

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ

2019, том 28, номер 1. Издается 4 раза в год с 1992 г. Индекс 71305

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

С.В. МОИСЕЕВ профессор

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

Дж. ВИДИМСКИ зав. кафедрой кардиологии института усовершенствования врачей и фармацевтов, Прага

И.И. ДЕДОВ профессор, акад. РАН, директор эндокринологического центра, Москва

А. ЗАНКЕТТИ университет Милана, Италия

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

А.Я. ИВЛЕВА профессор, Москва

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

Ж.Д. КОБАЛАВА профессор, зав. кафедрой внутренних болезней Российского университета дружбы народов, Москва

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

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

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

Р.Г. ОГАНОВ профессор, акад. РАН, центр профилактической медицины, Москва

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

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

Д.А. СЫЧЕВ профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии РМАПО, Москва

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

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

Е.И. ЧАЗОВ профессор, акад. РАН, научный руководитель НМИЦ кардиологии МЗ РФ, Москва

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

М.В. ШЕСТАКОВА профессор, акад. РАН, директор института диабета, зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва

ЛЕКЦИЯ

7 Применение ритуксимаба и других анти-В-клеточных препаратов при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях

Е.Л. Насонов, А.М. Лила

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

18 Подбор антиагрегантной/антикоагулянтной терапии пациентам с фибрилляцией предсердий после острого коронарного синдрома

С.В. Моисеев

26 Хронический гепатит дельта: современное состояние проблемы и перспективы лечения

Д.Т. Абдурахманов, К.И. Есмембетов, Е.Н. Никулкина, Т.П. Розина, Е.Л. Танащук, Э.З. Бурневич, В.В. Карпов, А.Л. Филатова, Э.К. Ибрагимов, М.В. Северов

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

35 Псориаз: клинические особенности, факторы риска и ассоциированные коморбидные состояния

А.Л. Бакулев

40 Математико-статистическая оценка влияния монтелукаста на клиническую эффективность противоастматической терапии у детей

О.В. Жукова

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ

44 Реальная клиническая практика фармакотерапии ревматоидного артрита

А.И. Левитан, О.В. Решетько

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

50 Тройная терапия двумя длительно действующими бронходилататорами и ингаляционным глюкокортикостероидом при ХОБЛ

М.В. Лебедева, М.Ю. Бровко, С.В. Моисеев

СОДЕРЖАНИЕ

57 Активация системы комплемента при АНЦА-ассоциированных васкулитах: патогенетическая роль и перспективы для клинической практики

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

64 Сравнительный анализ эффективности различных препаратов сурфактанта в лечении респираторного дистресс-синдрома у недоношенных новорожденных

С.В. Моисеев

70 Депрескрайбинг ингибиторов протонной помпы у пациентов пожилого и старческого возраста

О.Н. Ткачева, О.Д. Остроумова, Ю.В. Котовская, А.П. Переверзев, Г.С. Краснов

НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

75 Перспективные направления терапии системных васкулитов: в фокусе авакопан, пероральный селективный ингибитор C5a рецептора

Т.В.Бекетова

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

80 Матвей Яковлевич Мудров — один из основателей русской терапевтической школы

Я.С. Циммерман

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



КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ

2019, 1-5

- 1 Гастроэнтерология, гепатология Антитромботические средства Ревматология
- Антимикробная химиотерапия Дерматология Проблемы эндокринологии
- 3 Кардиология: факторы риска (специальный выпуск)
- 4 Кардиология Ревматология Проблемы урологии
- Пульмонология Нефрология Неврология и психиатрия

ИНДЕКСЫ 71305 и 47217 каталога Роспечати

ИНФОРМАЦИЯ О ПОДПИСКЕ

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

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

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

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

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

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







CLINICAL PHARMACOLOGY AND THERAPY

2019, VOL. 28, ISSUE 1

LECTURE

7 Rituximab and other anti-B-cell agents in immune-mediated inflammatory rheumatic diseases

E.L. Nasonov, A.M. Lila

PERSPECTIVE

18 Choice of antiplatelet/anticoagulation treatment after acute coronary syndrome in patients with atrial fibrillation

S.V. Moiseev

26 Chronic hepatitis D: current state of the art and emerging treatment

D.T. Abdurakhmanov, K.I. Yesmembetov, E.N. Nikulkina, T.P. Rozina, E.L. Tanaschuk, E.Z. Burnevitch, V.V. Karpov, A.L. Filatova, E.K. Ibragimov, M.V. Severov

ORIGINAL ARTICLES

35 Clinical features of psoriasis, risk factors and associated comorbidity

A.L. Bakulev

40 Mathematical evaluation of the efficacy of montelukast in pediatric patients with asthma

O.V. Zhukova

PHARMACOEPIDEMIOLOGY

44 Treatment of rheumatoid arthritis in the real life practice

A.I. Levitan, O.V. Reshetko

REVIEW

50 Triple therapy with two long acting bronchodilatators and inhaled corticosteroid in COPD

M.V. Lebedeva, M.Yu. Brovko, S.V. Moiseev

57 Complement in ANCA-associated vasculitis: from pathogenesis to treatment

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

64 Comparative analysis of surfactants for the treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants

S.V. Moiseev

70 Deprescribing of proton pump inhibitors in the elderly

O.N. Tkacheva, O.D. Ostroumova, Yu.V. Kotovskaya, A.P. Pereverzev, G.S. Krasnov

NEW DRUGS

75 New treatments for systemic vasculitis: focus on avacopan, an oral selective C5a receptor inhibitor

T.V. Beketova

HISTORY OF MEDICINE

Matvey Mudrov - a founder of the Moscow school of physicians

Ya.S. Tsimermann

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



-

ЛЕКЦИИ

Применение ритуксимаба и других анти-В-клеточных препаратов при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях

Е.Л. Насонов^{1,2}, А.М. Лила¹

¹ФГБНУ "Научноисследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой", Москва, Россия; ²ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова" Минздрава России

Для корреспонденции: Е.Л. Насонов. ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой. 1115522 Москва, Каширское шоссе, 34A. cancelar@irramn.ru толерантности играет центральную роль в патогенезе иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Моноклональные антитела к CD20 (ритуксимаб) и другие анти-В-клеточные препараты, вызывающие деплецию (истощение) или модуляцию функции В-клеток, эффективны при широком круге иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Даль нейшее изучение стратегии анти-В-клеточной терапии, механизмов действия и поиск новых "мишеней" имеют важное значение для совершенствования терапии этих заболеваний.

Нарушение В-клеточной иммунологической

Ключевые слова. Иммуновоспалитель - ные ревматические заболевания, В-клетки, ритуксимаб, белимумаб.

асшифровка механизмов развития, расширение возможностей диагностики и разработка новых методов лечение аутоиммунных заболеваний человека относятся к числу приоритетных направлений медицины 21 века [1,2]. Только в США насчитывается более 50 миллионов пациентов, страдающих различными аутоиммуннызаболеваниями, развитие приводит к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов молодого и среднего возраста [3]. Особенно широко аутоиммунная патология представлена при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях, таких как ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ), системная склеродермия (ССД), системные васкулиты (СВ), связанные с синтезом антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА), синдром/болезнь Шегрена (СШ/БШ), идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ) и некоторые другие. Существенный прорыв в лечении иммуновоспалительных ревматических заболеваний был достигнут в середине 20 века и

связан с широким внедрением глюкокортикоидов (ГК), а позднее иммуносупрессивной (цитотоксической) терапии. Однако у многих пациентов эта терапия недостаточна эффективна и сопровождается развитием широкого спектра нежелательных лекарственных реакций (НЛР). Это стало мощным стимулом для разработки новых подходов к лечению аутоиммунных болезней.

По современным представлениям, фундаментальный механизм развития иммуновоспалительных ревматических заболеваний связан с нарушением иммунологической толерантности к собственным антигенам и представляет собой комплексный процесс, в котором, наряду с аутореактивными В-клетками и плазматическими клетками, принимают активное участие Т-лимфоциты и другие клетки иммунной системы, разнообразные медиаторы иммунного ответа и воспаления, включая цитокины, факторы роста, простагландины и лейкотриены, и внутриклеточные "сигнальные молекулы", регулирующие функцию клеток иммунной системы [4].

Гиперпродукция "патогенных" аутоантител – наиболее характерное проявление иммуновоспалительных ревматических заболеваний [5]. Они могут индуцировать иммунокомплексное воспаление (СКВ, РА), оказывать прямое цитотоксическое действие на клетки-мишени (аутоиммунная гемолитическая анемия, пузырчатка и др.) или модулировать функциональную активность клеток (тиреоидит Хашимото и др.). В то же время, в зависимости от изотипа и гликозилирования молекулы иммуноглобулина, аутоантитела могут обладать специфическими "противовоспалительными" эффектами, которые ограничивают или подавляют развитие аутоиммунного патологического процесса [6]. В настоящее время В-клетки

Для цитирования: Насонов Е.Л., Лила А.М. Применение ритуксимаба и других анти-В-клеточных препаратов при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. Клин фарма кол тер 2019;28(1):7-17. DOI 10.32756/0869-5490-2019-1-7-17.





ТАБЛИЦА 1. Анти-В-клеточные препараты при аутоиммунных заболеваниях [8,9]

Препарат	PA	CKB	Другие		
Анти-CD20 мАТ					
Ритуксимаб (Мабтера)	Регистрация	Применение по незарегистрированным показаниям	Регистрация: гранулематоз с поли- ангиитом, микроскопическимй полиангиит, пузырчатка Применение по незарегистрированным показаниям: системная склеродермия СШ, воспалительные идиопатиче- ские миопатии, АФС, IgG4-ассоции- рованное заболевание, HCV-крио- гло булинемический васкулит		
Окрелизумаб (Окревус)	Прекращение РПКИ	Прекращение РПКИ	Регистрация: рассеянный склероз		
Велтузумаб (Велтуцин)	лтузумаб (Велтуцин) Прекращение РПКИ -		Идиопатическая тромбоцитопени - ческая пурпура (I-II фазы)		
Обинутузумаб (Казива)	-	Фаза II	Регистрация: хронический лимфо- лейкоз, неходжкинская лимфома		
Офатумумаб (Арзерра)	ppa)		Регистрация: хронический лимфо- лейкоз. Рассеянный склероз (фаза II)		
TTU015	Прекращение РПКИ	-	-		
Окаратузумаб	-	Фаза І	-		
SBI-087	Прекращение РПКИ	Прекращение РПКИ	-		
Анти-CD19 мAT					
Инебилизумаб	-	-	-		
MDX-1342	Фаза I	-	Рассеянный склероз (фаза I/II), оптический нейромиелит (фаза II/III), системная склеродермия (фаза I)		
XmAB5871	Фаза II	Фаза II	-		
Анти-BAFF мАТ					
Белимумаб (Бенлиста)	Прекращение РПКИ	Регистрация	АНЦА-СВ (фаза III), воспалительные миопатии (фаза II/III), мембранозный гломерулонефрит (фаза II), миастения гравис (фаза II), СШ (фаза II), системная склеродермия (фаза II), отторжение почечного транспантанта (фаза II)		
Табалумаб	Прекращение РПКИ	Прекращение РПКИ	Рассеянный склероз — прекращение РПКИ		
Блимибимод	-	Фаза III	IgA нефропатия (фаза II)		
TACI:IgG Fc рекомб. белок					
Атацицепт	Прекращение РПКИ	Фаза III	Рассеянный склероз — прекращение РПКИ. IgA нефропатия (фаза II)		
RCT 18	Фаза III	Фаза II	-		

Примечание: мАТ – моноклональные антитела, РПКИ – рандомизированное плацебо-контролируемое исследование

рассматриваются как перспективная "ми шень" фармакотерапии аутоиммунных заболеваний [7,8]. К препаратам, действующим на В-клетки, относятся моноклональные антитела к CD20 и другим В-клеточным мембранным молекулам (CD19 и CD22), моноклоантитела, блокирующие активность цитокинов, которые регулируют выживание и функцию B-клеток (BAFF/APRIL - B cell activating factor/a proliferation-inducing ligand), а также низкомолекулярные ингибиторы протеасом, специфически элиминирующие плазматические клетки (табл. 1). Результаты клинического применения этих препаратов не только позволили повысить эффективность терапии и улучшить прогноз у пациентов с наиболее тяжелыми формами аутоиммунной патологии, но и получить новые данные, касающиеся механизмов развития аутоиммунитета регуляции иммунной системы в целом. Анти-В-клеточные препараты, специфически модулирующие функцию или вызывающие истощение (деплецию) различных субпопуляций В-клеток и плазматических клеток, весьма эффективны не только при классических аутоиммунных заболеваниях, но и при заболеваниях, в развитии которых ведущую роль придают Т-клеткам (РА, рассеянный склероз и др.). Однако, в некоторых случаях анти-В-клеточная терапия не только не эффективна, но и может приводить к парадоксальному обострению аутоиммунной патологии, что подчеркивает сложность и недостаточную изученность механизмов В-клеточной регуляции аутоиммунитета. В связи с этим особый интерес вызывают регуляторные (рег) В-клетки (Врег), которые синтезируя противовоспалительные цитокины интерлейкин (ИЛ)-10, ИЛ-35, трансформирующий фактор роста (ТФР)- в, блокируют, соответственно, активацию Th1, Th17 и миелоидных клеток,





ТАБЛИЦА 2. Показания к применению ритуксимаба при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях

Заболевания	Показания
PA [14,15]	Возможно назначение в качестве первого ГИБП у высоко-серопозитивных по АЦЦП и IgM РФ Другие показания для назначения в качестве первого ГИБП • Лимфома в анамнезе • Латентный туберкулез (особенно при наличии противопоказаний для химиопрофилактики) • Демиелинизирующие заболевания в анамнезе • Злокачественные новообразования в предыдущие 5 лет • Синдром Фелти • Ревматоидный васкулит • При неэффективности ингибиторов ФНО α назначение РТМ более обосновано, чем "переключение" на другой ингибитор ФНО α
АНЦА-СВ [16,17]	 Индукция ремиссии у впервые заболевших пациентов, у которых применение ЦФ нежелательно (относительные противопоказания): злокачественные опухоли мочевого пузыря в анамнезе, женщины в пременопаузе, НЛР и непереносимость в анамнезе, высокий риск инфекционных осложнений (?), носительство гепатита В и С (?) Индукция ремиссии при неэффективности ЦФ (3-6 мес) или обострение на фоне ЦФ Поддержание ремиссии (неэффективность или плохая переносимость АЗА, МТ, ММФ)
CKB [18-20]	 При сохранении высокой активности несмотря на применение стандартных методов лечения (ГК и по крайней мере 2 иммуносупрессивных препарата, включая МТ, АЗА, ММФ, ЦФ) или ГК-зависимость (обычно доза ГК >10 мг/сут в зависимости от коморбидности и НЛР) при поражении почек и ЦНС предпочтительней назначать РТМ (при отсутствии поражения почек и ЦНС предпочтительней назначать БЛМ) При АФС у пациентов с СКВ: аутоиммунная тромбоцитопения (<25000 мм ³) несмотря на стандартную терапию и катастрофический АФС
СШ [21,22]	 Сухой кератоконъюнктивит: при неэффективности стандартной терапии Ксеростомия: при неэффективности стандартной терапии Системные проявления: криоглобулинемический васкулит, артрит, ИЗЛ, периферическая нейропатия (особенно мононеврит), лимфома, рефрактерность к ГК и другим иммуноммуносупрессив-ным препаратам
ИВМ [23,24]	 У пациентов с ИЗЛ при неэффективности стандартной терапии (преднизолон 0,75-1 мг/кг/сут, ЦФ 1 г/м ² ежемесячно или 1–2 г/сут внутрь или ЦсА А 3-5 мг/кг/сут или такролимус 0,075 мг/кг/сут) в течении 6 мес и ЦФ в течение последующих 6 мес. У пациентов без ИЗЛ при неэффективности стандартной терапии (преднизолон 0,75-1 мг/кг/сут, АЗА 2 мг/кг/сут или МТ 15-25 мг/нед (+ фолиевая кислота) при наличии счета ММТ-8 (<125) и не менее 2-х показателей CSM и обнаружении анти-синтетазных антител (анти-Jo1, анти-Mi-2 и др.) ММТ – Мариаl Muscle Testing: CST – Core Set Measures: ГК – глюкокортикоилы: ГХ – гидроксихпорохин: МТ – метотрек-

Примечание; MMT — Manual Muscle Testing; CST — Core Set Measures; ГК — глюкокортикоиды; ГХ — гидроксихлорохин; МТ — метотрексат; АЗА — азатиоприн; ММФ — микофенолата мофетил; ЦФ — циклофосфамид; ЦсА — циклоспорин А.

