сут (48 пациентов) и ателололом 50 мг/сут (49 пациентов) в течение 12 недель. В группе ателолола наблюдалось достоверно более выраженное снижение САД у пациентов с генотипами *235MM*, *235MT*, *-6GG* и *-6GA*, в то время как в группе ирбесартана более выраженное снижение ДАД выявлено у пациентов с генотипом *235MT*.

Л. Frazier и соавт. [64] показали, что аллель А гена *AGT* (*G-6A*, *rs5051*) у афроамериканок оказывает значимое влияние на снижение САД в ответ на прием 25 мг гидрохлортиазида. В исследовании у 1447 китайцев с АГ было установлено, что у пациентов с минорным аллелем А гена *AGT* (*rs7079*) эффективность ингибитора АПФ была выше, чем у пациентов с диким аллелем [65]. С. Huang и соавт. [66] не выявили статистически значимого влияния полиморфизма *rs7079* гена *AGT* на эффективность гидрохлортиазида. В когортное исследование Н. Schelleman и соавт. [67] были включены 4097 пациентов с АГ. У пациентов с минорным аллелем Т гена ангиотензиногена (*M235T* полиморфизм, *rs699*), получавших ингибиторы АПФ, риск развития инфаркта миокарда и инсульта был выше, чем у носителей дикого аллеля, не принимавших ингибиторы АПФ. Проспективное исследование THROMBO [68] не подтвердило значимое влияние генетического полиморфизма гена *AGT* на риск развития тромботических событий.

В исследовании GenHAT [69], помимо *I/D* полимор-

физма гена АПФ, изучалось и влияние 7 вариантов полиморфизма гена *AGT* (*rs3789678*, *rs11122576*, *rs2493133*, *rs2478544*, *rs2493129*, *rs5051*, *rs7079*) на эффективность антигипертензивных препаратов. Значимые и наиболее яркие результаты были получены среди афроамериканцев. Риск развития ИБС у афроамериканцев с минорным аллелем *rs11122576* при применении хлорталидона или лизиноприла был более чем в два раза выше, чем при лечении амлодипином.

Т.А. Мулерова и соавт. [70] оценивали влияние полиморфизма генов РААС, включая *AGT* (*M235T* полиморфизм, *rs699*), на эффективность антигипертензивной терапии у пациентов с АГ, проживающих в Горной Шории (156 коренных жителей и 97 некоренных). Пациентам назначали стандартную стартовую терапию АГ ингибиторами АПФ/БРА (монотерапия эналаприлом или лозартаном или их комбинация с индапамидом, амлодипином и/или метопрололом). Коренные жители, являющиеся носителями минорного генотипа *C/C* (или *235TT*) и гетерозиготами (*T/C* или *235MT*), отвечали на назначенную терапию значимо лучше, чем носители генотипа *T/T* (*235MM*). У некоренных жителей снижение средних показателей АД не зависело от полиморфизма гена ангиотензиногена [70].

Таким образом, полиморфизм гена *AGT* может оказывать влияние на эффективность антигипертензивной терапии, однако остается много вопросов по поводу роли отдельных вариантов полиморфизма гена *AGT* и их ассоциаций с другими генами-кандидатами.

### Эффективность терапии АГ в зависимости от одиночных полиморфизмов гена рецептора ангиотензиногена II 1-го типа и их сочетаний

Рецептор ангиотензина II 1-го типа, расположенный в эндотелии сосудов, отвечает за сигнальную трансдукцию вазоконстрикторного стимула основного эффекторного гормона ангиотензина II. Его ген *AGTRI* локализован в 3-й хромосоме (3q21-3q25). Известно около 20 точечных нуклеотидных полиморфизмов данного гена (SNP), из которых наиболее изученным является точечная замена аденина на цитозин в 3'-нетранслирующем регионе гена в 1166 позиции (*A1166C* полиморфизм, *rs5186*). Полиморфизм *A1166C* оказывает влияние на экспрессию рецепторов, так как микроРНК-155 взаимодействует с участком гена, где локализован указанный полиморфный сайт, модулируя при этом экспрессию рецепторов. Однако в присутствии мутантного аллеля С подобное взаимодействие отсутствует, вследствие чего увеличивается экспрессия рецепторов. Многочисленные исследования показали, что частота генотипов *A/C* и *C/C* по маркеру *A1166C* гена *AGTRI* у пациентов с АГ значительно выше, чем у здоровых людей. Опубликованный в 2019 году метаанализ 45 исследований (11 911 пациентов) показал, что С-аллель на 18% повышает риск развития АГ (отношение шансов 1,18; 95% ДИ 1,04-1,34,  $p=0,013$ ) [71].

В исследовании Т.А. Мулеровой и соавт. [70] при изучении клинического значения *A1166C* полиморфиз-

ма гена *AGTR1* (*rs5186*) у жителей Горной Шории было выявлено, что целевого уровня АД достигали носители гомозиготного генотипа *A/A*.

В исследовании W. Spiering и соавт. [72] изучалось влияние острой блокады рецептора ангиотензиногена II I типа активным метаболитом лозартана EXP3174 после 7 дней низко и высокосолевой диеты у пациентов в зависимости от *A1166C* полиморфизма гена *AGTR1* (*rs5186*). У пациентов с высоким потреблением соли реакция АД на введение активного метаболита лозартана была значимо ниже для пациентов с *C/C* генотипом.

S. Sookoian и соавт. [73] определяли зависимость эффективности фармакотерапии лозартаном от *A1166C* полиморфизма гена *AGTR1* у пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией. У пациентов, гомозиготных по *A*-аллелю гена *AGTR1*, исходное давление в легочной артерии и портальной вене было выше, чем у пациентов с генотипами *A/C* и *C/C*, а лечение привело к более выраженному снижению давления в воротной вене. На лечение лозартаном ответили 10 из 15 пациентов с генотипом *A/A* и только 1 из 8 пациентов с генотипами *A/C* и *C/C* ( $p < 0,002$ ).

Помимо *A1166C* полиморфизма гена *AGTR1*, другие варианты полиморфизма и их сочетания, также могут оказывать влияние на эффективность антигипертензивной терапии. Так, в исследовании SILVHIA [74] изучалось влияние пяти полиморфизмов гена *AGTR1* на эффективность терапии ирбесартаном и ателололом (*A49954G* полиморфизм *rs5183*, *A50058C* (*A1166C*) полиморфизм *rs5186*, *T4955A* полиморфизм *rs275651*, *T5052G* полиморфизм *rs275652* и *C5245T* полиморфизм *rs1492078*). Среди носителей *C5245T* полиморфизма *AGTR1* концентрация ирбесартана в плазме у лиц с генотипом *C/C* была выше (279,0 [129,5; 355,3] нг/мл), чем у лиц с генотипом *C/T* (106,5 [72,1; 170,0] нг/мл и *T/T* (121,0 [83,3; 222,3] нг/мл). Полиморфизм гена *AGTR1* *C5245T* сам по себе не был связан с изменениями САД или ДАД. Тем не менее, у пациентов с генотипом *T/T* была выявлена отрицательная обратная связь между концентрацией ирбесартана и изменением САД ( $r = -0,56$ ,  $p = 0,03$ ). Эта связь отсутствовала у носителей аллели *C* ( $r = 0,44$ ,  $p = 0,091$  для генотипа *CT* и  $r = 0,065$ ,  $p = 0,85$  для генотипа *C/C*).

В китайском исследовании у 1447 пациентов с АГ, принимавших беназеприл в течение 3 лет, изучалось влияние 4 полиморфизмов гена ангиотензина *AGT*, 7 полиморфизмов гена рецептора к ангиотензину II I типа и 3 полиморфизмов гена рецептора к ангиотензину II 2 типа *AGTR2* на эффективность фармакотерапии [65]. При изучении 7 полиморфизмов гена *AGTR1* (*rs1492078*(*T/C*), *rs2638362*(*C/T*), *rs2640543*(*G/A*), *rs389566*(*T/A*), *rs275649*(*G/A*), *rs5182*(*T/C*) и *rs5186*(*A/C*)) было выделено 6 наиболее встречающихся гаплотипов (*H1* – *CCGTGTA*, *H2* – *CCGTGCA*, *H3* – *TTAAGCA*, *H4* – *TTATGTA*, *H5* – *TTATGCA* и *H6* – *CCGAGCA*), которые наблюдались у 85% пациентов. Хотя не было выявлено значимой связи между отдельными одиночными нуклеотидными полиморфизмами в гене *AGTR1* и

ответом на терапию беназеприлом, наблюдалась значимая разница в снижении АД для гаплотипов *H2* и *H3* (*H2/не H3* – 13,6 мм рт. ст., *не-H2/не-H3* – 10,9 мм рт. ст., *H3/не-H2* – 6,6 мм рт. ст.,  $p = 0,004$ ).

Таким образом, для исследователей могут представлять интерес не только одиночные полиморфизмы по отдельности, но и их сочетания.

### Влияние полиморфизма гена альдостеронсинтетазы на эффективность антигипертензивной терапии

Альдостерон – основной минералокортикостероидный гормон коры надпочечников, который синтезируется из холестерина в ответ на увеличение уровня ангиотензина II или уровня ионов калия в плазме крови. Альдостерон стимулирует канальцевую реабсорбцию катионов натрия, анионов хлора и экскрецию катионов калия, повышает способность тканей удерживать воду, что способствует переходу жидкости и натрия из сосудистого русла в ткани. Синтез альдостерона осуществляется под действием фермента альдостеронсинтетазы, кодируемой геном *CYP11B2* на 8-й хромосоме.

Для гена *CYP11B2* было обнаружено около 227 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), которые могут быть связаны с усилением транскрипции гена, повышением продукции альдостерона и прогрессированием многих сердечно-сосудистых заболеваний, однако в настоящее время изучено только несколько SNP. Лучшее всего изучен *C-344T* полиморфизм (*rs1799998*; замена цитозина на тимидин в 5'-промотерной зоне гена *CYP11B2* в положении -344) [75]. Этот участок является сайтом связывания стероидогенного фактора транскрипции SF-1, регулирующего экспрессию гена альдостеронсинтетазы. Аллель *T* приводит к усилению продукции альдостерона, что в свою очередь способствует развитию АГ, гипертрофии и фиброза левого желудочка, эндотелиальной дисфункции, что приводит к увеличению риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с хронической болезнью почек [75-77].

В уже упомянутом исследовании SILVHIA [25] после 3 месяцев лечения ирбесартаном у пациентов с *T/T* генотипом по *C-344T* полиморфизму гена *CYP11B2* было отмечено более выраженное снижение САД по сравнению с таковым у пациентов с *C/C* и *T/T* генотипами. Полиморфизм *C-344T* не был связан с антигипертензивным ответом на терапию ателололом. В проспективном исследовании R. Ortlerp и соавт. [78] пациенты с повышенным ДАД (>95 мм рт. ст.) получали кандесартан в высоких (16 мг) или низких (8 мг) дозах в дополнение к стандартным препаратам. Генотипирование было выполнено у 116 пациентов. Генотипы промоторного полиморфизма *CYP11B2* позволяли предсказать ответ на лечение БРА: снижение ДАД <85 мм рт. ст. было достигнуто у 67% пациентов с генотипом *C/C*, 34% – с генотипом *T/C* и 21% – с генотипом *T/T* ( $p = 0,005$ ).

В китайское исследование были включены 502 участника, у 345 из которых имелась АГ [79]. Частота генотипов *C/C* и *C/T* по *C-344T* полиморфизму гена *CYP11B2*,

**ТАБЛИЦА 2. Наиболее изученные генетические полиморфизмы, влияющие на эффективность ингибиторов АПФ/БРА**

Ген	Полиморфизм (примеры)	Результат
Ген АПФ	<i>I/D</i> ( <i>D</i> – deletion – выпадение последовательности нуклеотидов)	<i>D</i> -аллель – более высокая активность АПФ
Ген ангиотензиногена	<i>M235T</i> (замена метионина на треонин в 235 кодоне)	<i>T</i> -аллель – более высокая концентрация ангиотензиногена в плазме
	<i>G-6A</i> (замена гуанина на аденин в положении -6 промоторного центра (регуляция транскрипции))	<i>A</i> -аллель – более высокая концентрация ангиотензиногена в плазме
Ген рецептора ангиотензина II 1-го типа	<i>A1166C</i> (замена аденина на цитозин в положении 1166; регуляция экспрессии гена)	<i>C</i> -аллель – более высокая экспрессия рецептора ангиотензина II 1-го типа
Ген альдостеронсинтетазы	<i>C-344T</i> (замена цитозина на тимин в положении -344; промоторная зона, регуляция экспрессии гена)	<i>T</i> -аллель – усиление продукции альдостерона

а также частота *C*-аллеля у пациентов с АГ была достоверно выше, чем у пациентов без АГ ( $p < 0,05$ ). В проспективной части исследования 98 пациентов с АГ получали терапию валсартаном в течение 4 недель. Снижение офисного АД, а также параметров АД при 24-часовом его мониторинговании в группе пациентов с генотипами *C/C* и *C/T* было значимо более выраженным, чем в группе пациентов с генотипом *T/T* ( $p < 0,05$ ).