принимающих участие в патогенезе аутоиммунных болезней [10]. Дефекты супрессорной активности Врег клеток обнаружены при СКВ, иммунной тромбоцитопении, РА, АНЦА-СВ и пузырчатке. Полагают, что недостаточная эффективность и развитие НЛР анти-Вклеточной терапии при аутоиммунных заболеваниях связаны с ее способностью элиминировать не только патогенные субпопуляции В-клеток, но и Врег клетки.

Подавляющее большинство исследований, касающихся эффективности и безопасности анти-В-клеточной терапии, предполагали изучение ритуксимаба (РТМ), который представляет собой химерные моноклональные антитела к CD20 антигену В-клеток. Следует особо подчеркнуть, что РТМ официально зарегистрирован для лечения РА, АНЦА-СВ (гранулематоза с полиангиитом и микроскопического полиангиита), вульгарной пузырчатки и широко используется по незарегистрированным показаниям (off label), включая СКВ, ССД, СШ/БШ, ИВМ, криоглобулинемический васкулит и др. (табл. 2) [11-13].

Ревматоидный артрит

Клинические и иммунологические эффекты терапии РТМ и его место в лечении PA детально представлены в наших предыдущих публикациях [13,25] и обзорах других авторов [26]. Недавно получены данные, создающие теоретические предпосылки для применения РТМ с целью первичной профилактики РА у пациентов с высоким риском развития этого заболевания — при так называемой "клинически подозрительной артралгии" [27,28]. По данным многоцентрового рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования PRAIRI, у пациентов с "клинически подозрительной артралгией", у которых определялись антитела к цитруллинированным белкам и ревматоидный фактор, однократная инфузия РТМ достоверно замедляла развитие РА [29].

Системные васкулиты

АНЦА-СВ — неоднородная группа тяжелых системных иммуновоспалительных заболеваний, включающая гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭПГА) [29]. В 2011 году РТМ был зарегистрирован для лечения ГПА и МПА [30]. За последние 10 лет было проведено несколько рандомизированных контролируемых исследований и открытых клинических исследований, свидетельствующих об эффективности РТМ в качестве компонента индук-





ционной и/или поддерживающей терапии у пациентов с АНЦА-СВ и недостаточной эффективностью ГК и иммуносупрессивных препаратов, в первую очередь циклофосфамида (ЦФ) [31,32].

В многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование RAVE были включены пациенты с рецидивирующим или впервые диагностированным АНЦА-СВ [33]. Частота развития ремиссии на фоне лечения РТМ (64%) была выше, чем ЦФ (53%) (р=0,09), особенно в подгруппе пациентов с рецидивирующим течением заболевания (66% vs 44%; p=0,01) и у пациентов, у которых определялись антитела к протеиназе-3 (ПР3-АНЦА). В исследовании RITUXVAS [34,35] было показано, что РТМ в комбинации с пульстерапией ГК обладает сходной эффективностью с внутривенным ЦФ в отношении индукции ремиссии (почечной и легочной) через 12 месяцев (76% против 82%, p=0.77). Эти данные свидетельствуют о том, что РТМ может быть альтернативой ЦФ при индукции ремиссии у пациентов с тяжелым течением АНЦА-СВ, в том числе с поражением почек. При использовании стандартной терапии большинство пациентов достигают ремиссии в течение 3-6 месяцев, но более чем у половины из них в последующем развивается обострение, риск которого выше при ГПА, чем МПА, а также при наличии ПРЗ-АНЦА [36].

Особый интерес представляют данные рандомизированного контролируемого исследования MAINRITSAN [37,38], в котором пациентам, получившим индукционную терапию ЦФ, назначали низкие дозы РТМ (2 дозы по 500 мг в первые 6 месяцев, а затем 500 мг каждые 6 месяцев) или азатиоприн в качестве поддерживающей терапии. Частота развития обострений в течение 28 месяцев в группе РТМ (5%) была достоверно ниже, чем в группе азатиоприна (29%) (р=0,002), а частота НЛР была сходной. В процессе длительного наблюдения пациентов было показано, что РТМ превосходит азатиоприн по эффективности в поддержания ремиссии в течение 5 лет (57,9% и 37,2%; р=0,012).

Представляются важными результаты исследования MAINRITSAN 2, в котором оценивался оптимальный интервал введения РТМ для поддержания ремиссии на основе анализа биомаркеров (репопуляция В-клеток или увеличение титров АНЦА) [39]. В группе пациентов, которым РТМ назначали каждые 6 месяцев, частота обострений была недостоверно ниже (9,9%), чем в группе пациентов, у которых назначение РТМ основывалось на динамике биомаркеров (17,3%, p=0,22). Результаты ретроспективного анализа пациентов с АНЦА-СВ, которые в течение двух лет получали поддерживающую терапию РТМ через фиксированные промежутки времени, свидетельствуют об эффективности этого подхода к поддерживающей терапии [40].

В серии открытых клинических исследований продемонстрирована эффективность РТМ в отношении органных проявлений АНЦА-СВ, в том числе некротизирующего склерита и легочных гранулем, при ЭГПА, у пациентов, резистентных к терапии ЦФ и другими

иммуносупрессивными препаратами, а также комбинированной индукционной терапии РТМ и ЦФ.

По нашим данным, терапия РТМ при АНЦА-СВ обладает высокой эффективностью и хорошим профилем безопасности [41,42]. Через 12 месяцев 74% пациентов достигли ремиссии, а у 25% больных наблюдалось снижение активности АНЦА-СВ. Эффективность РТМ возрастала при использовании повторных курсов. У ряда пациентов эффект был получен при назначении РТМ в низких дозах (500—1000 мг).

В серии открытых исследований и клинических наблюдениях продемонстрирована эффективность РТМ у детей и взрослых пациентов с тяжелым течением пурпуры Шенлейна-Геноха с поражением почек (IgA-нефропатия), резистентных к ГК и ЦФ [43,44].

Материалы многочисленных исследований посвящены изучению эффективности РТМ при криоглобулинемическом васкулите, связанном с носительством вируса гепатита С [45]. D. Roccatello и соавт. [45] обобщили данные основных исследований, в том числе 16 открытых и 3 рандомизированных контролируемых, в которые были включены более 400 пациентов криоглобулинемическим васкулитом: треть пациентов получали монотерапию РТМ, а остальные - РТМ в комбинации с другими иммуносупрессивными или противовирусными препаратами. Ведущими клиническими проявлениями были поражение кожи (васкулит, пурпура или язвы) (62%), нейропатия (58%) и поражение почек (33%). Полная ремиссия отмечена у 68% больных, частичная – у 14%, отсутствие эффекта – у 10%, а среди пациентов с поражением почек - у 57%, 29% и 40%, соответственно. Применение РТМ не сопровождалось реактивацией вирусной инфекции, а эффективность препарата была выше при одновременном применении противовирусных препаратов (пегилированного интерферона-α и рибавирина).

Системная красная волчанка

СКВ - системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органоспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и развитием иммуновоспалительного повреждения тканей и внутренних органов [46], которое патогенетически связано с патологической активацией В-клеток [47]. РТМ широко и с большим успехом используется для лечения СКВ в клинической практике, хотя результаты рандомизированных контролируемых исследований оказались неоднозначными. В исследование EXPLORER [48,49] включали пациентов с активной СКВ без поражения почек, а в исследование LUNAR [50] — с волчаночным нефритом. В обоих исследованиях первичные конечные точки, отражающие эффективность терапии, достигнуты не были. По мнению экспертов, отрицательные результаты этих исследований связаны с несовершенством протоколов (характер сопутствующей терапии, ее дли тельность, неоднородность пациентов), индексов, использующихся для оценки эффекта лечения, и некоторыми другими





факторами [51]. Несмотря на отсутствие официальной регистрации, положительные результаты многочисленных открытых исследований послужили основанием для включения РТМ в международные и российские рекомендации по лечению СКВ [13,18-20]. Эффек тивность РТМ установлена у пациентов с тяжелым течением СКВ, резистентной к стандартной терапии ГК и иммунодепрессантами, в том числе волчаночном нефрите, гематологических нарушениях (гемолитической анемии, иммунной тромбоцитопении), нейропсихических проявлениях, антифосфолипидном синдроме (АФС), включая катастрофический, синдроме активации макрофагов, легочных геморрагиях, волчаночном миокардите, тяжелом поражении кожи [132].

Данные мета-анализа [52] подтверждают эффективность терапии РТМ при СКВ в целом и при наиболее тяжелом и прогностически неблагоприятном проявлении СКВ – волчаночном нефрите. В мета-анализ были включены 22 исследования, посвященные оценке эффективности РТМ у 866 пациентов с рефрактерным течением СКВ, 10 исследований у 223 пациентов с рефрактерным волчаночным нефритом и 1 исследование у 10 пациентов с нейропсихическими проявлениями СКВ (нейро-люпус). "Общий", "полный" или "частичный" эффект был достигнут у 72%, 46% и 32% пациентов, соответственно. Отмечено значительное снижение активности СКВ, которую оценивали с помощью индексов SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) и BILAG (British Isles Lupus Activity Group) (p<0,0001, в обоих случаях), и дозы ГК (p<0,001) как у пациентов с волчаночным нефритом, так и у больных без поражения почек. У пациентов с волчаночным нефритом лечение РТМ привело к снижению протеинурии (р=0,07). Имеются данные о связи между клинической эффективностью РТМ при СКВ и развитием полной деплеции В-клеток по данным высокочувствительной цитофлюориметрии [53]. Приме ча тельно. что у пациентов с СКВ, у которых наблюдается резистентность к РТМ, ассоциирующаяся с отсутствием деплеции В-клеток (или развитием аллергических реакций), весьма эффективны другие анти-В-клеточные препараты (окрелизумаб и офатумумаб) [53,54], обладающие меньшей иммуногенностью и более мощной эффекторной активностью.

Антифосфолипидный синдром

Вызывает интерес применение РТМ при АФС, который представляет собой клинико-лабораторный симптомо-комплекс, характеризующийся венозными и артериальными тромбозами, патологией беременности, патогенетически связанными с синтезом антифосфолипидных антител (аФЛ) [55]. D. Китаг и R. Roubey [56] обобщили результаты применения РТМ у 21 пациента с АФС. У 18 пациентов отмечены венозные тромбозы, у 9 — артериальные, включая транзиторные ишемические атаки, у 11 — тромбоцитопения. У 5 пациентов развился катастрофический АФС. На фоне лечения РТМ клинический эффект зарегистрирован у 19 из 21 пациента. У

двух пациентов наблюдался рецидив, в одном случае венозного тромбоза, в другом - тромбоцитопении. Отсутствие эффекта отмечено только у двух пациентов, один из которых (с катастрофическим АФС) умер. У всех обследованных в динамике пациентов (п=12) выявлено снижение титров аФЛ. Примечательно, что у пациентов с тромбоцитопенией снижение титров аФЛ на фоне терапии РТМ коррелировало с нормализацией числа тромбоцитов. По данным проспективного 12-месячного пилотного исследования RITAPS фазы II [57], в которое были включены 12 пациентов, применение РТМ позволяет контролировать некоторые так называмые "некритериальные" проявления АФС, в первую очередь гематологические (тромбоцитопения), кожные язвы, несмотря на отсутствие динамики титров аФЛ [58]. Имеются данные об эффективности РТМ более чем у половины пациентов с "катастрофическим" АФС [59].

Системная склеродермия

В-клетки играют важную роль в иммунопатогенезе ССД [60], что создает теоретические предпосылки для применения анти-В-клеточной терапии при этом заболевании. При ретроспективном анализе 53 пациентов, получавших терапию РТМ, были выявлены достоверная положительная динамика индекса mRSS (modified Rodnan skin score) через 6 мес (p=0,007) и 12 мес (p=0,008), увеличение форсированной жизненной емкости легки (p=0,0001), диффузионной способности легких по оксиду углерода (p=0,04) через 12 мес [61].

По нашим данным, в целом эффективность терапии РТМ при ССД достигает 90%, характеризуется стойким улучшением основных параметров активности заболевания, показателей легочной функции и ассоциируется со стойким снижением числа СD19+ В-клеток в периферической крови [41]. У пациентов с умеренной распространенностью интерстициальных изменений в легких (<20%) отмечено уменьшение выраженности "матового стекла" и ретикулярных изменений, в отличие от больных с большим объемом поражения паренхимы легких. Полученные данные обосновывают назначение РТМ на ранних стадиях ССД до развития распространенного поражения легких.

Синдром Шегрена

Синдром Шегрена (СШ) - второе по частоте иммуновоспалительное ревматическое заболевание (аутоиммунная экзокринопатия). наиболее частые проявления которого включают в себя сухость полости рта, глаз, выраженное недомогание и широкий спектр системных проявлений (артралгии, поражение легких, почек, нервной системы и др.), развивающихся у 60-80% пациентов [62]. Патологическая активация Вклеток при СШ проявляется гиперпродукцией антиядерных антител (анти-SS-A/Ro и анти-SS-B/La и др.), IgM РФ, гипергаммаглобулинемией, реже криоглобулинемией, увеличением числа В-клеток, экспрессирующих тирозинкиназу Bruton, в периферической крови и





значительным риском развития В-клеточной (неходжкинской) лимфомы, в первую очередь MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) лимфомы [63].

По данным мета-анализа 4 рандомизироанных плацебо-контролируемых исследований (145 пациентов получили РТМ и 131 - плацебо) статистически достоверных различий динамики функции слезных желез (тест Ширмера) между группами РТМ и плацебо получено не было. Тем не менее, у пациентов, получавших РТМ, наблюдалась достоверная положительная динамика клинических проявлений (недомогания) и функции слюнных желез [64]. Отрицательные результаты контролируемых исследований могут быть связаны с методологическими погрешностями, а именно некорректной диагностикой, низким исходным уровнем активности (индекс ESSDAI - EULAR Sjogren syndrome Disease Activity index), использованием недостаточно валидированных индексов оценки эффективности терапии и др. [65]. Эффективность терапии РТМ ассоциируется со снижением концентрации IgG, титров IgM РФ, а увеличение концентрации IgM РФ на фоне репопуляции В-клеток - с обострением заболевания. Высокие титры IgM РФ являются фактором риска развития лимфомы, поэтому снижение их на фоне лечения РТМ может иметь важное клиническое значение, свидетельствуя о потенциальной возможности профилакзлокачественной лимфопролиферации использовании анти-В-клеточной терапии [63]. Наши результаты [41] и данные других авторов [66] свидетельствуют об эффективности РТМ у пациентов с высокой исходной активностью СШ (индекс ESSDAI) и в отношении экстрагландулярных (системных) проявлений заболевания (суставных, легочных, почечных), в том числе связанных с развитием системного васкулита и интерстициального заболевания легких (ИЗЛ).

Идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ)

ИВМ – группа иммуновоспалительных ревматических заболеваний неизвестной этиологии, проявляющихся симметричной мышечной слабостью проксимальных отделов конечностей, которая связана с воспалением поперечно-полосатой мускулатуры. К ним относятся полимиозит (ПМ), дерматомиозит (ДМ), ювенильный ДМ, миозит, сочетающийся с системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ) (перекрестный синдром), миозит, сочетающийся с опухолями, миозит с внутриклеточными включениями и некоторые другие более редкие заболевания [68]. У 80% пациентов с ПМ/ДМ выявляют миозит-специфические антитела, в первую очередь антитела к аминоацилсинтетазам иРНК (анти-Јо-1 и др.), синтез которых ассоциируется с развитием антисинтетазного синдрома. Данные систематического обзора [69] и результаты основных клинических исследований свидетельствуют об эффективности РТМ при ИВМ. S.Fasano и соавт. [69] проанализировали результаты лечения РТМ у 458 пациентов с рефрактерным течением ИВМ, в том числе 144 пациентов с ПМ, 79 пациентов с антисинтетазным синдромом и 72 паци-

ентов с ювенильным ДМ. В целом терапевтический эффект был достигнут у 78,3% пациентов. При этом пациенты, в сыворотках которых были обнаружены миозит-специфические антитела (анти-Jo1 и анти-Mi2), лучше "отвечали" (и сохраняли ремиссию >12 мес) на лечение РТМ, чем пациенты с отрицательными результатами определения антител или с анти-SRP (signal recognition particle), анти-TIF1 у (transcriptional intermediary factor 1у) и анти-MG (maltase-glucoamylase). В целом, лечение РТМ было более эффективным в отношении мышечных, чем кожных проявлений ИВМ, а также при ювенильном ДМ, чем при ДМ взрослых. Как и при других иммуновоспалительных ревматических заболеваниях, при ИВМ отмечена эффективность РТМ в отношении прогрессирования ИЗЛ [70], что соответствует данным, полученным в нашем исследовании [71].

IgG4-связанное заболевание

IgG4-связанное заболевание – иммуноопосредованное фибровоспалительное заболевание, проявляющееся образованием опухолеподобных очагов с характерной морфологической картиной в различных органах и повышением уровня IgG4 в сыворотке [72,73]. Типич ным признаком IgG4-связанного заболевания является хороший и быстрый эффект терапии ГК, что нашло отражение при разработке "органоспецифических" диагностических критериев этой патологии [74]. Однако у 30-60% пациентов на фоне снижение дозы или отмены ГК развивается обострение, а длительное применение ГК ассоциируется с развитием широкого спектра НЛР [75,76]. Это послужило основанием для разработки новых подходов к фармакотерапии IgG4связанного заболевания, в том числе характеризующихся подавлением патологической активации В-клеток, играющих фундаментальную роль в иммунопатогенезе заболевания [77]. Эффективность PTM при IgG4-связанном заболевании (около 90%) продемонстрирована в серии клинических наблюдений, материалах национальных регистров и открытом неконтролируемом исследовании [78]. Результаты применения РТМ при IgG4-связанном заболевании подробно обсуждены в нашем обзоре [76].

Двойная анти-В-клеточная терапия ритуксимабом и белимумабом

Открытие ключевого значения В-клеток в иммунопатогенезе ревматических заболеваний послужило основанием для изучения В-клеточных цитокинов в качестве возможных "мишеней" для терапевтических воздействий. Особый интерес привлек BAFF, известный также как BLyS (B-lymphocyte stimulator), который является важным компонентом регуляции функции, пролиферации и дифференцировки В-клеток [79]. ВAFF принадлежит к суперсемейству фактора некроза опухоли и включает два цитокина — BAFF и APRIL,





которые в процессе иммунного ответа синтезируются различными клетками (моноцитами, макрофагами, дендритными клетками и др.). Взаимодействие BAFF с соответствующими рецепторами играет важную роль в регуляции гомеостаза преиммунных В-клеток и приводит к увеличению "выживаемости" аутоантитело-продуширующих В-клеток за счет предотвращения их селекции и апоптоза. Белимумаб (БЛМ, Бенлиста) представляет собой полностью человеческие моноклональные антитела (IgG1 \(\lambda \), которые предотвращают взаимодействие BAFF с клеточными рецепторами аутореактивных "переходных" (transitional) и наивных Вклеток, что, в свою очередь, приводит к подавлению характерной для СКВ (и других иммуновоспалительных ревматических заболеваний) В-клеточной гиперреактивности, проявляющейся, в частности, гиперпродукцией аутоантител [80,81]. Белимумаб официально зарегистрирован для лечения СКВ и рассматривается как новый эффективный метод фармакотерапии этого заболевания [82].

В последние годы большой интерес вызывает возможность последовательного применения РТМ и БЛМ так называемая "двойная" анти-В-клеточная терапия. Полагают, что частично перекрывающие друг друга механизмы действия РТМ и БЛМ могут способствовать увеличению эффективности лечения [83]. Имеются данные, что при СКВ на фоне терапии БЛМ наблюдается снижение количества не только CD20+ В клеток, но и CD20- плазмабластов, то есть БЛМ обладает более широким спектром анти-В-клеточной активности, чем РТМ. Высокая концентрация BAFF в тканях может способствовать резистентности В-клеток к деплеции под действием РТМ. При лечении БЛМ наблюдается ранняя репопуляция В-клеток памяти, вероятно, связанная с их мобилизацией из периферических тканей. По данным экспериментальных исследований, динамика реширкуляции и концентрации BAFF модулирует эффективность деплеции В-клеток в тканях, а комбинированная терапия анти-CD20 и анти-BAFF антителами приводит к более выраженной деплеции В-клеток в селезенке и лимфатических узлах мышей, чем при введении только анти-CD20 антител. Следует принимать во внимание увеличение концентрации BAFF через несколько месяцев после деплеции В-клеток РТМ, что может приводить к образованию "патогенных" субпопуляций В-клеток, секретирующих аутоантитела. Установлено, что увеличение концентрации BAFF в сыворотках пациентов СКВ, получивших лечение РТМ, ассоциируется с обострением заболевания [83].

Предварительные результаты свидетельствуют об эффективности "двойной" анти-В-клеточной терапии при СКВ [84]. Так, по данным исследования фазы Па (SYNBIOSE) [84], в котором приняли участие 16 пациентов с тяжелой рефрактерной СКВ, на фоне комбинированной терапии РТМ (1 г × 2) и БЛМ (10 мг/кг, недели 4, 6, 8, а затем каждые 4 недели) отмечены положительная динамика серологических показателей и экспрессии NET (neutrophil extracellular trap),

коррелирующие со снижением активности заболевания. Наблю далась ранняя репопуляция В-клеток (В-клетки памяти и плазматические клетки) при отсутствии "переходных" и наивных В-клеток. Преобладание В-клеток в периферической крови с характеристиками поздней стадии дифференцировки позволяет предположить, что они образуются из В-клеток, локализованных в лимфоидных тканях, а не из костномозговых предшественников В-клеток. Тяжелых НЛР отмечено не было, однако у 3 пациентов развилась гипогаммаглобулинемия ($IgG < 4 \ r/\pi$), что потребовало назначения внутривенного иммуноглобулина.

В другое исследование фазы II (CALI BRATE) [85] было включено 43 пациента с волчаночным нефритом. После индукционной терапии РТМ (1000 мг) в комбинации с циклофосфамидом и метилпреднизолоном (100 мг) пациенты были рандомизированы на 2 группы: БЛМ (10 мг/кг по стандартной схеме) в комбинации с преднизолоном или монотерапия преднизолоном. Промежуточный анализ результатов (через 24 недели) не выявил существенных различий в эффективности терапии (нормализация протеинурии и скорости клубочковой фильтрации) в сравниваемых группах (23% и 24%, соответственно). Комбинированная деплеция В-клеток не приводила к развитию серьезных НЛР. Предварительные результаты свидетельствуют эффективности комбинированной терапии РТМ и БЛМ и монотерапии БЛМ при СШ. В настоящее время планируется несколько исследований, посвященных изучению эффективности РТМ или комбинированной терапии РТМ и БЛМ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (табл. 3)

Нами впервые получены данные о сравнительной эффективности РТМ и БЛМ и двойной анти-В-клеточной терапии РТМ и БЛМ у больных с активной СКВ (n=54), среди которых 40 пациентов получали PTM, 7 -БЛМ. 7 – двойную анти-В-клеточную терапию РТМ и БЛМ [86,87]. Лечение РТМ и БЛМ у всех пациентов приводило к снижению активности заболевания через 3, 6 и 12 месяцев от начала терапии. Клинический эффект коррелировал со снижением уровня антидсДНК и повышением концентрации С3- и С4-ком комплемента: в группах комбинированной терапии РТМ и БЛМ - через год наблюдения (p<0,05). На фоне терапии РТМ и БЛМ через 12 мес выявлено снижение концентрации IgG (p<0,02) и IgM (p<0,03), однако в целом уровень иммуноглобулинов оставался в пределах нормальных значений. Таким образом, у больных с активной СКВ монотерапия РТМ и БЛМ и двойная анти-В-клеточная терапия РТМ и БЛМ высокоэффективны, обеспечивают возможность ведения пациентов на низких/средних поддерживающих дозах ГК и способствуют снижению риска развития необратимых органных повреждений. В другом нашем исследовании была впервые использована комбинированная РТМ и БЛМ у пациентки с АНЦА-СВ с тяжелым поражением легких, которая не ответила на терапию циклофосфамидом





(суммарно 6,2 г) и РТМ (2,6 г) [88]. Терапия БЛМ (800 мг дважды с интервалом в 1 неделю, затем 800 мг в месяц) была назначена через 12 месяцев после введения РТМ и привела к существенному уменьшению очагов в легочной паренхиме по данным мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки. Эти данные свидетельствуют о хороших перспективах комбинированной терапии РТМ и БЛМ при наиболее тяжелах формах иммуновоспалительных ревматических заболеваний, хотя ее эффективность и особенно безопасность трубуют дальнейшего изучения.

Другие анти-В-клеточные препараты

Наряду с антителами к BAFF, разработан более универсальный лекарственный препарат, одномоментно блокирующий BAFF и APRIL - атацицепт, который представляет собой рекомбинантный белок, состоящий из TACI (transmembrane activator and calcium-modulator and cyclophilin ligand interactor) рецептора (связывается с BAFF и APRIL) и Fc-фрагмента IgG человека. Мы принимали участие в ранних фазах клинических исследований атацицепта при РА [89] и СКВ [90]. По данным рандомизированного плацебо-контролируемого исследования фазы II, атацицепт оказался неэффективным при РА (в том числе в комбинации с РТМ), а его применение ассоциировалось с нарастанием риска инфекционных осложнений [91]. В то же время в серии недавних рандомизированных плацебо-контролируемых исследований продемонстрирована эффективность атацицепта при СКВ [92].

Длительноживущие плазматические клетки рассматриваются как конечная стадия дифференцировки Вклеток в процессе вторичного иммунного ответа. Они задерживаются в специфических зонах (survival niches) костного мозга и воспаленных тканей и обладают способностью синтезировать антитела в течение многих месяцев (и лет) при отсутствии антигенной стимуляции. Длительноживущие плазматические клетки резистентны к ГК, шитотоксическим препаратам и анти-В-клеточной терапии [93]. Предполагается, что в период обострения заболевания вновь образующиеся аутореактивные плазматические клетки могут накапливаться в пораженных тканях и вытеснять "старые" плазматические клетки, обладающие "протективными" эффекта-Низкомолекулярный ингибитор протеасом бортезомиб индуцирует апоптоз плазматических клеток и широко применяется при множественной миеломе. Бортезомиб вызывает деплецию короткоживущих и длительноживущих плазматических клеток и эффек тивно предотвращает развитие нефрита у мышей с волчаночноподобным заболеванием и другими экспериментальными моделями аутоиммунной патологии [94]. В клинических исследованиях было показано, что лечение бортезомибом приводит к снижению титров антител при рефрактерных к стандартной терапии формах СШ, СКВ, тромботической тромбоцитопенической пурпуры и др. Однако риск развития тяжелых НЛР, в первую очередь периферической нейропатии, огра

ничивает применение бортезомиба при аутоиммунных заболеваниях человека.

Биоаналоги ритуксимаба

Внедрение инновационных ГИБП в клиническую практику, с одной стороны, позволило повысить эффективность терапии и улучшить прогноз у пациентов, страдающих наиболее тяжелыми формами аутоиммунных заболеваний, но, с другой стороны, привело к кардинальному удорожанию лечения [95]. Снижение стоимости лечения дорогостоящими ГИБП и, как следствие, увеличение доступности инновационной терапии у пациентов, живущих в странах с ограниченными экономическими ресурсами, является приоритетной задачей здравоохранения всех стран мира. Это проблема частично решена благодаря разработке биоаналогов (biosimilars) ГИБП, широкое применение которых в клинической практике стало возможным благодаря окончанию срока действия патентов для многих оригинальных ГИБП, включая РТМ [96,97].