Д.Р. Курбанова и соавт. [80] изучали влияние *I/D* полиморфизма гена *ACE*, *M235T* полиморфизма гена *AGT*, *A1166C* полиморфизма гена *AGTR1*, *C-344T* полиморфизма гена *CYP11B2* на эффективность терапии эпросартаном у 48 узбеков с АГ. Авторы не выявили зависимости антигипертензивной эффективности эпросартана от носительства изученных полиморфных генов, однако, возможно, это связано с недостаточным размером выборки.

Все вышеперечисленные полиморфизмы могут менять ответ на антигипертензивную терапию в первую очередь при назначении наиболее часто применяющихся препаратов, модулирующих активность РААС, т.е. ингибиторов АПФ и БРА. В связи с этим, изучение этих генов-кандидатов (табл. 2) представляет собой интерес для развития персонализированной медицины.

### Заключение

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о более высокой эффективности персонализированной антигипертензивной терапии, что определяет необходимость дальнейших исследований в этой области, анализа возможных ассоциаций и формулировки рекомендаций по лечению АГ на основе генома.

### Конфликт интересов: нет.

- Rysz J, Franczyk J, Rysz-Górczyńska M, et al. Pharmacogenomics of hypertension treatment. *Int J Mol Sci* 2020;21(13):4709.
- Kim HK, Lee H, Kwon JT, et al. A polymorphism in AGT and AGTR1 gene is associated with lead-related high blood pressure. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2015;16(4):712-9.
- Eadon MT, Kanuri SH, Chapman AB. Pharmacogenomic studies of hypertension: paving the way for personalized antihypertensive treatment. *Expert Rev Precis Med Drug Dev* 2018;3(1):33-47.
- Beitelshes AL, Navare H, Wang D, et al. CACNA1C gene polymorphisms, cardiovascular disease outcomes, and treatment response. *Circ Cardiovasc Genet* 2009;2(4):362-70.
- Bremer T, Man A, Kask K, et al. CACNA1C polymorphisms are associated with the efficacy of calcium channel blockers in the treatment of hypertension. *Pharmacogenomics* 2006;7(3):271-9.
- Cusi D, Barlassina C, Azzani T, et al. Polymorphisms of alpha-adducin and salt sensitivity in patients with essential hypertension. *Lancet* 1997;349(9062):1353-7.
- Kamide K, Yang J, Matayoshi T, et al. Genetic polymorphisms of L-type calcium

channel alpha1C and alpha1D subunit genes are associated with sensitivity to the antihypertensive effects of L-type dihydropyridine calcium-channel blockers. *Circ J* 2009;73(4):732-40.

- Kamide K, Asayama K, Katsuya T, et al. Genome-wide response to antihypertensive medication using home blood pressure measurements: a pilot study nested within the HOMED-BP study. *Pharmacogenomics* 2013;14(14):1709-21.
- Oliveira-Paula GH, Pereira SC, Tanus-Santos JE, et al. Pharmacogenomics and hypertension: current insights. *Pharmacogenomics Pers Med* 2019;12:341-59.
- Johnson JA, Liggett SB. Cardiovascular pharmacogenomics of adrenergic receptor signaling: clinical implications and future directions. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89(3):366-78.
- Fajar JK, Pikir BS, Sidarta EP, et al. The genes polymorphism of angiotensinogen (AGT) M235T and AGT T174M in patients with essential hypertension: A meta-analysis. *Gene Reports* 2019;16:100421.
- Liljedahl U, Karlsson J, Melhus H, et al. A microarray minisequencing system for pharmacogenetic profiling of antihypertensive drug response. *Pharmacogenetics* 2003;13(1):7-17.
- Yang Y, Zmuda JM, Wojczynski MK, et al. Genetic association analysis of the cardiovascular biomarker: N-terminal fragment of pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP). *PLoS One* 2021;16(3):e0248726.
- Johnson JA. Advancing management of hypertension through pharmacogenomics. *Ann Med* 2012;44:17-22.
- Johnson R, Dlundla P, Mabhidia S, et al. Pharmacogenomics of amlodipine and hydrochlorothiazide therapy and the quest for improved control of hypertension: a mini review. *Heart Fail Rev* 2019;24(3):343-357.
- Svensson-FKrbom P, Wahlstrand B, Almgren P, et al. A functional variant of the NEDD4L gene is associated with beneficial treatment response with  $\beta$ -blockers and diuretics in hypertensive patients. *J Hypertens* 2011;29(2):388-95.
- McDonough CW, Burbage SE, Duarte JD, et al. Association of variants in NEDD4L with blood pressure response and adverse cardiovascular outcomes in hypertensive patients treated with thiazide diuretics. *J Hypertens* 2013;31:698-704.
- Mason RP, Jacob RF, Kubant R, et al. Effects of angiotensin receptor blockers on endothelial nitric oxide release: the role of eNOS variants. *Br J Clin Pharmacol* 2012;74(1):141-6.
- Oliveira-Paula GH, Lacchini R, Luizon MR, et al. Endothelial nitric oxide synthase tagSNPs influence the effects of enalapril in essential hypertension. *Nitric Oxide* 2016;55-56:62-9.
- Frau F, Zaninello R, Salvi E, et al. Genome-wide association study identifies CAMKID variants involved in blood pressure response to losartan: the SOPHIA study. *Pharmacogenomics* 2014;15(13):1643-52.
- Turner ST, Bailey KR, Schwartz GL, et al. Genomic association analysis identifies multiple loci influencing antihypertensive response to an angiotensin II receptor blocker. *Hypertension* 2012;59(6):1204-11.
- Freel EM, Ingram M, Friel EC, et al. Phenotypic consequences of variation across the aldosterone synthase and 11-beta hydroxylase locus in a hypertensive cohort: data from the MRC BRIGHT Study. *Clin Endocrinol* 2007;67: 832-8.
- Davies E, Holloway CD, Ingram MC, et al. Aldosterone excretion rate and blood pressure in essential hypertension are related to polymorphic differences in the aldosterone synthase gene CYP11B2. *Hypertension* 1999;33(2):703-7.
- Lacchini R, Sabha M, Coeli FB, et al. T allele of -344 C/T polymorphism in aldosterone synthase gene is not associated with resistant hypertension. *Hypertens Res* 2009;32(2):159-62.
- Kurland L, Melhus H, Karlsson J, et al. Aldosterone synthase (CYP11B2) -344 C/T polymorphism is related to antihypertensive response: Result from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA) trial. *Am. J. Hypertens* 2002;15:389-93.
- Hiltunen TP, Donner KM, Sarin AP, et al. Pharmacogenomics of hypertension: a genome-wide, placebo-controlled cross-over study, using four classes of antihypertensive drugs. *J Am Heart Assoc* 2015;4(1):e001521.
- Oliveira-Paula GH, Luizon MR, Lacchini R, et al. Gene-gene interactions among PRKCA, NOS3 and BDKRB2 polymorphisms affect the antihypertensive effects of enalapril. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2017;120(3):284-91.
- Turner ST, Boerwinkle E, O'Connell JR, et al. Genomic association analysis of common variants influencing antihypertensive response to hydrochlorothiazide. *Hypertension* 2013;62(2):391-7.
- Silva PS, Fontana V, Luizon MR, et al. eNOS and BDKRB2 genotypes affect the antihypertensive responses to enalapril. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69(2):167-77.
- Vandell AG, Lobbmeyer MT, Gawronski BE, et al. G protein receptor kinase 4 polymorphisms:  $\beta$ -blocker pharmacogenetics and treatment-related outcomes in hypertension. *Hypertension* 2012;60(4):957-64.
- Gong Y, Wang Z, Beitelshes AL, et al. Pharmacogenomic genome-wide meta-analysis of blood pressure response to  $\beta$ -blockers in hypertensive african ameri-



- cans. *Hypertension* 2016;67(3):556-63.
32. Choi HD, Suh JH, Lee JY, et al. Effects of ACE and ADD1 gene polymorphisms on blood pressure response to hydrochlorothiazide: a meta-analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2013;51(9):718-24.
  33. Sciarone MT, Stella P, Barlassina C, et al. ACE and alpha-adducin polymorphism as markers of individual response to diuretic therapy. *Hypertension* 2003;41(3):398-403.
  34. Turner ST, Schwartz GL, Chapman AB, et al. *C825T* polymorphism of the G protein beta(3)-subunit and antihypertensive response to a thiazide diuretic. *Hypertension* 2001;37:739-43.
  35. Salvi E, Wang Z, Rizzi F, et al. Genome-wide and gene-based meta-analyses identify novel loci influencing blood pressure response to hydrochlorothiazide. *Hypertension* 2017;69(1):51-9.
  36. Speirs HJ, Katyk K, Kumar NN, et al. Association of G-protein-coupled receptor kinase 4 haplotypes, but not HSD3B1 or PTP1B polymorphisms, with essential hypertension. *J Hypertens* 2004;22(5):931-6.
  37. Tripodi G, Citterio L, Kouznetsova T, et al. Steroid biosynthesis and renal excretion in human essential hypertension: association with blood pressure and endogenous ouabain. *Am J Hypertens* 2009;22(4):357-63.
  38. Shimodaira M, Nakayama T, Sato N, et al. Association of *HSD3B1* and *HSD3B2* gene polymorphisms with essential hypertension, aldosterone level, and left ventricular structure. *Eur J Endocrinol* 2010;163(4):671-80.
  39. Beitelshes AL, Gong Y, Wang D, et al. *KCNMB1* genotype influences response to verapamil SR and adverse outcomes in the International Verapamil SR/Trandolapril STudy (INVEST). *Pharmacogenet Genomics* 2007;17(9):719-29.
  40. Shahin MH, S3 AC, Webb A, et al. Genome-wide prioritization and transcriptomics reveal novel signatures associated with thiazide diuretics blood pressure response. *Circ Cardiovasc Genet* 2017;10(1):e001404.
  41. Swen JJ, Nijenhuis M, de Boer A, et al. Pharmacogenetics: from bench to byte – an update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89(5):662-73.
  42. Sekino K, Kubota T, Okada Y, et al. Effect of the single *CYP2C9\*3* allele on pharmacokinetics and pharmacodynamics of losartan in healthy Japanese subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59(8-9):589-92.
  43. Hallberg P, Karlsson J, Kurland L, et al. The *CYP2C9* genotype predicts the blood pressure response to irbesartan: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol (SILVHIA) trial. *J Hypertens* 2002;20(10):2089-93.
  44. Zuo XC, Zhang WL, Yuan H, et al. ABCB1 polymorphism and gender affect the pharmacokinetics of amlodipine in Chinese patients with essential hypertension: a population analysis. *Drug Metab Pharmacokinet* 2014;29(4):305-11.
  45. Burckhardt G. Drug transport by organic anion transporters (OATs). *Pharmacol Ther* 2012;136(1):106-30.
  46. Sabir JSM, Omri AE, Ali Khan I, et al. ACE insertion/deletion genetic polymorphism, serum ACE levels and high dietary salt intake influence the risk of obesity development among the Saudi adult population. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2019;20(3):1470320319870945.
  47. Krishnan R, Sekar D, Karunanithy S, et al. Association of angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism with essential hypertension in south Indian population. *Genes Dis* 2016;3(2):159-163.
  48. Liu M, Yi J, Tang W. Association between angiotensin converting enzyme gene polymorphism and essential hypertension: A systematic review and meta-analysis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2021;22(1):1470320321995074.
  49. Mathew J, Basheeruddin K, Prabakar S. Differences in frequency of the deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene in different ethnic groups. *Angiology* 2001;52(6):375-9.
  50. Lee YJ, Tsai JC. ACE gene insertion/deletion polymorphism associated with 1998 World Health Organization definition of metabolic syndrome in Chinese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002;25(6):1002-8.
  51. Saab YB, Gard PR, Overall AD. The geographic distribution of the ACE II genotype: a novel finding. *Genet Res* 2007;89(4):259-67.
  52. Heidari F, Vasudevan R, Mohd Ali SZ, et al. Association of insertion/deletion polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene among Malay male hypertensive subjects in response to ACE inhibitors. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2015;16(4):872-9.
  53. Yu H, Zhang Y, Liu G. Relationship between polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and the response to angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertensive patients. *Hypertens Res* 2003;26(11):881-6.
  54. Kurland L, Melhus H, Karlsson J, et al. Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA) Trial. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism predicts blood pressure response to angiotensin II receptor type 1 antagonist treatment in hypertensive patients. *J Hypertens* 2001;19(10):1783-7.
  55. Arnett DK, Davis BR, Ford CE, et al. Pharmacogenetic association of the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism on blood pressure and cardiovascular risk in relation to antihypertensive treatment: the Genetics of Hypertension-Associated Treatment (GenHAT) study. *Circulation* 2005;111(25):3374-83.
  56. Parving HH, de Zeeuw D, Cooper ME, et al. ACE gene polymorphism and losartan treatment in type 2 diabetic patients with nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2008;19(4):771-9.
  57. Rohman MS, Fajar JK, Kuncahyo BH, et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) I/D and bradykinin B2 receptor T/C genes polymorphism in patients with ACE inhibitors-related cough. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics* 2018;19(4):307-313.
  58. Conrady AO, Kiselev IO, Usachev NI, et al. Effect of 24-week treatment with telmisartan on myocardial structure and function: relationship to insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene. *J Int Med Res* 2005;33(1):30A-38A.
  59. Реброва Т.Ю., Муслимова Э.Ф., Панова Н.В. и др. I/D полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента у больных ИБС разного пола и возраста. *Росс кардиол журнал* 2014;10:77-8 [Rebrova TYu, Muslimova EF, Panova NV, et al. I/D polymorphism of angiotensin converting enzyme in CHD patient of different age and gender. *Russian Journal of Cardiology* 2014;10(10):77-81 (In Russ.)].
  60. Левицкий СН, Первухина ОА, Бебякова НА. Роль полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы в формировании сердечно-сосудистой патологии. *Журнал медико-биологических исследований* 2016;4:30-9 [Levicikij SN, Pervuhina OA, Bebyakova NA. The role of renin-angiotensin system gene polymorphisms in the development of cardiovascular diseases. *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovanij* 2016;4:30-9 (In Russ.)].
  61. Sethi AA, Nordestgaard BG, Agerholm-Larsen B, et al. Angiotensinogen polymorphisms and elevated blood pressure in the general population: the Copenhagen City Heart Study. *Hypertension* 2001;37(3):875-81.
  62. Sethi AA, Nordestgaard BG, Gronholdt MM, et al. Angiotensinogen single nucleotide polymorphisms, elevated blood pressure, and risk of cardiovascular disease. *Hypertension* 2003;41:1202-11.
  63. Kurland L, Liljedahl U, Karlsson J, et al. Angiotensinogen gene polymorphisms: relationship to blood pressure response to antihypertensive treatment. Results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol (SILVHIA) trial. *Am J Hypertens* 2004;17(1):8-13.
  64. Frazier L, Turner ST, Schwartz GL, et al. Multilocus effects of the renin-angiotensin-aldosterone system genes on blood pressure response to a thiazide diuretic. *Pharmacogenomics J* 2004;4(1):17-23.
  65. Su X, Lee L, Li X, et al. Association between angiotensinogen, angiotensin II receptor genes, and blood pressure response to an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Circulation* 2007;115(6):725-32.
  66. Huang CC, Chung CM, Hung SI, et al. Genetic variation in renin predicts the effects of thiazide diuretics. *Eur J Clin Invest* 2011;41(8):828-35.
  67. Schelleman H, Klungel OH, Witteman JC, et al. Angiotensinogen *M235T* polymorphism and the risk of myocardial infarction and stroke among hypertensive patients on ACE-inhibitors or beta-blockers. *Eur J Hum Genet* 2007;15:478-84.
  68. Goldenberg I, Moss AJ, Ryan D, et al. Polymorphism in the angiotensinogen gene, hypertension, and ethnic differences in the risk of recurrent coronary events. *Hypertension* 2006;48:693-699.
  69. Do AN, Irvin MR, Lynch AI, et al. The effects of angiotensinogen gene polymorphisms on cardiovascular disease outcomes during antihypertensive treatment in the GenHAT study. *Front Pharmacol* 2014;5:210.
  70. Мулдерова Т.А., Морозова Н.И., Максимов В.Н. и др. Полиморфизм генов-кандидатов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ACE, AGT, AGTR1) и эффективность лечения артериальной гипертензии. Результаты исследования в Горной Шории. *Системные гипертензии* 2020;4:49-54 [Mulerova TA, Morozova NI, Maksimov VN, i dr. Polymorphism of genes-candidates of renin-angiotensin-aldosterone system (ACE, AGT, AGTR1) and effectiveness of treatment of arterial hypertension. Results of research in Mountain Shoria. *Sistemnyye gipertenzii* 2020;4:49-54 (In Russ.)].
  71. Fajar JK, Susanti M, Pikir BS, et al. The association between angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphism and the risk of essential hypertension: a meta-analysis. *Egypt J Med Hum Genet* 2019;20(14):1-13.
  72. Spiering W, Kroon AA, Fuss-Lejeune MJ, et al. Genetic contribution to the acute effects of angiotensin II type 1 receptor blockade. *J Hypertens* 2005;23(4):753-8.
  73. Sookoian S, Castaño G, GarcTa SI, et al. *A1166C* angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism may predict hemodynamic response to losartan in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Am J Gastroenterol* 2005;100(3):636-42.
  74. Kurland L, Hallberg P, Melhus H, et al. The relationship between the plasma concentration of irbesartan and the antihypertensive response is disclosed by an angiotensin II type 1 receptor polymorphism: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs. Atenolol (SILVHIA) Trial. *Am J Hypertens* 2008;21(7):836-9.
  75. Vamsi UM, Swapna N, Padma G, et al. Haplotype association and synergistic effect of human aldosterone synthase (*CYP11B2*) gene polymorphisms causing susceptibility to essential hypertension in Indian patients. *Clin Exp Hypertens* 2016;38(8):659-65.
  76. Bezerra KRV., Tanaka SCSV, Silva VRS et al. Contribution of *rs1799998* polymorphism in *CYP11B2* gene in susceptibility to preclampsia. *Rev Bras Saude Mater Infant* 2020;20(2):467-71.
  77. Bantis C, Heering PJ, Siekierka-Harreis M, et al. Impact of aldosterone synthase gene *C-344T* polymorphism on IgA nephropathy. *Ren Fail* 2011;33(4):393-7.
  78. Ortlepp JR, Hanrath P, Mevisen V, et al. Variants of the *CYP11B2* gene predict response to therapy with candesartan. *Eur J Pharmacol* 2002;445(1-2):151-2.
  79. Ji X, Qi H, Li DB, et al. Associations between human aldosterone synthase *CYP11B2 (-344T/C)* gene polymorphism and antihypertensive response to valsartan in Chinese patients with essential hypertension. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(1):1173-7.
  80. Курбанова Д.Р., Срождинова Н.З., Турсунова Н.Б. и др. Фармакогенетические аспекты терапии эпросартаном у больных эссенциальной гипертензией узбекской национальности с учетом полиморфных маркеров генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2009;8(3):41-6 [Kurbanova DR, Srozhidinova NZ, Tursunova NB, et al. Pharmacogenetic aspects of eprosartan therapy and polymorphic markers of renin-angiotensin-aldosterone system genes in Uzbek patients with essential arterial hypertension. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2009;8(3):41-6 (In Russ.)].

**The effect of genetic polymorphism of genes encoding the target of action on the variability of the response to antihypertensive therapy****E.V. Rebrova, E.V. Shikh**Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),  
Moscow, Russia

Arterial hypertension is one of the main modifiable factors of cardiovascular events, which affects an increasing number of people around the world. In addition to the low adherence of patients to treatment, the wrong choice of medications, the presence of concomitant diseases and an unhealthy lifestyle, the effectiveness of antihypertensive therapy may be associated with genetic polymorphism. Genetic polymorphisms can influence through genes involved in the pathogenesis of hypertension, which are able to modify the effects of drugs; modifications in the mechanisms of interaction of drugs with genes; polymorphisms in metabolic enzymes; genes associated with drug carriers, and genes involved in complex cascades

and metabolic reactions. The article reviews the results of studies of the relationship of polymorphic alleles of genes responsible for the pharmacodynamic response to therapy with angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers as the main drugs for the treatment of hypertension according to clinical guidelines for the treatment of hypertension in adults.

**Keywords:** *arterial hypertension, I/D polymorphism, angiotensin converting enzyme gene, M235T polymorphism, G6a polymorphism, angiotensinogen gene, A1166C polymorphism, angiotensin II receptor type 1 gene, C-344T polymorphism, aldosterone synthetase gene.*

**Conflict of interests:** none declared.

**Correspondence to:** E.V. Rebrova. 8/2 Trubetskaya st., Moscow, 119991, Russia. katrina1987@rambler.ru.

**To cite:** Rebrova EV, Shikh EV. The effect of genetic polymorphism of genes encoding the target of action on the variability of the response to antihypertensive therapy. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2024;33(1):59-66 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2024-1-59-66.

# Альфа-маннозидоз: путь к диагнозу ультраредкого заболевания

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

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

### Для корреспонденции:

С.В. Моисеев, Москва, 119435, Россолимо, 11/5.  
avt420034@yahoo.com.

### Для цитирования:

Моисеев С.В., Новиков П.И., Моисеев А.С., Шоломова В.И. Альфа-маннозидоз: путь к диагнозу ультраредкого заболевания. Клини фармакол тер 2024;33(1):67-72 [Moiseev S, Novikov P, Moiseev A, Sholomova V. Alpha-mannosidosis: a diagnostic journey in patients with ultrarare disease. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2024;33(1):67-72 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2024-1-67-72.

Альфа-маннозидоз — это редкое аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, характеризующееся накоплением олигосахаридов в лизосомах клеток различных тканей в результате дефицита фермента альфа-маннозидазы. Причиной недостаточной активности лизосомного фермента являются гомозиготные или компаунд-гетерозиготные варианты гена *MAN2B1*. Проявления альфа-маннозидоза обычно развиваются в детском или подростковом возрасте и включают в себя изменения лицевого скелета (гурлерподобный фенотип), умственную отсталость, прогрессирующую нейросенсорную тугоухость, поражение скелета, неврологические и психические расстройства и изменения со стороны органа зрения. Для подтверждения диагноза альфа-маннозидоза определяют активность альфа-маннозидазы в сухих пятнах крови и проводят молекулярно-генетическое исследование. В статье на примере одного наблюдения обсуждаются патогенез, клиническая картина и подходы к лечению заболевания, в том числе приводятся результаты клинических исследований, в которых изучалась эффективность ферментозаместительной терапии велманазой альфа — рекомбинантным препаратом человеческой альфа-маннозидазы.

**Ключевые слова.** *Лизосомные болезни накопления, альфа-маннозидоз, велманаз альфа.*

**Моисеев С.В.** Альфа-маннозидоз — наследственная лизосомная болезнь накопления, передающаяся по аутосомно-рецессивному типу и связанная с дефицитом лизосомного фермента альфа-маннозидазы, синтез которой кодируется геном *MAN2B1* [1,2]. В настоящее время известно более 150 вариантов этого гена. Наиболее распространенной является миссенс-мута-

ция *c.2248C>T*, которая сопровождается заменой аргинина на триптофан в положении 750 (*p.Arg750Trp*). Снижение или отсутствие активности альфа-маннозидазы вызывает нарушение расщепления и накопление в лизосомах олигосахаридов, в том числе маннозы, что в конечном итоге приводит к повреждению и нарушения функции клеток различных органов и тканей. Как и другие лизосомные болезни накопления, такие как болезнь Гоше, мукополисахаридозы, болезни Фабри и Помпе, альфа-маннозидоз характеризуется системностью клинических проявлений, которые включают в себя тугоухость, умственную отсталость, скелетно-мышечные проявления, огрубление черт лица, снижение иммунитета и др.

Альфа-маннозидоз был впервые описан в 1967 г. шведским врачом Р. Eskergran, который наблюдал 4-летнего мальчика с гурлерподобным фенотипом, умершего от пневмонии [3]. На вскрытии в тканях было обнаружено большое количество олигосахаридов, преимущественно маннозы, в связи с чем заболевание было предложено назвать “маннозидозом”.

Альфа-маннозидоз относят к ультраредким заболеваниям. Например, в Австралии его распространенность составила 1 на 500 000 живых новорожденных [4], а в других странах была еще ниже [1]. Однако нельзя исключить, что альфа-маннозидоз, как и другие орфанные болезни, встречается чаще, чем считается, так как у части пациентов, особенно с более легкими или медленно прогрессирующими формами, заболевание может оставаться недиагностированным. За последний год в клинике им. Е.М. Тареева были обследованы 3 взрослых пациента с альфа-маннозидозом. Клинические проявле-

ния заболевания иллюстрирует следующее наблюдение.

**Моисеев А.С.** Пациентка М., 18 лет, консультирована в клинике в ноябре 2023 г. Раннее развитие с задержкой (самостоятельно начала неуверенно ходить в возрасте 15 мес). При обследовании выявлены пролапс митрального клапана, врожденная катаракта на оба глаза, груднопоясничный сколиоз и нейросенсорная тугоухость 1 степени, которая постепенно нарастала на фоне частых рецидивов хронического экссудативного среднего отита, продолжавшихся до 12-летнего возраста. С детства отмечается когнитивный дефицит (испытывала трудности в усвоении школьного материала, особенно точных наук).

При осмотре в подростковом возрасте обращали на себя внимание признаки гурлерподобного фенотипа: грубые черты лица, высокий лоб, уплощение лицевого профиля, запавшее переносье, проптоз, прогнатия (нарушение прикуса), пухлые губы. Печень и селезенка не увеличены. Тугоподвижности в суставах нет. В возрасте 10 лет обсуждался диагноз мукополисахаридоза, однако активность соответствующих ферментов была нормальной, а при электрофорезе мочи увеличения экскреции гликозаминогликанов не выявлено.