В 2001 г. в России была основана биотехнологическая компания "БИОКАД", занимающаяся производством биоаналогов и оригинальных ГИБП. В настоящее время на разных стадиях разработки находится ряд ГИБП, предназначенных для лечения аутоиммунных заболеваний, включая РТМ [98]. В 2014 г. в Российской Федерации был зарегистрирован первый российский биоаналог РТМ - препарат Ацеллбия. После завершения клинического исследования у больных В-клеточной неходжкинской лимфомой, данные которого подтвердили отсутствие различий между препаратами Мабтера и Ацеллбия, было инициировано несколько исследований этого препарата, в том числе BIORA [99] и ALTERRA [10], целью которых было доказательство терапевтической эквивалентности биоаналога РТМ (Ацеллбия) и оригинального препарата РТМ (Мабтера) v больных PA.

В первое исследование включали пациентов, у которых было неэффективным предшествовавшее применение базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и ингибиторов фактора некроза опухоли- α , а во втором исследовании изучали эффективность и безопасность применения Ацеллбии (в дозе 600 мг дважды с интервалом 2 нед) в качестве первого ГИБП для лечения активного РА, резистентного к терапии метотрексатом. Полученные результаты свидетельствуют потенциальной взаимозаменяемости препаратов Маб тера и Ацеллбия при лечении РА. Кроме того, было установлено, что применение препарата Ацеллбия в низких дозах (в том числе в качестве первого ГИБП) при недостаточной эффективности монотерапии метотрексатом (иди другими БПВП) позволяет улучшить прогноз у тяжелых, резистентных к стандартной терапии пациентов с РА.

Завершаются клинические испытания и других биоаналогов РТМ, в том числе CP-P100 (Celltrion/Hospira) и PF-05280586 (Pfizer) [101].





ТАБЛИЦА 3. Планируемые исследования ритуксимаба и "двойной" анти-В-клеточной терапии при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях

Исследование	Фаза	Заболевание	Терапия	Оценка эффективности
RECITAL	II/III	Заболевания соединительной ткани в сочетании с ИЗЛ	РТМ против ЦФ	Динамика ФЖЕЛ (48 недель)
BLISS-BELIEVE	III	СКВ (п=200)	БЛМ+РТМ + плацебо против БЛМ+РТМ против БЛМ+ плацебо (1:2:1)	Контроль заболевания (Clinical SLEDAI-2K<2)
BEAT-LUPUS	II	CKB (π=50)	РТМ+БЛМ против РТМ+ плацебо	Динамика анти-дсДНК (52 недели)
ROOTS	II	СКВ (кожа, артрит)	РТМ+ЦФ против ЦФ	Эффективность и безопасность биоаналога РТМ
RITUXILUP	III	Волчаночный нефрит	РТМ+ЦФ+ММФ против ЦФ+МФ	Полный почечный ответ без ЦФ (внутрь)
SYNBIoSe	II	Волчаночный нефрит (n=16)	БЛМ+РТМ	Уменьшение концентрации патогенных антител (24 недели), клинический эффект SLEDAI, LLDAS
RECOVER	II/III	ССД (поражение суставов) (n=22)	РТМ против плацебо	Число болезненных и припухших суставов (26 недель)
NC02631538	II	Синдром Шегрена	БЛМ+РТМ против БЛМ против РТМ против плацебо	Нежелательные лекарственные реакции
EvER-ILD	III	ИЗЛ, неспецифическая интерстициальная пневмония (n=122]	РТМ+ММФ против ММФ	Динамика ФЖЕЛ

Примечание: ROOTS - Rituximab Objective Outcome measures Trial in SLE; EvER-ILD - Evaluation of Efficacy and Safety of Rituximab With Mycophenolate Mofetil in Patients With Interstitial Lung Diseases; ММФ – микофенолата мофетит; ЦФ – циклофосфамид; ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких; SLEDAI - Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; LLDAS - Lupus Low Disease Activity State; ИЗЛ интерстициальное заболевание легких, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

Заключение

Таким образом, нарушение В-клеточной иммунологической толерантности, связанное с изменениями метаболизма и клеточной сигнализации В-клеток, которые приводят к дефектам Врег клеток, Трег и фолликулярных Т-хелперных клеток, дендритных клеток, синтезу "патогенных" аутоантител, играет центральную роль в патогенезе иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Анти-В-клеточная терапия, вызывающая деплецию (истощение) В-клеток в крови и орга нахмишенях, эффективна при широком круге ревма заболеваний. Эффективность определяется различными механизмами: подавлением синтеза патогенных аутоантител, модуляцией функции В-клеток (презентации антигенов, синтеза цитокинов, ко-стимуляции), Т-лимфоцитов и дендритных клеток. Разработка стратегии анти-В-клеточной терапии (табл. 3), изучение механизмов действия и поиск новых "мишеней" имеют важное значение для прогресса современной ревматологии.

Конфликт интересов: нет.

- 1. Насонов Е.Л., Александрова Е.Н., Новиков А.А. Аутоиммунные ревматические заболевания — проблемы иммунопатологии и персонифицированной герапии. Вестник РАМН 2015;70(2):169-82.
- Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. J Intern Med (2015) 278:369–95.
- American Autoimmune Related Diseases Association. Autoimmune Disease $Statistics. \ Available \ from: \ https://www.aarda.org/news-information/statistics/\#1488234345468-3bf2d325-1052.2017.$
- Theofilopoulos AN, Kono DH, Baccala R. The multiple pathways to autoimmunity. Nat Immunol 2017:18:716-24
- Suurmond J, Diamond B. Autoantibodies in systemic autoimmune diseases: specificity and pathogenicity. J Clin Invest 2015;125(6):2194-202.

 Jennewein MF, Alter G. The immunoregulatory roles of antibody glycosylation.
- Trends Immunol 2017;38(5):358-72.
- Hofmann K, Clauder AK, Manz RA. Targeting B cells and plasma cells in autoimmune diseases. Front Immunol 2018;9:835
- Насонов Е.Л. Перспективы анти-В-клеточной терапии в ревматологии.

- Научно-практическая ревматология 2018;56(5):539-48. [Nasonov EL. Prospects for anti-B-cell therapy in rheumatology. Nauchno-Prakticheskaya Revma tologiya = Rheumatology Science and Practice 2018;56(5):539-548 (In Russ.)]. Baker KF, Isaacs JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory dis-
- eases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? Ann Rheum Dis 2018;77(2):175-87.
- Ray A, Dittel BN. Mechanisms of regulatory B cell function in autoimmune and inflammatory diseases beyond IL-10. J Clin Med 2017;6:1.
- 11. Насонов Е.Л. (ред.). Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012:119-52.
- 12. Ананьева Л.П., Соловьев С.К., Бекетова Т.В. и др. Анти-В-клеточная терапия при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: эффектив ность и переносимость у 229 больных. Научно-практическая ревматология 2014;52(5):495-506. [Ananieva LP, Soloviyov SK, Beketova TV, et al. Anit-B-cell therapy in immune inflammatory diseases: efficacy and tolerability in 229 patients. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2014;52(5):495-506 (In Russ.)].
- Насонов Е.Л. (ред.) Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА- Пресс; 2013, 552 с.
- Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann Rheum Dis 2017;76(6):960-77.
- Насонов Е.Л. (ред.). Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017, 456 с. Guerry MJ, Brogan P, Bruce IN, et al. Recommendations for the use of rituximab
- in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. Rheumatology (Ox ford) 2012:51(4):634-43.
- Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. Ann Rheum Dis 2016;75(9)
- Felten R, Dervovic E, Chasset F, et al. The 2018 pipeline of targeted therapies under clinical development for systemic lupus erythematosus: a systematic review of trials. Autoimmun Rev 2018 Jun 6. pii: S1568-9972(18)30133-2.
- Kleinmann JF, Tubach F, Le Guern V, et al. International and multidisciplinary expert recommendations for the use of biologics in systemic lupus erythematosus Autoimmun Rev 2017;16(6):650-7
- Gordon C, Amissah-Arthur MB, Gayed M, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. Rheumatology (Oxford) 2018;57(1):e1-e45
- Carsons SE, Vivino FB, Parke A, et al. Treatment guidelines for rheumatologic manifestations of Sj ögren's syndrome: use of biologic agents, management of fatigue, and inflammatory musculoskeletal pain. Arthritis Care Res (Hoboken) 2017:69(4):517-27
- 22. Price EJ, Rauz S, Tappuni AR, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of adults with primary Sjögren's Syndrome Rheumatology (Oxford) 2017;56(10):e24-48.
- Selva-O'Callaghan A, Pinal-Fernandez I, Trallero-Araguás E, et al. Classification and management of adult inflammatory myopathies. Lancet Neurol 2018;17(9): 816-28
- Clinical Commissioning Policy: Rituximab for the treatment of dermatomyositis and polymyositis. NHS England 16036/P, 2017. 25. Кусевич Д.А., Авдеева А.С. Эффективность и безопасность применения





- ритуксимаба при ревматоидном артрите (новые данные). Научно-практическая ревматология 2017;55(4):420-8 [Kusevich DA, Avdeeva AS. The efficacy and safety of rituximab in rheumatoid arthritis: new evidence. Nauchno-Prakti cheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2017;55(4):420-8 (In Russ)1
- 26. Cohen MD, Keystone E. Rituximab for rheumatoid arthritis. Rheumatol Ther 2015:2(2):99-111
- 27. Molendijk M, Hazes JM, Lubberts E. From patients with arthralgia, pre-RA and recently diagnosed RA: what is the current status of understanding RA pathogenesis? RMD Open 2018;4(1):e000256.
- 28. Насонов Е.Л. Проблемы иммунопатологии ревматоилного артрита: эволюция болезни. Научно-практическая ревматология 2017;55(3):277-94 [Naso nov EL. Problems of rheumatoid arthritis immunophathology: evolution of the diseases. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and
- Practice 2017;55(3):277-94 (In Russ.)].

 29. Gerlag DM, Safy M, Maijer KI, et al. Effects of B-cell directed therapy on the preclinical stage of rheumatoid arthritis: the PRAIRI study. Ann Rheum Dis 2018 Dec 1. pii: annrheumdis-2017-212763.
 30. 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
- Lally L, Spiera R. B-cell-targeted therapy in systemic vasculitis. Curr Opin Rheumatol 2016;28(1):15-20.
- McClure M, Gopaluni S, Jayne D, Jones R. B cell therapy in ANCA-associated vasculitis: current and emerging treatment options. Nat Rev Rheum 2018;14(10):
- 33 Stone IH Merkel PA Spiera R et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med 2010;363(3):221-32.
- Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. N Engl J Med 2010;363(3):211–20
 Jones RB, Furuta S, Tervaert JW, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in
- ANCA-associated renal vasculitis: 2-year results of a randomised trial. Ann Rheum Dis 2015;74(6):1178-82.
- Walsh M, Flossmann O, Berden A, et al. Risk factors for relapse of antineutrophil cytoplasmic antibody—associated vasculitis. Arthritis Rheum 2012;64:542-8.

 37. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for main-
- tenance in ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med 2014;371(19):1771-80.
- Terrier B, Pagnoux C, Perrodeau É, et al. Long-term efficacy of remission-main-tenance regimens for ANCA-associated vasculitides. Ann Rheum Dis 2018;77(8):
- 39. Charles P, Terrier B, Perrodeau É, et al. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAIN-RITSAN2). Ann Rheum Dis 2018;77(8):1143-9.
- Alberici F, Smith RM, Jones RB, et al. Long-term follow-up of patients who received repeat-dose rituximab as maintenance therapy for ANCA-associated vas-culitis. Rheumatology (Oxford) 2015;54(7):1153-60.
- Ананьева Л.П., Соловьев С.К., Бекетова Т.В. и др. Анти-В-клеточная терапия при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: эффективность и переносимость у 229 больных. Научно-практическая ревматология 2014;52(5):495-506.
- 42. Бекетова Т.В., Александрова Е.Н., Новоселова Т.М. и др. Российский опыт применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) при системных васкулитах, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (предварительные результаты российского регистра НОРМА). Научно-практическая ревматология 2014;52(2):147-58. [Beke tova TV, Aleksandrova EN, Novoselova TM, et al. Russian experience with using monoclonal antibodies to B-lymphocytes (rituximab) in systemic vasculitides associated with neutrophil cytoplasmic antibodies (preliminary results of the Russian Registry NORMA). Nauchno-Prakticheskava Revmatologiya = Rheu matology Science and Practice 2014;52(2):147-58 (In Russ.)].
- 43. Maritati F, Fenoglio R, Pillebout E, et al. Brief report: rituximab for the treatment of adult-onset IgA vasculitis (Henoch-Sch önlein). Arthritis Rheumatol 2018;
- 44. Crayne CB, Eloseily E, Mannion ML, et al. Rituximab treatment for chronic steroid-dependent Henoch-Schonlein purpura: 8 cases and a review of the literature. Pediatr Rheumatol Online J 2018;16(1):71
- Roccatello D, Sciascia S, Rossi D, et al. The challenge of treating hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis in the era of anti-CD20 monoclonal antibodies and direct antiviral agents. Oncotarget 2017;8(25):41764-7
- Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. N Engl J Med 2008; 358(9):929–39.
- Sanz I, Lee FE. B cells as therapeutic targets in SLE. Nat Rev Rheumatol 2010; 6(6):326-37
- 48. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. Arthritis Rheum 2010;62(1):222–33.
- Merrill J, Buyon J, Furie R et al. Assessment of flares in lupus patients enrolled in a phase II/III study of rituximab (EXPLORER). Lupus 2011;20:709-16.
- 50. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. Arthritis Rheum 2012;64(4):1215–26.
- Isenberg DA, Merrill JT. Why, why, why de-lupus (does so badly in clinical trials) Expert Rev Clin Immunol 2016;2:95–98.
- 52. Ishaiki F, Obaid E, Almuallim A, et al. Outcomes of rituximab therapy in refractory lupus: A meta-analysis. Eur J Rheumatol 2018;5(2):118-26.