В возрасте 17 лет генетиком заподозрен диагноз альфа-маннозидоза. При исследовании сухих пятен крови в лаборатории селективного скрининга Медико-генетического научного центра имени академика Н.П. Бочкова в сентябре 2022 г. выявлено резкое снижение активности альфа-D-маннозидазы до 1,8 нМ/мл/ч (в норме 16,2—156,2 нМ/мл/ч). Методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру проведен анализ экзона 18 гена *MAN2B1*. Обнаружена мутация *c.2248C>T (p.Arg750Trp)* в гомозиготном состоянии.

В феврале 2023 г. обследована в НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 РНЦХ им. академика Б.В. Петровского, где подтвержден диагноз альфа-маннозидоза. Рост 155 см, масса тела 45 кг, индекс массы тела 19 кг/м<sup>2</sup>. Вывих правого тазобедренного сустава. Ходьба нарушена, правая нога в положении отведения, прихрамывает справа. Нейросенсорная тугоухость 3 степени. При эхокардиографии определялся пролапс митрального клапана с недостаточностью 2 степени, однако камеры сердца не расширены. Пройденная за 6 мин дистанция — 462 м. Показатели функции внешнего дыхания в пределах нормы. При рентгенографии позвоночника выявлены С-образный левосторонний сколиоз III степени, усиление лордоза шейного отдела позвоночника и спондилолистез тел грудных позвонков (III–VI), при рентгенографии тазобедренных суставов — начальные дегенеративные изменения, при магнитнорезонансной томографии головного мозга — косвенные признаки внутричерепной гипертензии. Окулист: содружественное сходящееся гетероглазие с вертикальным компонентом, врожденная катаракта, миопия средней (правый глаз) и высокой (левый глаз) степени. Невролог: атактический синдром (горизонтальный среднеамплитудный и вертикальный мелкоамплитуд-

ный нистагм при слежении, неустойчивая походка, легкая дисметрия при выполнении пальце-носовой пробы, шатание в позе Ромберга), дизартрия, диффузное снижение тонуса мышц. Определялись нарушения когнитивной функции: трудности концентрации и удержания активного внимания, снижение объема рабочей памяти, нарушение мыслительного процесса, резкое снижение общего интеллектуального коэффициента (IQ) до 67.

Пациентке была рекомендована ферментозаместительная терапия велманазой альфа в дозе 1 мг/кг каждую неделю, которая была начата в июле 2023 г. В связи с достижением 18-летнего возраста направлена в клинику им. Е.М. Тареева. Диагноз: альфа-маннозидоз, подтвержденный при молекулярно-генетическом исследовании (мутация *c.2248C>T* гена *MAN2B1* в гомозиготном состоянии), с поражением органов слуха (нейросенсорная тугоухость 3 степени, рецидивирующий экссудативный средний отит в анамнезе) и зрения (врожденная катаракта, косоглазие, миопия), центральной нервной системы (атактический синдром, дизартрия, внутричерепная гипертензия, умственная отсталость), скелетно-мышечной системы (гурлерподобный фенотип, сколиоз, вывих правого тазобедренного сустава, дегенеративные изменения тазобедренных суставов), сердца (пролапс митрального клапана). Рекомендовано продолжить ферментозаместительную терапию.

**Моисеев С.В.** Какие проявления позволяют заподозрить альфа-маннозидоз?

**Моисеев А.С.** Первые симптомы альфа-маннозидоза, такие как задержка физического и речевого развития и нейросенсорная тугоухость, обычно появляются в детском возрасте. В тяжелых случаях заболевание может привести к смерти в первые годы жизни, хотя при легком или средне-тяжелом фенотипах его проявления нарастают постепенно, а диагноз может быть установлен поздно. У взрослых пациентов обычно наблюдается развернутая картина заболевания. Представленное наблюдение демонстрирует все основные проявления альфа-маннозидоза, которые включают в себя изменения лица (гурлерподобный фенотип), умственную отсталость, прогрессирующую нейросенсорную тугоухость, поражение скелета (сколиоз, вывих правого тазобедренного сустава, дегенеративные изменения тазобедренных суставов), неврологические расстройства (атаксия, внутричерепная гипертензия, умственная отсталость) и изменения со стороны органа зрения (косоглазие, катаракта, миопия) (рис. 1). На первом десятилетии жизни у пациентки наблюдались также частые обострения экссудативного среднего отита, которые могли способствовать прогрессированию тугоухости. Рецидивирующие инфекции часто развиваются у детей с альфа-маннозидозом, что связывают с ослаблением иммунитета, характерным для этого заболевания [5]. Возможной причиной иммунодефицита считают взаимодействие олигоманнозидов, содержащих 5 и 6 остатков маннозы, с рецепторами интерлейкина (ИЛ)-2 и нарушение ИЛ-2 зависимого иммунного отве-



**Рис. 1. Клинические проявления альфа-маннозидоза [1]**

та [6]. В небольшом исследовании у 6 детей с альфа-маннозидозом после вакцинации было выявлено снижение титров защитных антител против столбнячного и дифтерийного токсинов и полиовируса по сравнению с таковыми у здоровых детей, подобранных по полу и возрасту [7].

**Шоломова В.И.** Большинство публикаций, посвященных альфа-маннозидозу, представляют собой описания случаев или серий наблюдений, что отражает редкость этого заболевания. В наиболее крупном исследовании D. Malm и соавт. изучили проявления альфа-маннозидоза у 125 пациентов путем почтового опроса их лечащих врачей [5]. Сорок пять пациентов были в возрасте 15 лет и старше на момент исследования (самому старшему было 50 лет). Практически у всех обследованных (90–96%) независимо от возраста наблюдались изменения черт лица, умственная отсталость, нарушения слуха, а также клинические или рентгенологические признаки множественного дисостоза. В детском возрасте у пациентов часто развивались инфекции, включая средний отит. Их частота снижалась после достижения 10-летнего возраста, в то время как атаксия и мышечная слабость с возрастом, наоборот, нарастали. Кроме того, у обследованных пациентов нередко встречались поведенческие расстройства и эпизоды психозов, проявлявшихся спутанностью сознания, галлюцинациями, тревогой и депрессией (длительноностью 3–12 недель). Психотические нарушения обычно начинались в период полового созревания. Их частота составила 20% в возрасте до 10 лет, 33% в возрасте 11–20 лет, 64% в возрасте 21–30 лет и 70% в возрасте старше 30 лет.

Сходные данные приводят и другие авторы. L. Borgwardt и соавт. оценивали когнитивную функцию у 35

пациентов в возрасте от 6 до 35 лет (в среднем 17) с альфа-маннозидозом [8]. Умственная отсталость наблюдалась у всех обследованных пациентов (IQ составлял от 30 до 81). Более чем у 70% из них отмечено легкое или среднетяжелое снижение интеллекта. При этом все пациенты были в той или иной степени зависимыми от других людей в силу неспособности к самообслуживанию в повседневной жизни. По данным D. Lehalle и соавт., наблюдавших 7 пациентов в возрасте от 3 до 23 лет с альфа-маннозидозом, одним из первых симптомов заболевания является тугоухость, сочетающаяся со снижением способности к обучению [9].

Как и при других лизосомных болезнях накопления, при альфа-маннозидозе нередко наблюдается поражение органа зрения, которое проявляется близорукостью или дальнозоркостью, косоглазием, катарактой, атрофией зрительного нерва и др. В нашем наблюдении у пациентки с детства отмечались косоглазие, катаракта и миопия на оба глаза. J. Matlach и соавт. выявили атрофию зрительного нерва у 6 (18,8%) из 32 пациентов с альфа-маннозидозом, косоглазие – у 6 (18,8%), нистагм – у 4 (12,5%), катаракту – у 2 (6,3%) и помутнение роговицы – у 2 (6,3%) [10].

**Моисеев С.В.** Возможно ли поражение сердца при альфа-маннозидозе?

**Моисеев А.С.** Поражение сердца нередко развивается при некоторых лизосомных болезнях накопления, в частности мукополисахаридозах и болезни Фабри, и может быть причиной инвалидизации и смерти. Для мукополисахаридозов, прежде всего VI, II и I типа, характерно развитие митральной недостаточности, которая в итальянском исследовании уже на момент установления диагноза была выявлена у 37% из 60 пациентов с мукополисахаридозами различных типов [11]. Прогрессирующая недостаточность клапанов при этих заболеваниях может потребовать протезирования. В нашем наблюдении у пациентки с детства определялась легкая митральная недостаточность, которая не сопровождалась гемодинамическими нарушениями. В литературе мы не нашли описаний тяжелого поражения сердца при альфа-маннозидозе, что, конечно, не исключает возможность легких или умеренных изменений клапанов при этом заболевании.

**Моисеев С.В.** В детском возрасте у пациентки обсуждали диагноз мукополисахаридоза. Как отличить заболевания этой группы от альфа-маннозидоза?

**Новиков П.И.** Гурлерподобный фенотип, характеризующийся изменениями черт лица, диспропорцией скелета, короткой шеей и низким ростом, поражение опорнодвигательного аппарата, органов зрения и слуха типичны не только для альфа-маннозидоза, но и мукополисахаридозов различных типов. При тяжелой форме мукополисахаридоза II типа отмечается также поражение центральной нервной системы, проявляющееся задержкой психомоторного и речевого развития и умственной отсталостью. Поражение опорно-двигательного аппарата при мукополисахаридозах I, II и VI типов проявляется тугоподвижностью и контрактурами суста-

вов (в большей степени ухудшается разгибание), деформацией кистей (“когтистая лапа”) и позвоночника (кифоз, сколиоз), воронкообразной грудной клеткой, недоразвитием таза, дисплазией головок бедренных костей и вальгусным положением шейки бедренной кости [12]. Резкое ограничение подвижности суставов отмечается уже в детском или подростковом возрасте, постепенно нарастает и служит причиной инвалидизации больных. В целом эти изменения развиваются раньше и более выраженные, чем при альфа-маннозидозе. Тем не менее, дифференцировать альфа-маннозидоз и мукополисахаридозы на основании клинических проявлений бывает сложно, а для установления диагноза целесообразно проводить соответствующие лабораторные исследования.

**Моисеев С.В.** Какой прогноз для жизни при альфа-маннозидозе? От каких причин умирают такие пациенты?

**Шоломова В.И.** При тяжелой форме альфа-маннозидоза пациенты умирают в раннем детском возрасте, однако чаще отмечается менее тяжелое течение заболевания, а больные доживают до старшего возраста. J. Hennermann и соавт. проанализировали причины смерти у 15 погибших пациентов с альфа-маннозидозом из различных стран мира [13]. Возраст на момент смерти варьировался от 18 до 56 лет (медиана – 45 лет). При этом 14 (93,3%) из 15 пациентов умерли в возрасте старше 30 лет, в том числе 4 (26,7%) – в возрасте старше 50 лет. У 7 (46,7%) пациентов причиной смерти была пневмония, у 3 (20,0%) – злокачественные опухоли. Следует отметить, что даже при относительно “легком” течении маннозидоза большинство взрослых пациентов являются нетрудоспособными и в той или иной степени зависимыми от родственников, прежде всего вследствие умственной отсталости.

**Моисеев С.В.** Существуют ли алгоритмы диагностики альфа-маннозидоза? Как подтвердить этот диагноз?

**Моисеев А.С.** В 2017 г. была создана международная рабочая группа в составе ученых из Франции, Польши, Дании, Италии, Испании и Германии с целью разработки алгоритма диагностики альфа-маннозидоза [14]. Авторы оценили диагностическое значение различных клинических проявлений заболевания у детей в возрасте ≤10 лет и пациентов в возрасте старше 10 лет и присвоили ранг каждому из них (табл. 1). У детей тремя самыми важными диагностическими признаками были задержка речевого и физического развития и снижение слуха, а у пациентов более старшего возраста – снижение слуха, атаксия и психические расстройства. Другие симптомы, указанные в таблице 1, также часто встречаются у пациентов с альфа-маннозидозом, однако они менее характерны для этого заболевания. На основании проведенного анализа исследователи предложили алгоритмы диагностики альфа-маннозидоза в двух возрастных группах. В частности, при наличии задержки умственного развития и нарастающих двигательных нарушений и/или психических расстройств у пациентов в возрасте старше 10 лет авторы рекомендовали оценить

**ТАБЛИЦА 1. Основные клинические симптомы альфа-маннозидоза у пациентов в возрасте ≤10 и >10 лет**

Симптомы	Ранг
<i>Дети в возрасте ≤10 лет</i>	
Задержка речевого развития	1
Снижение слуха	2
Задержка развития	3
Двигательные нарушения/гипермобильность суставов	4
Изменения черт лица	5
Инфекции	5
Небольшое увеличение печени/селезенки	6
Грыжа	7
<i>Пациенты в возрасте &gt;10 лет</i>	
Снижение слуха	1
Атаксия	2
Психические расстройства	3
Изменение скелета	4
Умственная отсталость	5

Примечание: Наивысший ранг соответствует единице

наличие других возможных проявлений альфа-маннозидоза, таких как нарушение слуха, умственная отсталость, двигательные расстройства/атаксия и изменения скелета/суставов. При наличии по крайней мере двух указанных симптомов целесообразно провести дополнительные исследования для исключения альфа-маннозидоза. Предложенный алгоритм представляется условным. Учитывая доступность ферментозаместительной терапии и, соответственно, необходимость своевременной диагностики альфа-маннозидоза, целесообразно более широкое тестирование пациентов с возможными проявлениями этого заболевания, например, с типичными фенотипическими изменениями.