 53. Yusof MY, Shaw D, El-Sherbiny YM, et al. Predicting and managing primary and
- secondary non-response to rituximab using B-cell biomarkers in systemic lupus erythematosus, Ann Rheum Dis 2017;76(11):1829-36.
- 54. Masoud S, McAdoo SP, Bedi R, et al. Ofatumumab for B cell depletion in

- patients with systemic lupus erythematosus who are allergic to rituximab. Rheumatology (Oxford) 2018 Mar 19.
- 55. Garcia D. Erkan D. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. N Engl J Med 2018;379(13):1290
- Kumar D, Roubey RAS. Use of Rituximab in the antiphospholipid syndrome. Curr Opin Rheumatol 2010;12:40-4.
- Erkan D, Vega J, Ramon G, et al. A pilot open label phase II trial of rituximab for non-criteria manifestations of antiphospholipid syndrome. Arthritis Rheum 2013;65:464-71
- Sciascia S, Radin M, Cecchi I, et al. Long-term effect of B-cells depletion alone as rescue therapy for severe thrombocytopenia in primary antiphospholipid syndrome. Semin Arthritis Rheum 2018 Apr 11. pii: \$0049-0172(18)30097-0.
- Rodríguez-Pintó I, Cervera R, Espinosa G. Rituximab and its therapeutic potential in catastrophic antiphospolipid syndrome. Ther Adv Musculoskelet Dis 2015; 7(1):26-30.
- Yoshizaki A. Pathogenic roles of B lymphocytes in systemic sclerosis. Immunol Lett 2018;195:76-82
- Thiebaut M, Launay D, Rivière S, et al. Efficacy and safety of rituximab in systemic sclerosis: French retrospective study and literature review. Autoimmun Rev
- Mariette X, Criswell LA. Primary Sj ögren's syndrome. N Engl J Med 2018; 378(10):931-9.
- Nocturne G, Mariette X. B cells in the pathogenesis of primary Sj
- drome. Nat Rev Rheumatol 2018;14(3):133-45. Souza FB, Porfirio GJ, Andriolo BN, et al. Rituximab effectiveness and safety for reating primary Sjogren's syndrome (pSS): systematic review and meta-analysis. PLoS One 2016;11(3):e0150749.
- Fox RI, Fox CM. Sjogren syndrome: why do clinical trials fail? Rheum Dis Clin North Am 2016;42(3):519-30.
- Letaief H, Lukas C, Barnetche T, et al. Efficacy and safety of biological DMARDs modulating B cells in primary Sj ögren's syndrome: Systematic review
- and meta-analysis. Joint Bone Spine 2018;85(1):15-22.

 Verstappen GM, van Nimwegen JF, Vissink A, et al. The value of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome. Clin Immunol 2017;182:62-71.
- Dalakas MC. Inflammatory muscle diseases. N Engl J Med 2015;373(4):393-404.
 Fasano S, Gordon P, Hajji R, et al. Rituximab in the treatment of inflammatory
- myopathies: a review. Rheumatology (Oxford) 2017;56(1):26-36
- Barba T, Fort R, Cottin V, et al. Treatment of idiopathic inflammatory myositis associated interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. Autoimmun Rev 2018 Dec 17. pii: S1568-9972(18)30279-9.
- Khelkovskaya-Sergeeva AN, Antelava OA, Olunin YA, et al. Rituximab in patients with idiopathic inflammatory myopathies associated with interstitial lung disease. Ann Rheum Dis 2016;75:741-2.

 72. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. N Engl J Med 2012;366(6):
- 73. Седышев С.Х., Васильев В.И., Ковригина А.М., Насонов Е.Л. IgG4-связанное системное заболевание. Современный взглял на старые болезни. Научно-практическая ревматология 2012;50(5):64-72. [Sedyshev SK, Vasiliev VI, Kovriguina AM, Nasonov EL. IgG4-linked systemic disease. Modern oulook on old disease. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science
- and Practice 2012;50(5):64-72. (In Russ.)].
 74. Ohara H, Okazaki K, Tsubouchi H, et al. Clinical diagnostic criteria of IgG4related sclerosing cholangitis 2012. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2012;19(5):
- Brito-Zerón P. Kostov B. Bosch X. et al. Therapeutic approach to IgG4-related disease: A systematic review. Medicine (Baltimore) 2016;95(26):e4002
- Сокол Е.В., Васильев В.И. Лечение IgG4-связанного заболевания. Научно-практическая ревматология 2016;54(3):352-60 [Sokol EV, Vasilyev VI. Treatment of IgG4-related disease. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2016;54(3):352-360 (In Russ.)]. Della-Torre E, Lanzillotta M, Doglioni C. Immunology of IgG4-related disease.
- Clin Exp Immunol 2015;181(2):191-206.
- Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A, et al. Rituximab for IgG4-related
- disease: a prospective, open-label trial. Ann Rheum Dis 2015;74(6):1171–7. Croft M, Siegel RM. Beyond TNF: TNF superfamily cytokines as targets for the treatment of rheumatic diseases. Nat Rev Rheumatol 2017;13(4):217-33.
- Насонов Е.Л., Решетняк Т.М., Денисов Л.Н. и др. Белимумаб: прогресс в печении системной красной волчанки. Научно-практическая ревматология 2012;50(5):13-9.
- Samy E, Wax S, Huard B, et al. Targeting BAFF and APRIL in systemic lupus erythematosus and other antibody-associated diseases. Int Rev Immunol 2017;
- Guerreiro Castro S, Isenberg DA. Belimumab in systemic lupus erythematosus (SLE): evidence-to-date and clinical usefulness. Ther Adv Musculoskelet Dis 2017;9(3):75-85.
- Ehrenstein MR, Wing C. The BAFFling effects of rituximab in lupus: danger ahead? Nat Rev Rheumatol 2016;12:367-72.
- Kraaij T, Kamerling SWA, de Rooij ENM, et al. The NET-effect of combining rituximab with belimumab in severe systemic lupus erythematosus. J Autoimmun 2018;91:45-54.
- Aranow C, Dall'Era M, Byron M, et al., on behalf of the CALIBRATE investigators and Lupus Phase 2 trial of induction therapy with anti-CD20 (rituximab) followed by maintenance therapy with anti-BAFF (belimumab) in patients with active lupus nephritis. Ann Rheum Dis 2018;77:A690.
- Меснянкина А.А., Соловьев С.К., Александрова Е.Н. и др. Двойная терапия генно-инженерными биологическими препаратами у пациентов с системной красной волчанкой. Научно-практическая ревматология 2016;54(3):281-8 [Mesnyankina AA, Solovyev SK, Aleksandrova EN, et al. Dual therapy with biological in patients with systemic lupus erythematosus. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2016;54(3):281-288 (In Russ.)1.





- 87. Меснянкина А.А., Соловьев С.К., Асеева Е.А., Насонов Е.Л. Эффектив ность генно-инженерной биологической терапии и особенности гуморального иммунитета у больных системной красной волчанкой. Научнопрактическая ревматология 2018;56(3):302-9 [Mesnyankina AA, Solovyev SK, Aseeva EA, Nasonov EL. The efficacy of biological therapy and the features of humoral immunity in patients with systemic lupus erythematosus. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2018;56(3): 302-9 [In Russ.]].
- 88. Бекстова Т.В., Волков М.Ю., Никонорова Н.О., Новоселова Т.М. Опыт эффективного применения комбинированной анти-В-клеточной терапии ритуксимабом и белимумабом при рефрактерном гранулсматозе с поли-ангиитом (Вегенера) с тяжелым поражением легких. Научно-практическая ревматология 2017;55(1):104-9 [Beketova TV, Volkov MY, Nikonorova NO, Novoselova TM. Experience with effective combined anti-B-cell therapy with rituximab and belimumab for refractory granulomatosis with polyangiitis with severe lung damage. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2017;55(1):104-9 (In Russ.)].
- Tak PP, Thurlings RM, Rossier C, et al. Atacicept in patients with rheumatoid arth ritis: results of a multicenter, phase Ib, double-blind, placebo-controlled, dose-escalating, single- and repeated-dose study. Arthritis Rheum 2008;58:61-72.
- Pena-Rossi C, Nasonov E, Stanislav M, et al. An exploratory dose-escalating study investigating the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous atacicept in patients with systemic lupus erythematosus. Lupus 2009;18(6):547-55.
- Van Vollenhoven RF, Wax S, Li Y, Tak PP. Safety and efficacy of atacicept in combination with rituximab for reducing the signs and symptoms of rheumatoid arthritis: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. Arthritis Rheum 2015;67(11):2828-36.
- Merrill JT, Wallace DJ, Wax S, et al. Efficacy and safety of atacicept in patients with systemic lupus erythematosus: results of a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-arm, phase IIb study. Arthritis Rheum 2018;70(2):266-76.
- Hiepe F, Dörner T, Hauser AE, et al. Long-lived autoreactive plasma cells drive persistent autoimmune inflammation. Nat Rev Rheumatol 2011;7(3):170-8.
- Verbrugge SE, Scheper RJ, Lems WF, et al. Proteasome inhibitors as experimental therapeutics of autoimmune diseases. Arthritis Res Ther 2015;17:17.
- 95. Huscher D, Mittendorf T, von Hinuber U, et al. Evolution of cost structures in rheumatoid arthritis over the past decade. Ann Rheum Dis 2015;74(4):738-45.
- 96. Насонов Е.Л. Биоаналоги в ревматологии. Научно-практическая ревматология 2016;54(6):628-40 [Nasonov EL. Biosimilars in rheumatology. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2016;54(6): 628-40 (In Russ.)].
- Bridges SL Jr, White DW, Worthing AB, et al. American College of Rheu matology. The science behind biosimilars: entering a new era of biologic therapy. Arthritis Rheum 2018;70(3):334-44.
- 98. Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Усачева Ю.В. и др. Разработки отечественных оригинальных генно-инженерных биологических препаратов для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология 2017;55(2):201-10 [Nasonov EL, Mazurov VI, Usacheva YV, et al Development of the Russian original biological agents for the treatment of immunoinflammatory rheumatic diseases. Nauchno-Prakticheskaya Revmatology = Rheumatology Science and Practice 2017;55(2):201-10. (In Russ.)
- tologiya = Rheumatology Science and Practice 2017;55(2):201-10. (In Russ.)
 99. Насонов Е.Л., Зонова Е.В., Иванова О.Н. и др. Результаты сравнительного клинического исследования III фазы препаратов ритуксимаб (Ацеллбия и

- Мабтера) при ревматоидном артрите (исследование BIORA). Научно-практическая ревматология 2016:54(5):510-9.
- тическая ревматология 2016;54(5):510-9.

 100.Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Зонова Е.В. и др. Эффективность и безопасность биоаналога ритуксимаба (Ацеллбия *) при ревматоидном артрите в качестве "первого" генно-инженерного биологического препарата: результаты клинического исследования III фазы (ALTERRA). Научно-практическая ревматология 2017;55(4):351-9.
- 101.Greenwald M, Tesser J, Sewell KL. Biosimilars have arrived: rituximab. Arthritis 2018:2018:3762864

Rituximab and other anti-B-cell agents in immunemediated inflammatory rheumatic diseases

E.L. Nasonov^{1,2}, A.M. Lila¹

¹Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia, ²Sechenov Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Disorders of B cell immune tolerance play a central role in the pathogenesis of immune-mediated inflammatory rheumatic diseases. Anti-CD20 monoclonal antibodies (rituximab) and other anti-B cell medications, which induce depletion of B cells and modulate their function, are effective in the wide range of inflammatory rheumatic diseases. Further studies of anti-B cell therapy and identifying the novel targets will improve the efficacy of treatment of immune-mediated rheumatic diseases.

Key words. *Immune-mediated inflammatory rheumatic diseases, B cells, rituximab, belimumab.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: E.L. Nasonov. Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology. Kashirskoye sh., 34A, Moscow 115522, Russia. cancelar@irramn.ru

To cite: Nasonov EL, Lila AM. Rituximab and other anti-B cell medications for the treatment of immune-mediated inflammatory rheumatic diseases. Clin Pharm Ther 2019;28(1):7-17. DOI 10.32756/0869-5490-2019-1-7-17.



-

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

Подбор антиагрегантной / антикоагулянтной терапии пациентам с фибрилляцией предсердий после острого коронарного синдрома

С.В. Моисеев

Кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, клиника им. Е.М. Тареева, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва

Для корреспонденции: С.В. Моисеев. Клиника им. Е.М. Тареева, Москва, 119435, Россолимо, 11/5. clinpharm@mtu-net.ru. Фибрилляция предсердий (ФП) часто встречается у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), ассоциируется со значительным увеличением риска ишемического инсульта и других неблагоприятных исходов и является основанием для длительного лечения пероральными антикоагулянтами. Предпочтение следует отдавать прямым оральным антикоагулянтам (ПОАК), которые имеют преимущества перед антагонистами витамина К по эффективности, безопасности и удобству применения. В течение первых 12 мес после ОКС ± стентирования коронарной артерии ПОАК целесообразно применять в комбинации с одним или двумя антиагрегантами. При этом длительность тройной антитромботической терапии не должна превышать 6 мес, особенно при высоком риске геморрагических осложнений. Двойная антитромботическая терапия, например, ривароксабаном в сниженной дозе 15 мг один раз в сутки в комбинации с клопидогрелом 75 мг/сут, по эффективности не уступает тройной антитромботической терапии, но значительно реже вызывает кровотечения. Однако тактику антитромботической терапии в течение первого года после ОКС следует выбирать индивидуально с учетом риска ишемических осложнений, в частности тромбоза стента, и геморрагических осложнений. При стабильном течении коронарной болезни сердца показана монотерапия ПОАК, поэтому через 1 год после ОКС ± стентирования коронарной артерии следует отменить антиагреганты и продолжить лечение одним пероральным антикоагулянтом.

Ключевые слова. Фибрилляция предсердий, острый коронарный синдром, прямые оральные антикоагилянты.

рямые оральные антикоагулянты (ПОАК), оказывающие ингибирующее действие на факторы свертывания

крови, в том числе фактор Ха (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан*) или тромбин (дабигатран), широко применяются для профипактики ишемического инсульта системных эмболий у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП). По эффективности и безопасности, а также удобству применения они имеют преимущества перед антагонистами витамина К (варфарином и др.) и рассматриваются как препараты выбора в современных рекомендациях по лечению ФП [1]. Эффективность и безопасность ПОАК были установлены в крупных рандомизированных клинических исследованиях, в которых принимали участие десятки тысяч пациентов с неклапанной ФП (ROCKET AF, RE-LY, ARISTOTLE, ENGAGE AF и др.), в том числе страдавших сердечной недостаточностью, хронической болезнью почек, сахарным диабетом и т.д.

ФП чаше всего встречается у пациентов пожилого и старческого возраста, у которых имеются различные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, такие как артериальная гипертония, сахарный диабет и хроническая болезнь почек. Основой первичной и вторичной профилактики атеро тромботических осложнений у таких пациентов остаются антиагреганты (аспирин, клопидогрел, тикагрелор, прасугрел), однако по эффективности в профилактике тромбоэмболических осложнений у больных с ФП они уступают антикоагулянтам. В связи с этим выбор тактики ведения пациентов с ФП, сочетающейся с острым коронарным синдромом (ОКС) или хронической ишемической болезнью сердца, часто вызывает вопросы у врачей: нужно ли сочетать антиагреганты с ПОАК? обоснована ли двойная антитромбоцитарная терапия при приеме ПОАК или достаточно одного антиагреганта? в течение какого срока следует

Для цитирования: Моисеев С.В. Подбор антиагрегантной / антикоагулянтной терапии пациентам с фибрилляцией предсердий после острого коронарного синдрома. Клин фармакол тер 2019;28(1):18-25. DOI 10.32756/0869-5490-2019-1-18-25.



продолжать комбинированную терапию антитромботическими препаратами разных классов? В статье обсуждается тактика антитромботической терапии после ОКС у пациентов с $\Phi\Pi$ на основе последних рекомендаций Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации аритмологов.