В прошлом для диагностики альфа-маннозидоза определяли содержание маннозосодержащих олигосахаридов в моче, однако сегодня внедрен в практику более доступный и информативный метод измерения активности лизосомного фермента альфа-маннозидазы в сухих пятнах крови. Снижение активности этого фермента является критерием диагноза альфа-маннозидоза и основанием для молекулярно-генетического исследования, позволяющего выявить гомозиготные или компаунд-гетерозиготные варианты гена *MAN2B1*.

**Моисеев С.В.** Основа патогенетического лечения лизосомных болезней накопления, в том числе болезни Гоше, мукополисахаридозов I, II, IV и VI типов, болезни Фабри и Помпе – пожизненное применение рекомбинантных препаратов соответствующих ферментов. Велманаз альфа – это рекомбинантный препарат человеческой альфа-маннозидазы, предназначенный для ферментозаместительной терапии альфа-маннозидоза [15]. Вводится внутривенно в дозе 1 мг/кг каждую неделю. В Российской Федерации велманаз альфа не зарегистрирована, однако возможность бесплатного обеспечения пациентов лечением существует.

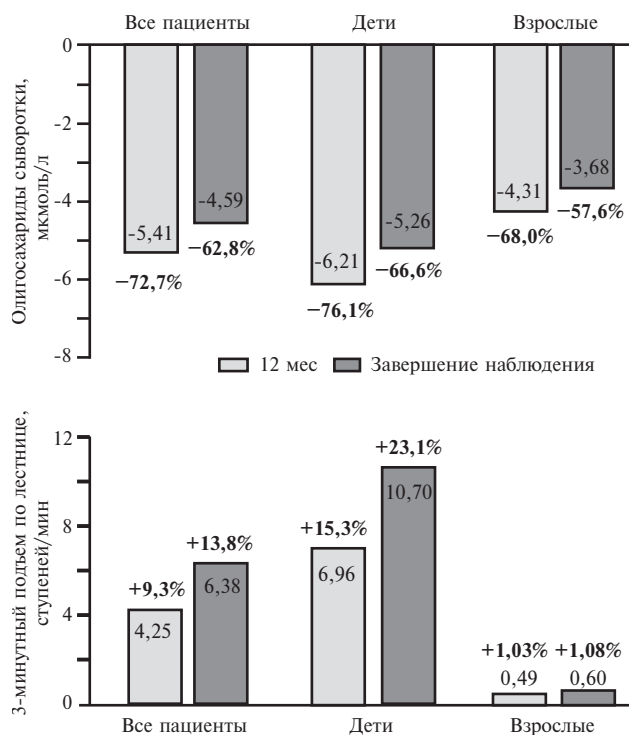
В клиническом исследовании 1-2 фазы L. Borgwardt и соавт. изучали эффективность 52-недельной терапии велманазой альфа у 10 пациентов в возрасте от 7 до 17 лет с альфа-маннозидозом [15]. В результате лечения содержание олигосахаридов в сыворотке, моче и цереб-

ропинальной жидкости снизилось на 88,6% ( $p<0,001$ ), 54,1% ( $p<0,001$ ) и 25,7% ( $p<0,05$ ), соответственно. Кроме того, авторы выявили улучшение двигательной функции (достоверное улучшение результата теста с 3-минутным подъемом по лестнице и недостоверное увеличение пройденной за 6 минут дистанции) и статистически незначимое улучшение когнитивной функции (тест Лейтера). Обнадеживающие результаты этого исследования послужили основанием для регистрационного клинического исследования 3 фазы. Каковы его результаты?

**Моисеев А.С.** Эффективность и безопасность велманазы альфа изучали у 25 пациентов в возрасте 5-35 лет с альфа-маннозидозом в международном двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании [16]. Рандомизированные пациенты получали велманазу альфа ( $n=15$ ) или плацебо ( $n=10$ ) в течение 52 недель. После завершения двойной слепой фазы все пациенты могли продолжить лечение активным препаратом. Первичными конечными точками исследования были изменения сыровоточного содержания олигосахаридов и результаты 3-минутного теста с подъемом по лестнице, основными вторичными конечными точками – изменения пройденной за 6 минут дистанции и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ). Эффективность терапии оценивали во всей выборке и отдельно у детей ( $n=12$ ) и взрослых в возрасте  $\geq 18$  лет ( $n=13$ ) в конце 52-недельного двойного слепого исследования, а также 12-18-месячной открытой фазы.

Во время двойной слепой фазы во всей выборке содержание олигосахаридов при лечении велманазой альфа снизилось достоверно в большей степени, чем при применении плацебо (на 77,6% и 24,1%, соответственно;  $p<0,001$ ). В конце открытой фазы содержание олигосахаридов снизилось на 62,9% по сравнению с исходным у пациентов основной группы и на 55,7% у пациентов группы плацебо, которых переводили на лечение активным препаратом после завершения двойной слепой фазы исследования. У детей и взрослых эффект лечения был сопоставимым. Достоверных изменений результатов пробы с 3-минутным подъемом по лестнице в группах сравнения выявлено не было. Пройденная за 6 минут дистанция несколько увеличилась при лечении велманазой альфа и снизилась в группе плацебо, однако разница между группами не достигла статистической значимости. При анализе динамики ФЖЕЛ также было отмечено недостоверное преимущество велманазы альфа перед плацебо. Переносимость препарата была хорошей.

А. Lund и соавт. проанализировали эффективность длительной ферментозаместительной терапии велманазой альфа (в среднем  $29,3 \pm 15,2$  мес) у 33 пациентов, в том числе 14 взрослых и 19 детей, которые продолжили лечение этим препаратом после завершения клинических исследований 1/2 и 3 фазы [17]. Более половины из них получали ферментозаместительную терапию в течение 2 лет и более. Сыровоточное содержание олигосахаридов через 12 мес снизилось в среднем на 72,7%



**Рис. 2. Результаты длительной терапии велманазой альфа у 33 пациентов с альфа-маннозидозом, в том числе 14 взрослых и 19 детей [17]**

( $p<0,001$ ), а в конце периода наблюдения – на 62,8% ( $p<0,001$ ) (рис. 2). Динамика этого показателя была сходной у детей и взрослых. В отличие от регистрационного исследования, через 12 мес было выявлено увеличение результата 3-минутной пробы с подъемом по лестнице на 9,3% ( $p=0,013$ ), причем этот эффект оставался статистически значимым к концу наблюдения (на 13,8%;  $p=0,003$ ). У детей степень улучшения физической функции превышала таковую у взрослых. Наиболее выраженное увеличение результата 3-минутной пробы было отмечено у 9 детей, которые продолжали ферментозаместительную терапию в течение 4 лет (на 39,1%). К концу наблюдения было выявлено также статистически значимое увеличение пройденной за 6 минут дистанции. Четыре из 5 детей и 3 из 5 взрослых пациентов, которые исходно пользовались вспомогательными приспособлениями для передвижения (трость, костыли или инвалидные коляски), смогли отказаться от них к концу наблюдения. Лечение велманазой альфа привело также к достоверному увеличению ФЖЕЛ, которое также было более выраженным у детей.

Таким образом, результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что ферментозаместительная терапия велманазой альфа вызывает значительное снижение содержания олигосахаридов и улучшение или стабилизацию показателей функциональной активности у пациентов с альфа-маннозидозом. Более выраженный эффект препарата у детей указывает на важность ранней диагностики этого заболевания.

**Моисеев С.В.** Альфа-маннозидоз – это редкая лизосомная болезнь накопления, предполагать которую следует при наличии умственной отсталости, тугоухости и поражения опорно-двигательного аппарата, развивающихся в детском или подростковом возрасте. Для подтверждения диагноза альфа-маннозидоза необходимо определить активность альфа-маннозидазы в сухих пятнах крови и в случае ее снижения провести молекулярно-генетическое исследование. Диагноз является определенным при наличии гомозиготной или компаунд-гетерозиготной мутаций гена *MAN2B1*. Патогенетическое лечение альфа-маннозидоза предполагает длительное применение велманазы альфа, которое в клинических исследованиях вызывало значительное снижение содержания олигосахаридов и стабилизацию показателей функциональной активности.

**Конфликт интересов:** нет.

- Malm D, Nilssen G. Alpha-mannosidosis. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:21.
- Семьякина А.Н., Николаева Е.А., Воскобоева Е.Ю. и др. Альфа-маннозидоз у детей: анализ собственных наблюдений, возможности лечения. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2020;65(3):142–9 [Semyachkina AN, Nikolaeva EA, Voskoboeva EYu, et al. Alpha-mannosidosis in children: analysis of the observations and treatment options. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* 2020;65(3):142–9 (In Russ.)].
- Ockerman PA: A generalised storage disorder resembling Hurler's syndrome. *Lancet* 1967;2:239.
- Meikle PJ, Ranieri E, Simonsen H, et al. Newborn screening for lysosomal storage disorders: clinical evaluation of a two-tier strategy. *Pediatrics* 2004;114:909–16.
- Malm D, Riise Stensland HM, Edvardsen R, Nilssen R. The natural course and complications of alpha-mannosidosis – a retrospective and descriptive study. *J Inher Metab Dis* 2014;37(1):79–82.
- Zanetta JP, Bonaly R, Maschke S, et al. Differential binding of lectins IL-2 and CSL to candida albicans and cancer cells. *Glycobiology* 1998;8:221–5.
- Malm D, Halvorsen DS, Tranebjaerg L, Sjursen H. Immunodeficiency in alpha-mannosidosis: a matched case-control study on immunoglobulins, complement factors, receptor density, phagocytosis and intracellular killing in leucocytes. *Eur J Pediatr* 2000;159:699–703.
- Borgwardt L, Thuesen AM, Olsen KJ, et al. Cognitive profile and activities of daily living: 35 patients with alpha-mannosidosis. *J Inher Metab Dis* 2015;38(6):1119–27.
- Lehalle D, Colombo R, O'Grady M, et al. Hearing impairment as an early sign of alpha-mannosidosis in children with a mild phenotype: Report of seven new cases. *Am J Med Genet A* 2019;179(9):1756–1763.
- Matlach J, Zindel T, Amraoui Y, Arash-Kaps L, et al. Retinal and optic nerve degeneration in alpha-mannosidosis. *Orphanet J Rare Dis* 2018;13(1):88.
- Sestito S, Rinninella G, Rampazzo A, et al. Cardiac involvement in MPS patients: incidence and response to therapy in an Italian multicentre study. *Orphanet J Rare Dis* 2022;17(1):251.
- Моисеев С.В., Новиков П.И., Фомин В.В. Мукополисахаридозы – путь к диагнозу *Клин фармакол тер* 2018;27(3):41–7 [Moiseev S, Novikov P, Fomin V. A diagnostic journey in mucopolysaccharidosis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Phar macol Ther* 2018;27(3):41–7 (In Russ.)].
- Hennermann JB, Raebel EM, Doni F, et al. Mortality in patients with alpha-mannosidosis: a review of patients' data and the literature. *Orphanet J Rare Dis* 2022;17(1):287.

- Guffon N, Tylki-Szymanska A, Borgwardt L, et al. Recognition of alpha-mannosidosis in paediatric and adult patients: Presentation of a diagnostic algorithm from an international working group. *Mol Genet Metab* 2019;126(4):470–4.
- Borgwardt L, Dali CI, Fogh J et al. Enzyme replacement therapy for alpha-mannosidosis: 12 months follow-up of a single centre, randomized, multiple dose study. *J Inher Metab Dis* 2013;36:1015–24.
- Borgwardt L, Guffon N, Amraoui Y, et al. Efficacy and safety of Velmanase alfa in the treatment of patients with alpha-mannosidosis: results from the core and extension phase analysis of a phase III multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *J Inher Metab Dis* 2018;41:1215–23.
- Lund AM, Borgwardt L, Cattaneo F, et al. Comprehensive long-term efficacy and safety of recombinant human alpha-mannosidase (velmanase alfa) treatment in patients with alpha-mannosidosis. *J Inher Metab Dis* 2018;41(6):1225–33.

## Alpha-mannosidosis: a diagnostic journey in patients with ultra-rare disease

**S. Moiseev, P. Novikov, A. Moiseev, V. Sholomova**

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

Alpha-mannosidosis is a rare autosomal recessive hereditary disease characterized by lysosomal accumulation of oligosaccharides in various tissues due to deficiency of alpha-mannosidase. Low enzyme activity results from homozygous or compound heterozygous mutations of the *MAN2B1* gene. Clinical manifestations of alpha-mannosidosis usually develop in childhood or adolescence and include facial deformity (Hurler-like phenotype), mental retardation, progressive sensorineural hearing loss, skeletal abnormalities, neurological and psychiatric disorders, and ocular disease. Demonstration of low activity of acid alpha-mannosidase in dried blood spots and genetic testing can be used for diagnosis. The authors present the case report of alpha-mannosidosis and discuss its pathogenesis, clinical signs and symptoms and approaches to treatment including the long-term enzyme replacement therapy with velmanasa alfa.

**Key words.** *Lysosomal storage diseases, alpha-mannosidosis, velmanase alfa.*

**Conflict of interest:** none declared.

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

**To cite:** Moiseev S, Novikov P, Moiseev A, Sholomova V. Alpha-mannosidosis: a diagnostic journey in patients with ultrarare disease. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2024;33(1):67–72 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2024-1-67-72.



# Список EURO-FORTA (Fit for The Aged) версия 2: клинический инструмент для оценки медикаментозной терапии у пожилых пациентов

Д.А. Сычев<sup>1</sup>, М.С. Черняева<sup>2,3</sup>, Р.Р. Ниязов<sup>3</sup>, А.Ю. Сорокина<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, <sup>2</sup>Центральная государственная медицинская академия УД Президента РФ, <sup>3</sup>Госпиталь для ветеранов войн №2 ДЗ Москвы, <sup>4</sup>РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

**Для корреспонденции:**  
М.С. Черняева, Москва, 121359, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А.  
doctor@cherniaeva.ru

**Для цитирования:**  
Сычев Д.А., Черняева М.С., Ниязов Р.Р., Сорокина А.Ю. Список EURO-FORTA (Fit for The Aged) версия 2: клинический инструмент для оценки медикаментозной терапии у пожилых пациентов. Клин фармакол тер 2024;33(1):73-80 [Sychev D, Cherniaeva M, Niyazov R, Sorokina A. EURO-FORTA (Fit for the Aged) list version 2: a clinical tool for assessing drug therapy in the elderly patients. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2024;33(1):73-80 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2024-1-73-80.

У пожилых пациентов часто встречаются полиморбидность и полипрагмазия, что в совокупности с возрастными изменениями организма, сопряжено с высоким риском развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР). Для улучшения качества фармакотерапии пожилых пациентов разработаны различные инструменты, одним из которых является список EURO-FORTA. Он положительно зарекомендовал себя во многих исследованиях, удобен в обычной практике, способствует снижению полипрагмазии, улучшению ряда параметров комплексной гериатрической оценки и уменьшению количества НЛР. Европейские эксперты 2023 году представили усовершенствованный список EURO-FORTA, который содержит 267 лекарственных средств или фармакотерапевтических групп, наиболее часто назначаемых пожилым пациентам в соответствии с 27 основными показаниями к применению.

**Ключевые слова.** *Пожилые пациенты, нежелательные лекарственные реакции, EURO-FORTA, полипрагмазия.*

**П**родолжительность жизни людей растет во всем мире, как в развитых, так и в развивающихся странах, а вместе с ней увеличиваются количество пожилых людей и их доля в составе населения. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2019 г. количество людей старше 65 лет составило более 703 миллионов, а к 2050 г. увеличится до 1,5 млрд [1]. Это ставит перед системой здравоохранения новый вызов — лечение болезней стареющего мира.

Фармакотерапия у людей пожилого возраста представляет собой сложную задачу. Возрастные изменения организма приводят к изменениям фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств (ЛС), когнитивные расстройства нередко сопро-

вождаются нарушениями схем приема ЛС, полипрагмазия, связанная с полиморбидностью, повышает риск межлекарственных взаимодействий. Все эти факторы способствуют развитию нежелательных лекарственных реакций (НЛР), которые могут приводить к серьезным последствиям [2]. По данным D. Budnitz и соавт., у пожилых людей НЛР, требующие госпитализации, возникают почти в 7 раз чаще, чем у молодых людей [3]. При этом НЛР являются четвертой по значимости причиной смертности в США [4]. Пожилых пациентов часто исключают из клинических исследований [5], поэтому эффективность и безопасность многих ЛС в этой уязвимой группе населения недостаточно изучены [6,7].

Разработаны несколько инструментов (списков ЛС), которые помогают врачам улучшить качество фармакотерапии пожилых пациентов [8]. Формирование данных списков основывается на имеющихся доказательствах и мнениях экспертов и имеет разные подходы. Лекарственно-ориентированный подход к включению ЛС в список (*drug-oriented listing approach, DOLA*) или лекарственно-ориентированный подход с указанием заболеваний (*DOLA+*) преимущественно фокусируются на ЛС, которых обычно следует избегать у пожилых пациентов (решение проблемы чрезмерного лечения). Такой подход лежит в основе списка PRISCUS (от лат. *пожилой и почтенный*), сформированного группой ученых из нескольких университетов Германии в 2010 году [9] и обновленного в 2023 году [10]. Авторы рекомендуют использовать его для пациентов старше 65 лет. В этом списке ЛС распределены на фармакологические группы, а для каждого препарата указаны основные проблемы, которые могут возникнуть во

время лечения, параметры мониторинга безопасности, особенности дозирования у пожилых пациентов и предложены возможные безопасные альтернативы в зависимости от показаний к терапии.

Подход DOLA+ лежит в основе Критериев Бирса, которые впервые были опубликованы исследовательской группой Марка Бирса из США в 1991 году [11]. С 2011 года Критерии Бирса публикуются под эгидой Американского гериатрического общества (American Geriatrics Society, AGS). К 2023 году выпущено 7 пересмотров этих критериев [11-17]. Они предназначены для применения у пациентов в возрасте 65 лет и старше в амбулаторной и стационарной практике (за исключением паллиативных отделений и хосписов). В Критериях Бирса выделены (1) потенциально не рекомендованные ЛС, назначения которых пожилым пациентам следует избегать; (2) потенциально не рекомендованные при определенных заболеваниях или синдромах ЛС, при взаимодействии с которыми, может произойти ухудшение данных состояний; (3) ЛС, которые следует применять с осторожностью; (4) потенциально клинически важные межлекарственные взаимодействия и (5) ЛС, применение которых следует избегать или снижать дозировку при различных уровнях функции почек у пациентов пожилого возраста [17].

Пациенто-ориентированный подход к включению ЛС в список (*patient-in-focus listing approach, PILA*) предполагает выделение потенциально не рекомендованных ЛС (чрезмерная фармакотерапия) и потенциально рекомендованных к назначению ЛС при определенных заболеваниях или состояниях (недостаточная фармакотерапия) [8]. Такой подход лежит в основе STOPP/START-критериев, которые впервые были разработаны в Ирландии в 2008 году для пациентов в возрасте 65 лет и старше [18] и включали в себя 65 STOPP-критериев (*Screening Tool of Older Persons' Prescriptions*) и 22 START-критерия (*Screening Tool to Alert doctors to Right, i.e. appropriate, indicated Treatment*). STOPP-критерии определяют ЛС, не рекомендованные к применению у пожилых людей, и клинические ситуации, в которых потенциальная польза применения препарата уступает риску, а START-критерии – ЛС, которые могут принести пользу пожилым пациентам. В последующих обновлениях в 2015 и 2023 годах приняли участие эксперты из Британии и других стран Европы [19,20], а третья версия включает в себя уже 190 критериев (133 – STOPP и 57 – START).

Такой же подход лежит в основе списка FORTA (*Fit for the aged*, подходит для пожилых), который в 2008 году предложил клинический фармаколог Мартин Велинг (Германия) [21]. FORTA – клинический инструмент, который классифицирует ЛС для длительного применения у пожилых пациентов и используется для оценки проводимого лечения у конкретного пациента в зависимости от заболеваний и клинических показаний. Классификация ЛС по списку FORTA способствует выявлению чрезмерной терапии (терапии без показаний), а также пробелов в лечении (необходимые,

но не назначенные ЛС) у пожилых пациентов. В списке FORTA выделены четыре категории ЛС:

- А (A-bsolutely) – обязательное (рекомендуемое) ЛС, характеризующееся благоприятным профилем эффективности/безопасность и доказанной эффективностью у пожилых пациентов при данном показании;
- В (B-eneficial) – ЛС с доказанной или очевидной эффективностью у пожилых людей, но имеющие некоторые ограничения по профилю эффективности или безопасности;
- С (C-areful) – ЛС с сомнительным профилем эффективности/безопасность, назначения которых следует избегать (или исключать из листа назначения при наличии слишком большого количества ЛС) из-за отсутствия преимуществ или возможных НЛР; необходимо рассмотреть возможность применения альтернативных препаратов;
- D (D-on't) – необходимо избегать назначения таких ЛС пожилым пациентам и в первую очередь исключать из листа назначений; следует рассмотреть возможность применения альтернативных препаратов.

Первый список FORTA был валидирован в 2012 году 20 экспертами из Германии и Австрии [22]. С учетом появления новых данных в области гериатрической фармакологии он обновлялся для немецкоязычных стран в 2015, 2018 и 2022 годах экспертами из Германии, Австрии и Швейцарии [23-25]. В 2018 году список FORTA был валидирован методом Delphi в два этапа при участии 47 экспертов из разных стран Европы (Германия, Австрия, Италия, страны Северной Европы, Испания, Польша, Великобритания/Ирландия и Франция). В результате было создано 7 новых списков для конкретных стран/регионов, а также общий список для Европейских стран – EURO-FORTA [26]. В последнем обновлении 2023 года приняли участия 32 эксперта из 8 стран/регионов (Франция, Нидерланды, Италия, страны Северной Европы, Испания, Польша, Великобритания/Ирландия и Германия/Австрия/Швейцария). По итогу были представлены 7 списков для конкретных стран/регионов (один из четырех экспертов из Франции не участвовал в первом этапе, поэтому второй этап во Франции не проводился), а также общий список для Европейских стран – список EURO-FORTA версия 2, который содержит 267 ЛС или фармакотерапевтических групп, используемых при длительном лечении и наиболее часто назначаемых пожилым пациентам в соответствии с 27 основными показаниями к применению [27].

В некоторых клинических исследованиях, в которых изучалось влияние различных подходов к включению ЛС в списки на различные клинические конечные точки (такие как падения, госпитализация и др.), показано, что пациент-ориентированный подход (PILA) (например, список FORTA или STOPP/START-критерии) имеет преимущества перед лекарственно-ориентированным подходом (DOLA) [8,28]. Соответственно, использование таких инструментов в практической работе врача может способствовать не только оптимиза-

ции фармакотерапии, но и улучшению клинических исходов у пожилых пациентов.

В данной статье представлен обновленный в 2023 году список EURO-FORTA версия 2 (табл. 1) [27].

### Валидация списка FORTA

Концепция FORTA была валидирована в проспективном рандомизированном контролируемом исследовании VALFORTA [29]. В основную группу были включены 207 пациентов в возрасте от 60 до 97 лет (медиана 82 года), которым медикаментозную терапию проводили врачи, проинструктированные о принципе FORTA и обеспеченные соответствующими документами (публикации, текущий список FORTA). Они еженедельно встречались с представителями команды FORTA (врачи-исследователи) для сбора данных о пациентах, включенных в исследование, и обсуждения планов лечения. При этом окончательное решение по поводу выбора конкретного препарата принимали лечащие врачи. В контрольную группу были включены 202 пациента в возрасте от 59 до 89 лет (медиана 84 года), которым лечение назначали врачи без участия команды FORTA. Первичной конечной точкой было количество баллов по шкале FORTA. Баллы начислялись следующим образом: один балл за недостаточное лечение (отсутствие препаратов категорий А и В и, в исключительных случаях, С) или чрезмерное лечение (прием препарата категории D) и два балла за неправильное назначение, например, препаратов категорий С или D при наличии альтернативных препаратов категорий А или В. Вторичными конечными точками были НЛР и различные клинические показатели, в том числе индекс Бартел повседневной функциональной активности (*Barthel Activities of daily living Index, ADL*), индекс по Шкале повседневной активности (*Lowton instrumental activities of daily life, IADL*), кистевая динамометрия, тест “Встань и иди”, Шкала оценки ходьбы и постуральной устойчивости (Тест Тинетти), Краткая шкала оценки психического статуса (*Mini-Mental State Examination, MMSE*), тест Мориски–Грина, шкала боли, АД и частота сердечных сокращений.

В основной группе суммарный балл FORTA во время госпитализации снизился в 2,7 раза по сравнению с контролем (разница его значений при поступлении и при выписке в двух группах составила  $2,7 \pm 2,3$  и  $1,0 \pm 1,8$ , соответственно;  $p < 0,0001$ ). При выписке суммарный балл в основной группе был значительно ниже, чем в контрольной ( $0,8 \pm 1,4$  и  $2,4 \pm 2,2$ , соответственно,  $p < 0,0001$ ). Кроме того, в основной группе выявили более выраженное улучшение индекса Бартел ( $p < 0,0001$ ) и уменьшение количества НЛР ( $p < 0,03$ ). Для предотвращения одной НЛР необходимо было пролечить всего 5 пациентов. Данное исследование впервые показало, что использование списка FORTA в клинической практике позволяет улучшить качество фармакотерапии и клинические исходы, включая снижение частоты НЛР.