ПОАК у пациентов с коронарной болезнью сердца без фибрилляции предсердий

В последние годы были проведены несколько крупных плацебо-контролируемых исследований, в которых изучалась эффективность присоединения ПОАК к терапии антиагрегантами у пациентов с ОКС, не страдающих ФП. Два исследования - APPRAISE-2 и RE-DEEM - не подтвердили пользу апиксабана и дабигатрана, соответственно, у таких пациентов [2,3], в то время как в исследовании ATLAS ACS 2-TIMI 51, в которое были включены 15 526 больных с ОКС как с подъемом, так и без подъема сегмента ST, лечение ривароксабаном в дозе 2,5 мг два раза в сутки было относительно безопасным и привело к достоверному снижению риска сердечно-сосудистых осложнений (на 16%, p=0,008), прежде всего за счет сердечно-сосудистой смертности (на 20%, р=0,04) и инфаркта миокарда (на 15%, p=0,047) [4]. На основании результатов этого исследования применение ривароксабана в низкой дозе (2,5 мг два раза в сутки) у пациентов с ОКС без ФП было одобрено в разных странах.

Еще в одном крупном контролируемом исследовании COMPASS эффективность ривароксабана изу лась у 27 395 пациентов с хронической ишемической болезнью сердца или заболеванием периферических артерий без ФП [5]. В этом исследовании сравнивали три схемы антитромботической терапии: ривароксабан 2,5 мг два раза в сутки + аспирин 100 мг один раз в сутки, только ривароксабан 5 мг два раза в сутки или только аспирин 100 мг один раз в сутки. Комби нированная терапия двумя антитромботическими препаратами по сравнению с монотерапией аспирином привела к достоверному снижению риска инсульта, сердечно-сосудистой смерти и инфаркта миокарда на 24%. Благоприятный эффект ривароксабана в комбинации с аспирином определялся в основном значительным снижением риска развития инсульта на 42% и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на 22%.

Таким образом, результаты исследований ATLAS ACS 2-TIMI 51 и COMPASS подтвердили эффективность и безопасность ривароксабана в дозе 2,5 мг два раза в сутки в комбинации с антиагрегантами в профилактике сердечно-сосудистых исходов у пациентов как с ОКС, так и хронической ишемической болезнью сердца. Необходимо подчеркнуть, что полученные данные НЕЛЬЗЯ экстраполировать на пациентов с ФП, так как в обоих исследованиях доза ривароксабана была низкой и недостаточной для профилактики системных эмболий (при ФП зарегистрированная доза ривароксабана составляет 20 мг один раз в сутки или 15 мг один раз в сутки при низком клиренсе креатинина). Если ОКС

сочетается с $\Phi\Pi$, то именно аритмия диктует выбор антитромботической терапии, обязательно включающей в себя антикоагулянт, и его дозу.

Эпидемиология фибрилляции предсердий при остром коронарном синдроме

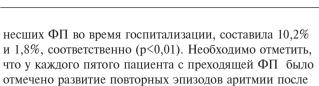
Основным фактором риска развития как сердечнососудистых заболеваний в целом, включая ОКС, так и ФП является пожилой возраст, поэтому неудивительно, что они часто сочетаются друг с другом. Например, в российском регистре РЕКОРД-3 эта аритмия была выявлена у 227 (12,3%) из 2248 пациентов с ОКС [6]. В целом ФП встречается у 6-21% больных с ОКС и ассоциируется со значительным ухудшением прогноза, в том числе увеличением риска ишемического инсульта, госпитальной летальности и смертности в отдаленном периоде [7]. В недавно опубликованном исследовании частота ФП более чем у 8700 пациентов с ОКС составила 12,4% [8]. Наличие ФП сопровождалось двукратным увеличением риска смерти во время госпитализации (10,2% против 4,4% у пациентов без ФП; р<0,01) и развития инсульта в течение около 4 лет после выписки (7,8% и 3,3%, соответственно; p < 0,01). Сходные данные были получены в исследовании GUSTO-I, в котором более чем у 40000 больных острым инфарктом миокарда частота инсульта во время госпитализации составила 3,1% при наличии ФП и 1,3% при ее отсутствии (p<0,0001) [9]. В исследовании OPTIMAAL риск инсульта в течение первых 30 дней после инфаркта миокарда у больных с впервые выявленной ФП был повышен в 14,6 раза (р<0,001), а после выписки из стационара — в 2,8 раза (p < 0,001) [10].

ФП может как предшествовать развитию ОКС, так и осложнить его течение. G. Batra и соавт. сопоставили прогностическое значение впервые развившейся ФП, в том числе преходящей, и ФП, имевшейся до госпитализации, более чем у 155 000 пациентов с острым инфарктом миокарда, включенных в шведские регистры [11]. ФП была выявлена у 24 023 (15,5%) больных. Частота сердечно-сосудистых исходов (смерть от любых причин, инфаркт миокарда или ишемический инсульт) в течение 90 дней после госпитализации у пациентов с любым типом ФП или синусовым ритмом составила 90,9 и 45,2 на 100 пациенто-лет, соответственно (скорректированное отношение рисков 1,28; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,19-1,37), и существенно не отличалась у больных с разными вариантами аритмии. В наибольшей степени увеличился риск ишемического инсульта (2,29, 95% ДИ 1,92-2,74). Увеличение риска сердечно-сосудистых исходов, ассоциированное с ФП, было сопоставимым у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и без подъема сегмента ST.

С. Siu и соавт. оценивали клинические исходы преходящей ФП, которая наблюдалась во время госпитализации у 59 (13,7%) из 431 пациента с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, не сопровождавшимся нарушением функции сердца [12]. В течение 1 года частота инсульта у больных, перенесших и не пере-



выписки из стационара.



По данным мета-анализа 14 исследований более чем у 292 000 пациентов с ОКС, впервые развившаяся ФП ассоциировалась с достоверным увеличением риска ишемического инсульта (относительный риск 2,84, 95% ДИ 1,91-4,23), особенно у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (4,01, 95% ДИ 2,61-6,18) [13]. Сходное увеличение риска развития ишемического инсульта было выявлено у больных с преходящей ФП, впервые развившейся на фоне ОКС (3,05, 95% ДИ 1,63-5,70). Связь между впервые развившейся ФП и ишемическим инсультом была подтверждена при анализе чувствительности, который проводился с поправкой на известные факторы риска, входящие в шкалу CHA₂DS₂-VASc (2,32, 95% ДИ 1,53-3,52).

Таким образом, в случае развития $\Phi\Pi$ в острую фазу инфаркта миокарда (de novo) необходимо обсуждать целесообразность назначения пероральных антикоагулянтов [14]. Как и в других случаях, решение следует принимать на основании величины индекса CHA $_2$ DS $_2$ -VASc. Восстановление синусового ритма перед выпиской не должно служить основанием для отказа от антикоагуляции, учитывая повышенный риск развития рецидивов $\Phi\Pi$ и ишемического инсульта у таких пациентов.

Показания к лечению ПОАК у пациентов с ОКС и фибрилляцией предсердий

В современных рекомендациях по ведению пациентов с неклапанной ФП необходимость в антикоагуляции предлагается определять на основании индекса СНА, DS, -VASc, величина которого зависит от возраста, пола и наличия других факторов риска ишемического инсульта и системных тромбоэмболий, в том числе инсульта в анамнезе, артериальной гипертонии, сердечной недостаточности, сахарного диабета и др. Пос тоянная антикоагулянтная терапия обоснована, если величина индекса составляет по крайней мере 2 балла у мужчин и 3 балла у женщин (так как женский пол сам по себе относят к факторам риска развития инсульта), хотя антикоагуляция возможна и при наличии только одного фактора риска тромбоэмболических осложнений [1,15]. При этом не следует учитывать форму ФП (пароксизмальная, персистирующая или постоянная), выраженность симптомов или частоту приступов аритмии [16].

Одним из компонентов индекса CHA ₂DS₂-VASc является поражение сосудов (1 балл), которое включает в себя ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда, заболевание периферических артерий или бляшку в аорте. Таким образом, значение индекса CHA ₂DS₂-VASc у мужчины или женщины с ОКС составляет по крайней мере 1 или 2, соответственно. Однако у большинства пациентов с ОКС имеются дополнительные

факторы риска ишемического инсульта, поэтому индекс СНА $_2$ DS $_2$ -VASC, как правило, превышает 1-2. Например, в российском регистре РЕКОРД-3 (n=2248) средний возраст пациентов с ОКС составил 64,1 \pm 11,9 лет, доля пациентов старше 75 лет - 22,9%, частота хронической сердечной недостаточности - 48,0%, са - хар ного диабета - 18,3%, инсульта/транзиторной ише - мической атаки в анамнезе - 6,5% [6]. Соответственно, в случае развития ФП антикоагуляция необходима подавляющему большинству (если не всем) пациентам с ОКС.

Применение ПОАК у пациентов с ОКС и фибрилляцией предсердий

Двойная антитромбоцитарная терапия (аспирином в комбинации с клопидогрелом или тикагрелором) необходима для профилактики тромботических осложнений, в частности тромбоза стента, после ОКС и/или стентирования коронарных артерий, однако она недостаточно эффективна в профилактике ишемического инсульта и системных эмболий у пациентов с ФП. В то же время применение одних антикоагулянтов для снижения риска атеротромботических осложнений считают нецелесообразным, особенно в острой ситуации, что определяет необходимость в комбинированной терапии антиагрегантами и ПОАК. Одновременное лечение двумя или тремя антитромботическими препаратами неизбежно приводит к увеличению риска кровотечений, поэтому в клинической практике длительность комбинированной терапии, особенно тройной, следует по возможности ограничивать, чтобы обеспечить необходимый баланс между эффективностью и безопасностью лечения.

Тактика антитромботической терапии у пациентов с ОКС и ФП была недавно рассмотрена в практическом руководстве Европейской ассоциации аритмологов [17]. Авторы выделили три возможных сценария: (1) ОКС у пациента с ФП, получающего антикоагулянты; (2) ФП у пациента, перенесшего ОКС менее 1 года назад; (3) ФП у пациента, перенесшего ОКС более 1 года назад.

OKC у пациента с $\Phi\Pi$, получающего антикоагулянты. При поступлении всем пациентам с ОКС назначают аспирин в дозе 75-100 мг/сут (лечение начинают с нагрузочной дозы 150-300 мг) в сочетании с блокатором Р2У₁₂ рецепторов, в то время как ПОАК на время отменяют, если планируется чрескожное вмешательство на коронарных артериях (ЧКВ) или тромболизис [17]. Тактика антитромботической терапии в зависимости от стратегии лечения ОКС изображена на рис. 1. Прием ПОАК следует возобновить после стабилизации состояния пациентов (т.е. при отсутствии рецидивирующей ишемии миокарда и необходимости в инвазивных вмешательствах) и прекращения парентерального введения антикоагулянтов. Тип (два или три антитромботических препарата) и длительность дальнейшей антитромботической терапии подбирают индивидуально с учетом риска атеротромботических осложнений и кровотечений. К факторам риска ишемических осложнений, свя-



-

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

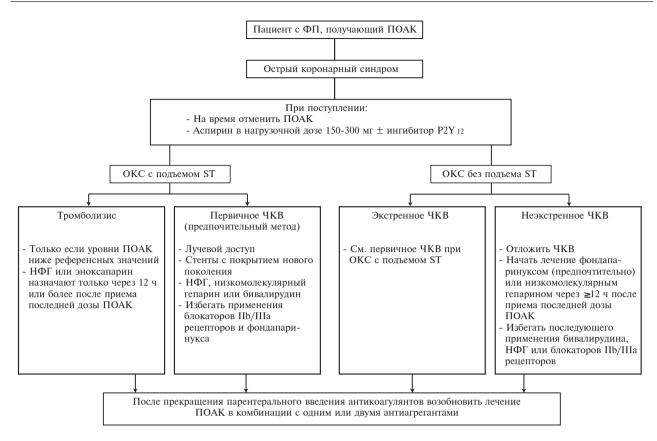


Рис. 1. Тактика ведения пациентов с ОКС и ФП, получающих ПОАК

занных со стентированием, относят тромбоз стента в анамнезе на фоне адекватной антитромбоцитарной терапии, стентирование последней проходимой коронарной артерии, диффузное многососудистое поражение, особенно у больных сахарным диабетом, хроническую болезнь почек, имплантацию трех стентов, восстановление проходимости по крайней мере трех стенозов, имплантацию двух стентов в области бифуркации, общую длину стента более 60 мм, вмешательство при хронической полной окклюзии коронарной артерии [18].

В рекомендациях Европейского общества кардиологов пациентам с ОКС и ФП, перенесшим стентирование коронарной артерии, предлагается проводить тройную антитромботическую терапию пероральным антикоагулянтом, аспирином и клопидогрелом в течение от 1 до 6 мес с последующим переходом на лечение двумя препаратами – пероральным антикоагулянтом и антиагрегантом [1]. Длительность тройной антитромботической терапии следует сводить к минимуму, особенно при высокой угрозе кровотечения. Через 12 мес целесообразно отменить антиагрегант и продолжить лечение только пероральным антикоагулянтом. Если стентирование не проводилось, то в течение первых 12 мес проводят двойную антитромботическую терапию пероральным антикоагулянтом и антигрегантом (аспирином или клопидогрелом), а затем продолжают только антикоагулянтную терапию [1]. В рамках тройной антитромботической терапии следует избегать применения тикагрелора или прасугрела за исключением тех случаев, когда имеются четкие показания к их применению (например, тромбоз стента на фоне приема аспирина и клопидогрела). Возможность применения тикагрелора или прасугрела для двойной антитромботической терапии, т.е. в комбинации с антикоагулянтом, в рекомендациях Европейского общества кардиологов обсуждается. Тем не менее, в рекомендациях Евро пейской ассоциации аритмологов указано, что тикагрелор можно применять в комбинации с ПОАК для двойной антитромботической терапии в определенных клинических ситуациях, например, у пациентов с высоким риском атеротромботических осложнений или тромбозом стента [17]. Всем пациентам рекомендуется назначать ингибиторы протонной помпы.