В последующем было также установлено, что приме-

нение списка FORTA дает возможность оптимизировать лечение определенными препаратами, в частности избежать недостаточного лечения 12 лекарственными препаратами или представителями фармакологических групп (например, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента при артериальной гипертензии) и чрезмерного лечения 7 лекарственными препаратами или представителями фармакологических групп (например, ингибиторами протонной помпы при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни) [30]. Суммарный балл по шкале FORTA значимо коррелировал с IADL ( $p < 0,0001$ ), тестом Тинетти ( $p < 0,002$ ), опросником Эссена (*Essen Questionnaire on Age and Sleepiness, EQAS*) ( $p < 0,0001$ ), MMSE ( $p < 0,0001$ ) и кистевой динамометрией ( $p < 0,04$ ) в однофакторном анализе, а также с IADL ( $p < 0,003$ ), тестом Тинетти ( $p < 0,003$ ) и EQAS ( $p < 0,0001$ ) в многофакторном анализе. Значительные различия между группами пациентов с высокими и низкими баллами по шкале FORTA были обнаружены по IADL, тесту Тинетти, краткой шкале оценки питания (*Mini Nutritional assessment, MNA*), MMSE, EQAS и гериатрической шкале депрессии (*Geriatric Depression Scale, GDS*). В целом более высокие баллы по шкале FORTA, отражающие более низкое качество медикаментозной терапии, были связаны с худшими результатами тестов. Полученные данные подтверждают важность качества фармакотерапии для функционального и когнитивного благополучия пожилых пациентов [31,32].

У пожилых людей, проживающих в домах для престарелых, была выявлена связь более высоких баллов по шкале FORTA с исходными ADL/IADL и их значениями при всех последующих визитах ( $p < 0,0001$ ), а также с более высокой заболеваемостью деменцией и смертностью. У пациентов с низким баллом по шкале FORTA указанные индексы были значительно лучше, чем у пациентов с высоким баллом ( $p < 0,0001$ ). Кроме того, при части визитов были выявлены более высокие средние баллы по шкале FORTA у пациентов с деменцией ( $p < 0,0001$ ) и умерших пациентов ( $p < 0,05-0,001$ ) по сравнению с таковыми у пациентов без деменции и выживших участников исследования, соответственно [33].

Приведенные данные позволяют рекомендовать применение списка FORTA для подбора и коррекции фармакотерапии у пожилых пациентов. В обновленном списке EURO-FORTA версия 2 [27] содержатся следующие рекомендации для врача:

- список FORTA ориентирован на реальную клиническую практику (учитывает такие факторы, как проблемы соблюдения режима лечения, переносимость ЛС в зависимости от возраста и частота относительных противопоказаний);
- класс ЛС или фармакотерапевтической группы по шкале FORTA может отличаться в зависимости от показаний (или диагноза);
- противопоказания всегда имеют приоритет перед классом ЛС по системе FORTA (например, при наличии аллергии нельзя назначать даже препараты

**ТАБЛИЦА 1. Классификация лекарственных средств по системе The EURO-FORTA (Fit for The Aged) List Version 2 [27]**

№	Заболевание	Класс А	Класс В	Класс С	Класс D
1	Артериальная гипертония	1) Ингибиторы АПФ или АРА; 2) дигидропиридины длительного действия, например, амлодипин; 3) индапамид.	1) Диуретики, кроме индапамида.	1) Бета-адреноблокаторы, кроме атенолола; 2) альфа-адреноблокаторы; 3) спиронолактон; 4) моксонидин; 5) алискирен; 6) урапидил.	1) Атенолол; 2) клонидин; 3) миноксидил; 4) АК типа верапамила (фенилалкиламин).
2	Сердечная недостаточность	1) Ингибиторы АПФ или АРА; 2) бета-адреноблокаторы (метопролол, карведилол, бисопролол); 3) диуретики; 4) препараты железа у пациентов с его дефицитом.	1) Глифлозины (ингибиторы SGLT2); дапаглитозин; 2) спиронолактон.	1) Препараты наперстянки; 2) ивабрадин.	-
3	Острый коронарный синдром	1) Ингибиторы АПФ; 2) АСК; 3) НФГ и НМГ; 4) клопидогрел или прасутрел (при стентировании); 5) бета-адреноблокаторы, например, метопролол или бисопролол; 6) аторвастатин; 7) нитроглицерин стрей, однократно, для неотложной помощи или симптоматическое применение по требованию.	1) Клопидогрел, прасутрел; 2) тромболитики, особенно, рекомбинантный тканевой активатор плазминогена.	1) Нитраты, пролонгированная форма; 2) блокаторы гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов П2/Ша; 3) ивабрадин.	-
4	Длительная терапия после инфаркта миокарда	1) Ингибиторы АПФ; 2) АСК 100 мг/сут; 3) клопидогрел (в течение 12 мес после острого коронарного синдрома при переносимости аспирина); 4) бета-адреноблокаторы (до 3 лет); 5) нитроглицерин стрей по требованию; 6) статины (для пациентов до 85 лет)	1) Статины (для пациентов >85 лет).	1) Бета-адреноблокаторы (более 3 лет); 2) амиодарон; 3) нитраты, пролонгированная форма; 4) фибраты; 5) эзетимб.	1) Антиаритмические средства I/III класса (кроме амиодарона); 2) дигидропиридины (если нет артериальной гипертонии); 3) ниацин (никотиновая кислота).
5	Инсульт	1) АСК; 2) клопидогрел; 3) антикоагулянты, включая НОАК; 4) аторвастатин; 5) симвастатин; 6) рекомбинантный тканевой активатор плазминогена только в острую фазу.	1) Дипиридамол + АСК.	-	-
6	Фибрилляция предсердий	1) Бета-адреноблокаторы.	1) НОАК, кроме дабигатрана; 2) антагонисты витамина К, например варфарин, фенпрокумон*; 3) дигоксин.	1) Альтернатива: НМГ; 2) дабигатран; 3) дигитоксин*; 4) дилтиазем или верапамил; 5) амиодарон.	1) Антиаритмические ЛС I/III класса (кроме амиодарона); 2) дронадарон*; 3) АСК 100 мг/сут.
7	Хроническая обструктивная болезнь легких	1) Ингаляционные М-холиноблокаторы длительного действия; 2) системные ГКС, кратковременное применение при обострении; 3) антибиотики при необходимости по показаниям и при необходимости; 4) длительная кислородотерапия.	1) Ингаляционные бета-2-адреномиметики.	1) Ингаляционные ГКС; 2) муколитики, например, ацетицистеин, бромгексин; 3) рофлумаилат	1) Теофиллин; 2) системные ГКС, длительного применения; 3) противокашлевые ЛС: опиоидные (кодеин) и неопиоидные (бутамират).
8	Остеопороз	1) Препараты кальция и витамина D (в качестве профилактики для пациентов >65 лет); 2) парентеральные бисфосфонаты (например, ибандронат* внутривенно каждые 3 мес).	1) Деносуаб; 2) ралоксифен* для женщин; 3) бисфосфонаты перорально.	1) Терипаратид; 2) альфакальцитрол; 3) паратиреоидный гормон.	1) Стронция ранелат; 2) нандролон деканоат*; 3) фториды* (натрия фторид); 4) заместительная гормональная терапия: эстрогены, за исключением перименопаузального периода.
9	Сахарный диабет 2 типа	1) Метформин.	1) Ингибиторы дипептидилпептидазы 4; 2) инсулин и аналоги инсулина (при крайней необходимости); 3) аналоги GLP1.	1) Акарбоза*; 2) производные сульфонилмочевины 3-го поколения (например, глимепирид); 3) глинизид; 4) пиоглитазон; 5) глифлозины.	1) Росиглитазон; 2) производные сульфонилмочевины 1-го поколения (глибенкламид).

ТАБЛИЦА 1. Классификация лекарственных средств по системе The EURO-FORTA (Fit for The Aged) List Version 2 [27]

№	Заболевание	Класс А	Класс В	Класс С	Класс D
10	Деменция	-	1) Ингибиторы ацетилхолинэстеразы (донепезил, галантамин, ривастигмин при наличии показаний).	1) Мемантин.	1) Гинкго билоба; 2) статины; 3) селегиллин*; 4) нимодипин; 5) ницерголин*; 6) пирацетам; 7) пиридинол*; 8) ангиоксиданты: витамины Е и С, селен; 9) фитопрепараты, например, женьшень; 10) гормоны (дигидроэпиандростерон, тестостерон); 11) противовоспалительные ЛС, например, индометацин; 12) дефероксамин*.
11	ППСД: депрессия	-	-	1) СИОЗС: циталопрам/эсциталопрам, сертралин, флуоксетин в стандартных дозах; 2) мirtазапин (15–45 мг/сут); 3) СИОЗСнН: венлафаксин, дулоксетин.	-
12	ППСД: паранойя, галлюцинации	-	-	1) Рисперидон (начиная с 0,5–1 мг/сут); 2) мелперон* (25–150 мг/сут); 3) кветиапин (25–200 мг/сут); 4) арипипразол (2–15 мг/сут); 5) галоперидол (начиная с 0,5 мг/сут, макс. доза 3 мг/сут).	1) Клозапин (10–50 мг/сут).
13	ППСД: беспокойство, возбуждение (агрессивность)	-	-	1) Тразодон (50–200 мг/сут); 2) рисперидон (начиная с 0,5–1 мг/сут, максимальная доза 3 мг/сут); 3) кветиапин (25–200 мг/сут); 4) мелперон* (25–150 мг/сут); 5) циталопрам (10–30 мг).	1) Хорметиазол* (5–15 мг/сут); 2) пипамперон* (20–120 мг/сут).
14	ППСД: нарушения сна	-	-	1) Мелатонин медленного высвобождения (2–4 мг); 2) тетрациклический антидепрессант: мirtазапин (15–30мг); 3) зопиклон (3,75–7,5 мг); 4) золпидем.	1) Трициклический антидепрессант: доксепин* (25–50 мг).
15	Профилактика и терапия депрессии умеренной и тяжелой степени	-	1) СИОЗС: сертралин, эсциталопрам, циталопрам.	1) Трициклический антидепрессант: нортриптилин*; 2) тетрациклический антидепрессант: мirtазапин; 3) СИОЗСнН: венлафаксин или дулоксетин; 4) вортиоксетин; 5) тразодон; 6) оланзапин; 7) кветиапин.	1) Бензодиазепины длительного и короткого действия; 2) зверобой; 3) агомелатин; 4) ИОЗН: ребоксетин*; 5) ингибитор МАО типа А моклобемид*.
16	Биполярное расстройство	-	1) Кветиапин; 2) препараты лития.	1) Вальпроевая кислота; 2) ламотриджин.	1) Карбамазепин.
17	Бессонница/нарушения сна	-	1) Мелатонин (медленного высвобождения).	1) Зопидем или залеплон; 2) небензодиазепиновое снотворное ЛС: зопиклон; 3) пипамперон*; 4) мелперон*; 5) мirtазапин.	1) Трициклический антидепрессант: доксепин*; 2) бензодиазепины, например: оксазепам, триазолам*; 3) дифенгидрамин; 4) опипрамол*.
18	Хроническая боль	1) Парацетамол.	1) Опиоиды, например, бупренорфин, оксикодон, гидроморфон*.	1) Комбинация агониста и антагониста опиоидных рецепторов, например, тиллидин*/налоксон или оксикодон/налоксон; 2) морфин; 3) СИОЗС/СИОЗСнН, например, венлафаксин (при крайней необходимости); 4) антиэпилептические ЛС (только при нейропатической боли): претабалин/габапентин; 5) метамизол натрия; 6) трамадол.	1) Антиэпилептические ЛС: карбамазепин; 2) трициклический антидепрессант: амитриптилин (не распространяется на дозы до 10 мг/сут); 3) НПВП для длительного применения, например, напроксен; 4) ингибиторы ЦОГ-2, например, целекоксиб.