Доводом в пользу более широкого применения двойной антитромботической терапии после стентирования коронарной артерии у пациентов с ОКС служат недавно опубликованные результаты исследований PIONEER AF-PCI and RE-DUAL PCI [19]. В исследование PIONEER AF-PCI были включены 2124 больных с неклапанной ФП, которым было выполнено стентирование коронарной артерии [20]. Примерно в половине случае показанием к вмешательству был ОКС. Пациенты были рандомизированы на три группы и получали ривароксабан в дозе 15 мг один раз в день (сниженная доза по сравнению со стандартной дозой 20 мг) + ингибитор



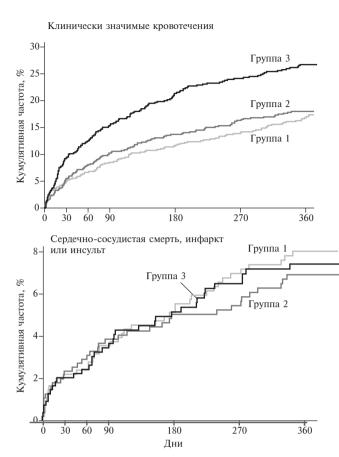


Рис. 2. Частота клинически значимых кровотечений и сердечно-сосудистых исходов в исследовании PIONEER AF-PCI. Группа 1 - ривароксабан 15 мг один раз в сутки + ингибитор Р2У₁₂ в течение 12 мес; группа 2 - ривароксабан 2,5 мг два раза в сутки + двойная антитромбоцитарная терапия; группа 3 - антагонист витамина К + двойная антитромбоцитарная терапия

Р2У₁₂ (преимущественно клопидогрел) в течение 12 мес, ривароксабан в дозе 2,5 мг два раза в день (эта доза зарегистрирована у больных с острым коронарным синдромом без ФП) + два антитромбоцитарных препарата или стандартную терапию антагонистом витамина К и двумя антитромбоцитарными препаратами. Лечение ривароксабаном в сочетании с одним или двумя антитромбоцитарными препаратами сопровождалось достоверным снижением риска развития клинически значимых кровотечением на 41% и 37%, соответственно, по сравнению со стандартной терапией. Суммарная частота смерти от сердечно-сосудистых причин, нефатального инфаркта миокарда и инсульта была сопоставимой в трех группах, как и частота тромбоза стента (рис. 2). Таким образом, применение ривароксабана в дозе 15 мг один раз в день (у пациентов с нарушенной функцией почек дозу снижали до 10 мг один раз в сутки) в сочетании с кло пидогрелом по эффективности в профилактике неблагоприятных исходов не уступало тройной антитромботической терапии у пациентов с ФП, перенесших стентирование коронарной артерии,

но имело значительное преимущество по безопасности.

Сходные данные были получены в исследовании RE-DUAL PCI, в котором у 2725 больных с ФП, перенесших чрескожное вмешательство на коронарных артериях, сравнивали дабигатран в дозах 110 или 150 мг два раза в день с комбинации с ингибитором Р2У, (клопидогрелом или тикагрелором) и тройную антитромботическую терапию [21]. В течение в среднем 14 мес частота больших и клинически значимых небольших кровотечений была самой низкой при применении дабигатрана в дозе 110 мг два раза в день в сочетании с одним ингибитором Р2У12. При этом суммарная частота тромбоэмболических осложнений (инфаркт миокарда, инсульт или системная эмболия), смерти или незапланированной реваскуляризации достоверно не отличалась у больных, получавших двойную или тройную антитромботическую терапию. В рекомендациях ESC -2018 года указано, что в комбинации с аспирином или клопидогрелем дабигатран может использоваться в дозе 150 мг два раза в день, а не 110 мг два раза в день, так как в исследовании RE-DUAL PCI была отмечена тенденция к увеличению риска тромбоэмболических событий (инфаркт миокарда, тромбоз стента, тромбоэмболические осложнения или смерть) на фоне двойной терапии дабигатраном в дозе 110 мг два раза в день [18]. В настоящее время проводятся исследования AUGUSTUS и ENTRUST-PCI, в которых изучаются два других ПОАК – апиксабан и эдоксабан* – у пациентов с ФП, перенесших чрескожное вмешательство на коронарных артериях.

Во всех рекомендациях отмечается, что через 12 месяцев у большинства пациентов, перенесших ОКС ± стентирование коронарных артерий, следует прекратить прием антиагрегантов и продолжать лечение только ПОАК, так как при стабильном течении коронарной болезни сердца комбинированная антитромботическая терапия не приводит к улучшению исходов, но сопровождается повышенным риском кровотечений. G. Patti и соавт, на основании регистров PREFER in AF и PRE-FER in AF PROLONGATON сопоставили результаты монотерапии антикоагулянтом и комбинированной терапии антикоагулянтом и антиагрегантом у 1058 пациентов с ФП, перенесших ОКС или стентирование коронарной артерии более 1 года назад [22]. Через 1 год частота комбинированной конечной точки, включавшей в себя ОКС и большое кровотечение, была значительно выше у пациентов, получавших антикоагулянт в комбинации с антитромбоцитарными препаратами (7,9 и 4,2 на 100 пациентов в год, соответственно; скорректированно отношение рисков 1,84, 95% ДИ 1,01-3,37, р=0,048). Выявленная разница была связана с увеличением частоты больших кровотечений (отношение рисков 2,28, 95% ДИ 1,00-5,19). Необходимо отметить, что если пациент получал двойную антитромботическую терапию ривароксабаном в сниженной дозе 15 мг один раз в сутки (или 10 мг при наличии хронической болезни почек) в комбинации с клопидогрелом, то после отмены последнего дозу ПОАК следует увеличить до





ТАБЛИЦА 1. Рекомендуемая длительность антитромбоцитарной терапии у пациентов, нуждающихся в приеме пероральных антикоагулянтов

Рекомендации	Класс	Уровень доказательств
Перед имплантацией стента в коронарную артерию рекомендуется применение аспирина и клопидогрела	I	С
После имплантации стента в коронарную артерию рекомендуется тройная терапия аспирином, клопидогрелом и пероральным антикоагулянтом в течение 1 мес, независимо от типа стента	IIa	В
Тройная терапия аспирином, клопидогрелом и пероральным антикоалянтом в течение более 1 мес и до 6 мес обоснована у пациентов с высоким риском ишемических осложнений, который перевешивает риск кровотечений	IIa	В
Двойная терапия клопидогрелом 75 мг/сут и пероральным антикоагулянтом может быть альтернативой тройной антитромботической терапии, если риск кровотечений перевешивает риск ишемических осложнений	IIa	A
У пациентов, получающих пероральные антикоагулянты, антитромбоцитарные препараты могут быть отменены через 12 мес	IIa	В
При лечении антагонистом витамина K в комбинации с аспирином и/или клопидогрелом MHO следует поддерживать на нижней границе рекомендуемого диапазона	IIa	В
ПОАК в комбинации с аспирином и/или клопидогрелом следует применять в самой низкой дозе, зарегистрированной для профилактики инсульта	IIa	С
Ривароксабан в комбинации с аспирином и/или клопидогрелом можно назначать в дозе 15 мг один раз в день (вместо 20 мг один раз в день)	IIb	В
Применение тикагрелора или прасугрела не рекомендуется в рамках тройной антитромботической терапии с аспирином и пероральным антикоагулянтом	III	С

стандартной дозы 20 мг один раз в сутки или 15 мг у пациентов с клиренсом креатинина 15-49 мл/мин.

Последние рекомендации Европейского общества кардиологов по длительности антиагрегантной терапии у пациентов, нуждающихся в лечении пероральными антикоагулянтами, приведены в табл. 1 [18].

 $\Phi\Pi$ у пациента, перенесшего ОКС менее 1 года назад. У пациентов с ОКС, не нуждающихся в приеме перорального антикоагулянта, двойную антитромбоцитарную терапию рекомендуется продолжать в течение 1 года или более длительно при высокой угрозе ишемических осложнений. Однако у пациентов с высоким риском кровотечений длительность двойной антитромбоцитарной терапии может быть сокращена до 3-6 мес. Если в течение первого года после ОКС \pm стентирования коронарной артерии развивается $\Phi\Pi$, то пациенту следует назначить ПОАК. Необходимость в продолжении антитромбоцитарной терапии оценивают индивидуально с учетом срока, прошедшего после коронарного события, риска ишемических осложнений и кровотечений [17].

 $\Phi\Pi$ у пациента, перенесшего ОКС более 1 года назад. Как указано выше, у пациентов с $\Phi\Pi$ и стабильным течением коронарной болезни сердца обоснована монотерапия пероральным антикоагулянтом. Соответ ственно, в случае развития $\Phi\Pi$ у пациента, перенесшего ОКС \pm стентирование коронарной артерии более одного года назад, следует отменить антиагрегант и назначить Π OAK или продолжить монотерапию Π OAK.

Заключение

У больных с ОКС даже преходящая ФП в остром периоде приводит к значительному увеличению риска ишемического инсульта как во время госпитализации, так и в отдаленном периоде. У большинства пациентов

с ОКС помимо коронарного события имеются и другие факторы риска ишемического инсульта, входящие в шкалу CHA₂DS₂-VASc, которые обосновывают длительную терапию антикоагулянтами. В течение первых 12 мес после ОКС ± стентирования коронарной артерии ПОАК целесообразно применять в комбинации с одним или двумя антиагрегантами. При этом длительность тройной антитромботической терапии не должна превышать 6 мес, особенно при высоком риске геморрагических осложнений. У большинства пациентов ее длительность может быть сокращена до 1 мес. Резуль таты клинических исследований свидетельствуют о том, что двойная антитромботическая терапия, например, ривароксабаном в сниженной дозе 15 мг один раз в сутки в комбинации с клопидогрелом 75 мг/сут, по эффективности не уступает тройной антитромботической терапии, но значительно реже вызывает кровотечения. Возможный алгоритм антитромботической терапии после ОКС у пациентов с ФП изображен на рис. 3. Следует отметить, что тактику антитромботической терапии в течение первого года после ОКС следует выбирать индивидуально с учетом риска ишемических осложнений, в частности тромбоза стента, и геморрагических осложнений.

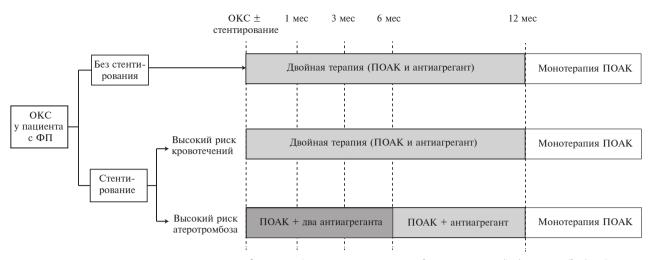
*Эдоксабан не зарегистрирован на территории РФ.

Конфликт интересов: публикация подготовлена при поддержке компании Байер. PP-XAR-RU-0057-1

- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J 2016;37:2893—962.
- Hess CN, James S, Lopes RD, et al. Apixaban plus mono versus dual antiplatelet therapy in acute coronary syndromes. Insights from the APPRAISE-2 trial. J Amer Coll Cardiol 2015:66:777-87.
- Oldgren J, Budaj A, Granger C, et al. for the RE-DEEM investigators. Dabigatran vs placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. Eur Heart J 2011;32:2781-9.







Факторы, обосновывающие сокращение длительности тройной терапии (до 1 мес): высокий (некорригируемый) риск кровотечений, низкий риск атеротромботических осложнений

Факторы, обосновывающие увеличение длительности тройной терапии (до 6 мес): стенты с покрытием первого поколения, высокий риск атеротромботических осложнений и низкий риск кровотечений

Рис. 3. Алгоритм антитромботической терапии после ОКС у пациентов с ФП

- Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al for the ATLAS ACS 2-TIMI 51 investigators. Rivaroxaban in patients with resent acute coronary syndrome. N Engl J Med 2012;366-92.
- Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease; COMPASS Investigators. N Engl J Med 2017; 377(14):1319-30
- Эрлих А.Д. от имени участников регистра РЕКОРД-3. 12-месячные исходы у пациентов с острым коронарным синдромом, включенных в российский регистр РЕКОРД-3. Российский кардиологический журнал 2018;3(155): 23-30. [Erlikh AD. Twelve months outcomes in patients with acute coronary syndrome in the national registry RECORD-3. Russ J Cardiol 2018;3(155):23-30 (In Russ.)].
- Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. Eur Heart J 2009;30(9):1038–45.
- Cordero A, Rodriguez-Manero M, Garcia-Acuna JM, et al. Incidence and predictors of stroke in patients discharged with the diagnosis of acute coronary syndrome. Int J Cardiol 2018 Nov 1. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.10.082. [Epub ahead of print].
- Crenshaw BS, Ward SR, Granger CB, et al. Atrial fibrillation in the setting of acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries. J Am Coll Cardiol 1997;30:406–13.
- Lehto M, Snapinn S, Dickstein K, et al. Prognostic risk of atrial fibrillation in acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction: the OPTIMAAL experience. Eur Heart J 2005;26:350–6.
 Batra G, Svennblad B, Held C, Jernberg T, Johanson P, Wallentin L, Oldgren J.
- Batra G, Svennblad B, Held C, Jernberg T, Johanson P, Wallentin L, Oldgren J. All types of atrial fibrillation in the setting of myocardia infarction are associated with impaired outcome. Heart 2016;102(12):926-33.
 Siu CW, Jim MH, Ho HH, et al. Transient atrial fibrillation complicating acute
- Siu CW, Jim MH, Ho HH, et al. Transient atrial fibrillation complicating acute inferior myocardial infarction: implications for future risk of ischemic stroke. Chest 2007;132(1):44–9.
- Luo J, Li H, Qin X, et al. Increased risk of ischemic stroke associated with newonset atrial fibrillation complicating acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol 2018;265:125-31.
- 14. The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). 2017 ESC Guidelines for themanagement of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Europ Heart J 2018;39:119–77.
- Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П. и др. Национальные рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий. 2012. [Sulimov VA, Golitsyn SP, Panchenko EP, et al. National Guidelines for diagnosis and treatment of atrial fibrillation, 2012 (In Russ.)].
- 16. Моисеев С.В. Практические аспекты применения новых пероральных антикоагулянтов для профилактики ишемического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий. Клин фармакол тер 2018;27(4):5-11. [Moiseev SV. New oral anticoagulants for prevention of ischemic stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: practical issues. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2018;27(4):5-11 (In Russ.)].
- Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoa-

- gulants in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J 2018;39(16):1330-93. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual anti-
- 18. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: the Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J 2018;39:123–260.
- Duerschmied D, Brachmann J, Darius H, et al. Antithrombotic therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: should we change our practice after the PIONEER AF-PCI and RE-DUAL PCI trials? Clin Res Cardiol 2018;107(7):533-8.
- Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. N Engl J Med 2016;375(25):2423-34.
- 21. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual antithrombotic therapy with dabi-
- gatran after PCI in atrial fibrillation. N Engl J Med 2017;377(16):1513-24.

 22. Patti G, Pecen L, Lucerna M, et al. Outcomes of anticoagulated patients with atrial fibrillation treated with or without antiplatelet therapy A pooled analysis from the PREFER in AF and PREFER in AF PROLONGATON registries. Int J Cardiol 2018;70:160-6

Choice of antiplatelet/anticoagulation treatment after acute coronary syndrome in patients with atrial fibrillation

S.V. Moiseev

Tareev Clinic of Internal Diseases,

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Atrial fibrillation that frequently occurs in patients with acute coronary syndrome significantly increases the risk of ischemic stroke and other outcomes and requires long-term anticoagulation. Novel oral anticoagulants (NOAC) are preferred treatment option given their advantages in efficacy, safety and convenience of use over vitamin K antagonists. Within the first 12 months after acute coronary syndome ± coronary stenting, NOAC should be given in combination with one or two antiplatelet agents. The duration of triple antithrombotic therapy should not exceed 6 months, particularly in patients with a high risk of bleedings. Dual antithrombotic treatment with rivaroxaban in reduced dose of 15 mg once daily and





clopidogrel 75 mg daily is as effective as triple antithrombotic therapy but is associated with a lower risk of bleedings. However, antithrombotic treatment within the first year after acute coronary syndome should be carefully chosen on case by case basis, taking into account the risk of ischemic events, particularly stent thrombosis, and bleedings. Patients with stable coronary artery disease should be treated only with NOAC. Therefore, at 12 months after acute coronary syndrome \pm coronary stenting, patients can discontinue antipla telets and should be switched to monotherapy with NOAC.