**ТАБЛИЦА 1. Классификация лекарственных средств по системе The EURO-FORTA (Fit for The Aged) List Version 2 [27]**

№	Заболевание	Класс А	Класс В	Класс С	Класс D
19	Эпилепсия	-	1) Левитирацетам; 2) ламотриджин; 3) габапентин; 4) лоразепам (экстренное использование); 5) топирамат.	1) Претабалин; 2) вальпроевая кислота; 3) эскарбазепин; 4) карбамазепин; 5) окскарбазепин; 6) лакозамид; 7) зонисамид; 8) диазепам (экстренное использование); 9) мидазолам (экстренное использование).	1) Лоразепам (длительное использование); 2) диазепам (длительное использование); 3) мидазолам (длительное использование); 4) фенитоин; 5) фенобарбитал; 6) этосуксимид.
20	Болезнь Паркинсона	1) Леводопа.	1) Ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы: энтакапон, опикапон*; 2) агонист дофамина: ропинирол; 3) прамипексил, хинаголид*, ротигопин*.	1) Ингибитор МАО типа В: разагилин; 2) ингибитор МАО типа В: селегелин*; 3) агонист дофамина: прамипексол.	1) Антагонисты глутамата: амантадин; 2) бромокриптин, каберголин; 3) антихолинергические ЛС: бипериден.
21	Острое недержание мочи	-	1) Фезотеродин.	1) Толтеродин; 2) тропсия хлорид; 3) оксибутинин пролонгированного действия.	1) Оксибутинин немедленного высвобождения.
22	Желудочно-кишечные заболевания/однофазно с НПВП	-	1) Ингибиторы протонной помпы только при крайней необходимости	1) Антагонисты H <sub>2</sub> -гистаминовых рецепторов.	-
23	Анемия	1) Препараты железа, витамин B12, фолиевая кислота при дефиците); 2) стимулятор эритропоэза у пациентов с почечной недостаточностью.	-	-	-
24	Вакцинация	1) Ежегодная вакцинация от гриппа; 2) вакцинация от пневмококка для пациентов >65 лет; 3) вакцинация против опоясывающего лишая.	-	-	-
25	Опухоли	Рак молочной железы (альювантная терапия) Рак молочной железы (продвинутой стадии) Колоректальный рак (альювантная терапия) Колоректальный рак (продвинутой стадии) Рак легких (альювантная терапия) Рак легких (продвинутой стадии) Рак желудка	1) ГТ: тамоксифен; 2) ГТ: ингибиторы ароматазы; 3) ИТ/ГТ: трастузумаб. 1) ГТ: тамоксифен, ингибиторы ароматазы; 2) ИТ/ГТ: трастузумаб/лапартиниб; - - - 1) Допетаксел; 2) винорелбин. 1) ECF: эфирубицин, цисплатин, 5-фторурацил.	1) ХТ, например, CMF; 2) ХТ, например, АС/ЕС. 1) ХТ, например, антрациклины, таксаны. 1) FOLFOX; 2) на основе 5-фторурацила; 3) капецитабин; 1) FOLFOX; 2) бевацизумаб; 3) пегусимаб; 4) панитумумаб. 1) Альювантная ХТ (на основе цисплатина); 1) Цисплатин/гемицитабин или цисплатин/винорелбин.	1) Бевацизумаб
26	Гемобласты	Миелодиспластический синдром Острый миелоблейкоз Хронический лимфатический лейкоз	1) Азациитидин. 1) Антрациклины + citarabin*. 1) Хлорамбуцил, флу达拉бин, бендамустин; 2) обинтузумаб; 3) ритуксимаб.	- - 1) Ибрутиниб; 2) иделалисиб*.	- - -

**ТАБЛИЦА 1. Классификация лекарственных средств по системе The EURO-FORTA (Fit for The Aged) List Version 2 [27]**

№	Заболевание	Класс А	Класс В	Класс С	Класс D
	Множественная миелома		1) Терапия на основе преднизолона, 2) талидомида*; 3) мелфалана; 4) бортезомиб; 5) леналидомид.		
27	Поддерживающая терапия при онкологических заболеваниях	1) Гранулоцитарный колонистимулирующий фактор (Г-КСФ); 2) противорвотные ЛС, например, антагонист серотониновых 5-HT <sub>3</sub> -рецепторов.	1) Стимулятор эритропоэза.		

Примечание: \*ЛС не зарегистрированное/отозвана регистрация/истекла регистрация/запрещен в РФ. АК – антагонисты кальция; АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II; АСК – ацетилсалициловая кислота; ГКС – глюкокортикостероиды; ГТ – гормональная терапия; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; ИОЗН – ингибиторы обратного захвата норадреналина; ИТ – иммунотерапия; ЛС – лекарственное средство; МАО – моноаминоксидаза; НМГ – низкомолекулярный гепарин; НОАК – новые оральные антикоагулянты; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; НФГ – нефракционированный гепарин; ППСД – поведенческие и психологические симптомы деменции; СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; СИОЗСнН – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина; ТТ – таргетная терапия; ХТ – химиотерапия; АС/ЕС – антрацилин/эпирубинин, циклофосфамид; СМФ – циклофосфамид, метотрексат, 5-фторурацил; ЕСФ – эпирубинин, диспластин, 5-фторурацил; FOLFOX – фолиевая кислота, фторурацил, оксалиплатин; GLP1 – глюкагоноподобный пептид-1; SGLT2 – натрийзависимый переносчик глюкозы 2-го типа.

класса А);  
 – список FORTA представляет собой удобный клинический инструмент, который помогает быстро скорректировать фармакотерапию у пожилых пациентов, хотя и не может заменить мнение врача.

**Заключение**

Старение населения сопряжено с более высокой распространенностью полиморбидности и, следовательно, полипрагмазии, что часто приводит к неадекватной фармакотерапии. Для решения этой проблемы разработаны многочисленные инструменты, одним из которых является список FORTA. В клинических исследованиях показано, что применение этого списка позволяет улучшить качество медикаментозной терапии и клинические исходы. В 2023 году был представлен усовершенствованный список EURO-FORTA, который содержит 267 ЛС или фармакотерапевтических групп, наиболее часто назначаемых пожилым пациентам в соответствии с 27 основными показаниями к применению. Этот инструмент положительно зарекомендовал себя во многих исследованиях, удобен в обычной клинической практике, способствует снижению полипрагмазии, улучшению ряда параметров комплексной гериатрической оценки, уменьшению количества НЛР, повышению качества фармакотерапии. Список EURO-FORTA версия 2 может быть рекомендован врачам клинических специальностей. При его применении, как и любых других похожих инструментов, следует учитывать мнение врача.

**Конфликт интересов: нет.**

1. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2019). World Population Ageing 2019: Highlights (ST/ESA/SER.A/430). [https://population.un.org/wpp/Download/ Standard/Population/](https://population.un.org/wpp/Download/Standard/Population/).
2. Фармакотерапия у лиц пожилого и старческого возраста. Методическое руководство. Российское научное медицинское общество терапевтов. Российская ассоциация геронтологов и гериатров. Организация содействия развитию логоспитальной медицины "Амбулаторный Врач". Российское кардиологическое общество. Ассоциация клинических фармакологов. Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2018.
3. Budnitz DS, Pollock DA, Weidenbach KN, et al. National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events. JAMA 2006;296(15):1858-66.
4. Light DW (ed.). The Risks of Prescription Drugs. Columbia University Press, 2010; 1–39.
5. Florisson S, Aagesen EK, Bertelsen AS, et al. Are older adults insufficiently included in clinical trials? An umbrella review. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2021;128:213–23.
6. Pazan F, Wehling M. Polypharmacy in older adults: a narrative review of definitions, epidemiology and consequences. Eur Geriatr Med 2021;12(3):443-52.
7. Fialova D, Lafon B, Marinkovic V, et al. Medication use in older patients and age-blind approach: narrative literature review (insufficient evidence on the efficacy and safety of drugs in older age, frequent use of PIMs and polypharmacy, and underuse of highly beneficial nonpharmacological strategies). Eur J Clin Pharmacol 2019;75(4):451-66.
8. Pazan F, Kather J, Wehling M. A systematic review and novel classification of listing tools to improve medication in older people. Eur J Clin Pharmacol 2019; 75(5):619-25.
9. Holt S, Schmiedl S, ThJarmann PA. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. Dtsch Arztebl Int 2010;107(31-32):543-51.
10. Mann NK, Mathes T, Sonnichsen A, et al. Potentially inadequate medications in the elderly: PRISCUS 2.0. Dtsch Arztebl Int 2023;120(1-2):3-10.
11. Beers MH, Ouslander JG, Rollingher I, et al. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. Arch Intern Med 1991;151(9):1825-32.
12. Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly: an update. Arch Intern Med 1997;157(14):1531-6.
13. Fick DM, Cooper JW, Wade WE et al. Updating the Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a U.S. consensus panel of experts. Arch Intern Med 2003;163(22):2716-24.
14. American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American

- Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60(4):616-31.
15. American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2015; 63(11):2227-46.
  16. American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2019;67(4):674-94.
  17. American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2023;71(7):2052-81.
  18. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, et al. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008;46(2):72-83.
  19. 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(2): 213-8.
  20. O'Mahony D, Cherubini A, Guiteras AR, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 3. *Eur Geriatr Med* 2023;14(4):625-32.
  21. Wehling M. Arzneimitteltherapie im Alter: Zu viel und zu wenig, was tun? Ein neues Bewertungssystem: fit for the aged (FORTA) [Drug therapy in the elderly: too much or too little, what to do? A new assessment system: fit for the aged (FORTA)]. (In German). *Dtsch Med Wochenschr* 2008;133(44):2289-91.
  22. Kuhn-Thiel AM, Weil C, Wehling M; FORTA authors/expert panel members. Consensus validation of the FORTA (Fit FOR The Aged) List: a clinical tool for increasing the appropriateness of pharmacotherapy in the elderly. *Drugs Aging* 2014;31(2):131-40.
  23. Pazan F, Weiss C, Wehling M; FORTA. The FORTA (Fit FOR The Aged) List 2015: Update of a validated clinical tool for improved pharmacotherapy in the elderly. *Drugs Aging* 2016;33(6):447-9.
  24. Pazan F, Weiss C, Wehling M; FORTA. The FORTA (Fit FOR The Aged) List 2018: Third Version of a validated clinical tool for improved pharmacotherapy in older people. *Drugs Aging* 2019;36(5):481-4.
  25. Pazan F, Weiss C, Wehling M. The FORTA (Fit FOR The Aged) List 2021: Fourth Version of a validated clinical aid for improved pharmacotherapy in older adults. *Drugs Aging* 2022;39(3):245-7.
  26. Pazan F, Weiss C, Wehling M. The EURO-FORTA (Fit FOR The Aged) List: international consensus validation of a clinical tool for improved drug treatment in older people. *Drugs Aging* 2018;35(1):61-71.
  27. Pazan F, Weiss C, Wehling M; FORTA Expert Panel Members. The EURO-FORTA (Fit FOR The Aged) List Version 2: consensus validation of a clinical tool for improved pharmacotherapy in older adults. *Drugs Aging* 2023;40(5):417-26.
  28. Lisowska A, Czepielewska E, Rydz M, et al. Applicability of tools to identify potentially inappropriate prescribing in elderly during medication review: Comparison of STOPP/START version 2, Beers 2019, EU(7)-PIM list, PRISCUS list, and Amsterdam tool-A pilot study. *PLoS One* 2022;17(9): e0275456.
  29. Wehling M, Burkhardt H, Kuhn-Thiel A, et al. VALFORTA: a randomised trial to validate the FORTA (Fit FOR The Aged) classification. *Age Ageing* 2016;45(2): 262-7.
  30. Pazan F, Burkhardt H, Frohnhofen H, et al. Changes in prescription patterns in older hospitalized patients: the impact of FORTA on disease-related over- and under-treatments. *Eur J Clin Pharmacol* 2018; 74(3):339-47.
  31. Pazan F, Wehling M. The Fit FOR The Aged (FORTA) project and its clinical implications. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2020;16(4):275-7.
  32. Pazan F, Burkhardt H, Frohnhofen H, et al. Higher Fit-FOR-The-Aged (FORTA) scores comprising medication errors are associated with impaired cognitive and physical function tests in the VALFORTA trial. *Drugs Aging* 2019;36(3):269-77.
  33. Pazan F, Breunig H, Weiss C, et al. Higher FORTA (Fit FOR The Aged) scores are associated with poor functional outcomes, dementia, and mortality in older people. *Eur J Clin Pharmacol* 2022;78(11):1851-9.

## EURO-FORTA (Fit for the Aged) list version 2: a clinical tool for assessing drug therapy in the older patients

D. Sychev<sup>1</sup>, M. Cherniaeva<sup>2,3</sup>, R. Niyazov<sup>3</sup>, A. Sorokina<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, <sup>2</sup>Central State Medical Academy of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, Moscow, <sup>3</sup>War Veterans Hospital No. 2, Moscow, <sup>4</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Polymorbidity and polypharmacy are common in the elderly patients and combined with the age-related changes in the body are associated with a higher risk of adverse drug reactions (ADRs). Numerous tools, e.g. EURO-FORTA list, have been developed to improve the quality of pharmacotherapy in the elderly. EURO-FORTA list was validated in several clinical studies and is convenient for use in real-life practice. It helps to reduce polypharmacy, to improve a number of parameters of a comprehensive geriatric assessment and to reduce the number of ADRs. In 2023, European experts presented an improved EURO-FORTA list, which contains 267 prescriptions (medicines or pharmacotherapeutic groups) used in treatment and most often prescribed to elderly patients, in accordance with 27 main indications for use.

**Key words.** *Older patients, adverse drug reactions, EURO-FORTA, polypharmacy.*

**Conflict of interest:** none declared.

**Correspondence to:** M. Cherniaeva, Marshala Timoshenko st., 19/1A, Moscow, 121359, Russia. doctor@cherniaeva.ru

**To cite:** Sychev D, Cherniaeva M, Niyazov R, Sorokina A. EURO-FORTA (Fit for the Aged) list version 2: a clinical tool for assessing drug therapy in the older patients. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2024;33(1):73-80 (In Russ.). DOI 10.32756/73-80.