Key words. Atrial fibrillation, acute coronary syndrome, novel oral anticoagulants.

Conflict of interest: published with support of Bayer.
Correspondence to: S.V. Moiseev. Tareev Clinic of Internal Diseases, Rossolimo, 11/5, Moscow 119435, Russia.

To cite: Moiseev SV. Choice of antiplatelet/anticoagulation treatment after acute coronary syndrome in patients with atrial fibrillation. Clin Pharmacol Ther 2019;28(1):18-25. DOI 10.32756/0869-5490-2019-1-18-25.





Хронический гепатит дельта: современное состояние проблемы и перспективы лечения

Д.Т. Абдурахманов¹, К.И. Есмембетов², Е.Н. Никулкина¹, Т.П. Розина^{1,3}, Е.Л. Танащук¹, Э.З. Бурневич¹, В.В. Карпов¹, А.Л. Филатова^{1,3}, Э.К. Ибрагимов¹, М.В. Северов¹

'Первый МГМУ им. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва ²Национальный научный центр онкологии и трансплантологии, Астана, Казахстан ³МГУ им. Ломоносова, Москва, РФ

Для корреспонденции: Д.Т. Абдурахманов. Клиника им. Е.М. Таре ева, Москва, 119435, Россолимо, 11/5. abdjamal@mail.ru. Вирус гепатита дельта (HDV) представляет собой вирус-сателлит, которым инфицированы около 5% больных хроническим гепатитом В. Считается, что в мире имеется около 15-20 млн больных хроническим гепатитом D, который представляет собой одно из самых тяжелых заболеваний печени с высоким риском развития цирроза и рака печени. Пегилированный интерферон- α остается единственным препаратом, одобренным для лечения хронического гепатита D, хотя он характеризуется низкой эффективностью и высокой частотой нежелательных явлений. Изучение основных механизмов репликации HDV привело к созданию новых классов препаратов, блокирующих вход вируса в клетку и сборку его вириона. В настоящее время эти препараты изучаются в исследованиях II и III фазы.

Ключевые слова. Вирус гепатита D, хронический гепатит, лечение.

В 1977 г. М. Rizzetto и соавт. описали новый антиген, случайно обнаруженный методом прямой иммунофлюоресценции в ядрах гепатоцитов HBsAg (+) больных. Антитела к названному впоследствии "дельта-антигеном" белку определялись в ткани печени больных активным хроническим гепатитом/циррозом печени и отсутствовали при остром гепатите В и неактивном носительстве HBsAg [1]. В дальнейшем было установлено, что этот белок является структурным компонентом нового вируса, получившего название вируса гепатита D (HDV).

Хроническая HDV-инфекция представляет собой одно из самых тяжелых и быстропрогрессирующих заболеваний печени с высоким риском развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Несмотря на большое количество исследований, посвященных этой инфекции, ряд вопросов, в первую очередь патогенез, особенности естественного течения и эффективные методы лечения HDV-инфекции, остаются от крытыми.

Строение и свойства вируса

HDV представляет собой сферическую частицу диаметром от 28 до 39 мм, покрытую поверхностным антигеном HBV (рис. 1), внутри которой находится нуклеокапсид диаметром 19 нм, содержащий РНК вируса [2]. Нуклеокапсид состоит из 60 молекул дельта-антигена, который представлен двумя формами: длинной [L] (214 аминокислот), размером 27 кДа, и короткой [S] (195 аминокислот), размером 24 кДа. Длинный антиген образуется путем присоединения дополнительных 19-20 аминокислот на уровне нуклеотида 1012 малого антигена [3]. Ген, кодирующий HDAg, был успешно клонирован с помощью обратной транскриптазы и полимеразной цепной реакции [4]. HDV-S антиген необходим для репликации вируса, в то время как HDV-L антиген, наоборот, обладает способностью подавлять репликацию, но играет ключевую роль в механизмах сборки и секреции вирусной частицы.

Геном РНК вируса представлен комплементарной одноцепочечной циркулярной нитью длиной в 1679 нуклеотидных оснований и является наименьшим из РНК-вирусов, поражающих человека. В геноме HDV имеется 6 открытых рамок считывания, из которых только одна рамка, участвующая в транскрипции, находится на позитивной

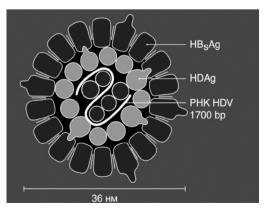


Рис. 1. Строение HDV

Для цитирования: Абдурахманов Д.Т., Есмембетов К.И., Никулкина Е.Н. и др. Хронический гепатит дельта: современное состояние проблемы и перспективы лечения. Клин фармакол тер 2019;28(1):26-34. DOI 10.32756/0869-5490-2019-1-26-34.

-

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

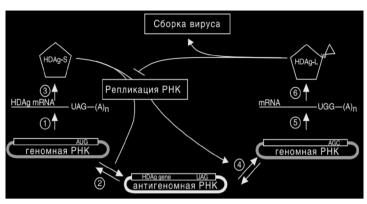


Рис. 2. Репликация HDV. 1 и 5 — синтез иРНК, кодирующих HDV-S и HDV-Lантигены вируса; 2 и 4 — синтез антигеномной РНК на основе геномной РНК и обратно; 3 — синтез HDV-S антигена, который способствует репликации вируса; 6 — синтез HDV-L антигена, который подавляет репликацию вируса и способствует сборке и секреции вируса.

стороне нити генома HDV RNA [5]. Ме хапизм репликации PHK вируса в своем роде уникальный и происходит путем так называемого симметричного двойного повторяющегося цикла (рис. 2). В процессе репликации в клетке присутствуют три формы вирусной PHK: геномная PHK (отрицательной полярности), антигеномная PHK (положительной полярности) и информационная PHK, наименьшая по размеру (примерно 900 нуклеотидов), которая содержит открытую рамку считывания для синтеза антигенов вируса. Репликация HDV автономна от HBV, но, будучи вирусом-сателлитом, HDV использует HBsAg для сборки вириона, секреции из гепатоцита и инфицирования других гепатоцитов.

Одним из важных направлений исследований генома HDV является изучение его стабильности. Эти исследования позволили выявить изменения состава PHK вируса в течение болезни у одного и того же пациента, которые могут быть одной из причин спонтанной реактивации хронического гепатита дельта. В исследовании китайских ученых было установлено, что более выраженные мутации обнаруживались при тяжелых обострениях [6]. Подобные исследования, возможно, помогут в будущем пролить свет на закономерности спонтанной реактивации HDV и своевременно реагировать на них, предотвращая реактивацию инфекции.

Эпидемиология

HDV распространен повсеместно. Считается, что около 5% больных хроническим гепатитом В инфицированы HDV (15-20 млн) [7]. Несмотря на одинаковые механизмы инфицирования и статус HDV как сателлитного вируса, реализующего свой потенциал только в присутствии HBsAg, зоны наибольшего распространения дельта-инфекции не повторяют в точности таковые HBV-инфекции. HDV высоко эндемичен в странах Средиземноморья, на Ближнем Востоке, в Центральной Африке, Центральной Азии и в северных частях Южной Америки. В США, Канаде и в странах Северной Европы (Дании, Швеции, Норвегии) значи-

тельное распространение HDV-инфекции отмечено в группах повышенного риска, в первую очередь у наркоманов. В настоящее время в мире выделяют регионы с низкой (0-5%), умеренной (6-20%), высокой (21-59%) и очень высокой (более 60%) частотой обнаружения маркеров HDV у лиц, инфицированных HBV (рис. 3).

Больные с гемофилией и другими состояниями, нуждающиеся в регулярных трансфузиях, составляли основную группу инфицированных в 80-х годах, однако со временем их доля постепенно уменьшается, что, по-видимому, связано с введением массовой вакцинации населения против HBV и рутинного скрининга продуктов крови на HBsAg.

За последние два десятилетия прошлого века отмечено значительное снижение распространенности HDV-инфекции, в первую очередь в

странах Западной Европы, Юго-Восточной Азии и Турции. По данным итальянского многоцентрового исследования, распространенность HDV среди носителей HBsAg в 1997 г. равнялась 8,3% (69 из 834), что значительно ниже показателей 1992 и 1987 гг. (14% и 23%, соответственно). В период с 1987 г. по 1997 г. распространенность гепатита дельта в Италии снижалась на 1,5% ежегодно, в связи с чем авторы пришли к выводу, что в течение ближайших нескольких лет удастся установить полный контроль над распространением вируса гепатита дельта в итальянской популяции [9]. Аналогичную картину демонстрировали наблюдения и из других европейских стран, что позволило в конце 90-х годов рассматривать гепатит дельта как исчезающее заболевание, но в новых эпидемиологических исследованиях отмечено изменение ситуации в течение последнего десятилетия. В Италии частота обнаружения маркеров HDV среди носителей HBsAg после длительного периода снижения (с 24.6% в 1978-1981 гг. до 8.3% в 1997 г.) в настоящее время остается достаточно высокой — 8.1% в 2007 г. [10]. В Германии, где в 90-е годы наблюдалось снижение распространенности гепатита дельта с 18,6% до 6,8%, с 1999 г. она сохраняется на стабильно высоком уровне (8-14%) [11].

Причиной вновь возросшей распространенности

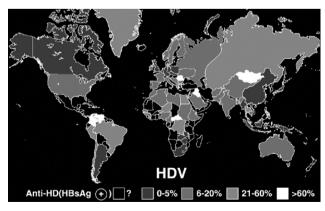


Рис. 3. Распространение HDV в мире [8]



HDV-инфекции, скорее всего, является миграция населения из неблагополучных и эндемичных по гепатиту дельта регионов, что подтверждается высоким уровнем носительства HDV среди некоренного населения. К примеру, распространенность HDV-инфекции в Швей царии составляет 5,9%, а среди мигрантов достигает 38,0% [12].

Одной из причин сохраняющейся распространенности HDV-инфекции наряду с миграцией населения можно назвать снижение настороженности врачей. При проверке лабораторий муниципальных клиник Лондона выяснилось, что в течение последних нескольких лет рутинное тестирование носителей HBsAg на маркеры HDV проводилось не во всех случаях [13]. Аналогичные данные были получены в Чехии, Италии, Франции и Германии [14,15]. В исследовании, проведенном в клинике им. Е.М.Тареева, у 16 (31%) из 64 больных диагноз "хронический гепатит D" был впервые установлен спустя длительное время (до 10 лет), хотя эти больные наблюдались в других лечебных учреждениях с диагнозом хронического гепатита В; при этом им ни разу не проводили исследование сыворотки на маркеры дельтаинфекции [16]. Это еще раз подчеркивает необходимость обязательного тестирования всех больных с HBsAg на HDV, особенно при высокой активности воспаления и наличии цирроза печени.

В России оценка частоты выявления маркеров HDV среди носителей HBsAg проводилась в нескольких регионах. В европейской части России антитела к HDV определялись у 1,3-5,5% HBsAg (+) лиц [17]. Энде мич ным по HDV-инфекции регионом признана Рес пуб лика Саха (Якутия), где доля хронического гепатита дельта в этиологической структуре хронических вирусных гепатитов составила 24,5%, в отдельных районах доля больных с антителами к HDV среди HBsAg (+) лиц достигала 31% [18,19]. Существенный уровень носительства HDV-инфекции был отмечен также в Рес пуб -Тыва [20]. Необычно высокий **уровень** лике распространенности HDV-инфекции регистрировался в Астраханской области, где среди 151 больного с хроническим заболеванием печени у 66,9% был обнаружен HBsAg, а у 74,5% из них определялись маркеры HDV. В то же время среди пациентов с острым гепатитом В частота выявления антител к HDV составила только около 10% [21]. В исследовании, проведенном в клинике им. Е.М. Таре ева в Москве, за период с 2002 г. по 2014 г. маркеры активной дельта-инфекции (анти-HDV-IgM и/или HDV RNA) были выявлены v 118 (21,7%) из 543 больных с HBsAg [22]. Обращает на себя внимание вспышка HDV-инфекции в конце 90-х годов в Самарской области, где частота обнаружения HDV у HBsAg (+) лиц достигала 39%, что, вероятно, объясняется большим числом наркоманов в эпидемиологической выборке [23].

Очень высокий уровень инфицированности HDV отмечен во Вьетнаме, Гренландии, Индии, Иране, Мавритании, Монголии, Нигерии, Пакистане, Таджи - ки стане, Тунисе [23-33].

Пути передачи HDV аналогичны таковым HBV: преимущественно парентеральный, реже половой и перинатальный. У обследованных нами 118 пациентов с хроническим гепатитом D, факторы риска инфицирования HDV распределились следующим образом: оперативные вмешательства (включая стоматологические) -51%, гемотрансфузии -20%, наркомания -18%, возможный внутрисемейный путь передачи - 17%. У 10% больных путь передачи инфекции установить не удалось [22]. Контагиозная активность HDV значительно ниже по сравнению с HBV, поэтому половой, перинатальный и бытовой пути передачи не столь очевидны, хотя в эндемичных по HDV регионах они могут играть более важную роль [34]. По данным итальянского исследования, члены семьи больного с HDV-инфекцией имели 12,9-кратный риск инфицирования вирусом по сравнению с таковым в общей популяции [35].

В настоящее время выделяют 8 различных генотипов HDV в зависимости от нуклеотидной последовательности и географической распространенности, хотя последний фактор частично утратил свое значение в силу миграции населения. Различные генотипы HDV отличаются друг от друга не более чем на 30 нуклеотидов по длине генома, но различия в нуклеотидной последовательности могут доходить до 30% [36].

Первый генотип наиболее распространен и встречается повсеместно, особенно в странах Средиземно морского региона, Африке, Европе и Северной Америке. Хронический гепатит, вызванный вирусом 1-го генотипа, характеризуется вариабельным течением (от мягких до быстропрогрессирующих форм). В исследовании, проведенном в клинике им. Е.М.Таре ева, у всех обследованных больных с HDV-инфекцией был выявлен 1-й генотип, преимущественно подтип 1b (в 85% случаев) [16]. Данный подтип наиболее близок к последовательностям молдавских и болгарских изолятов HDV [37]. Второй и 4-й генотипы встречаются преимущественно на Дальнем Востоке, в том числе в России [38], характеризуются, как правило, мягким, медленно прогрессирующим (по сравнению с 1-м генотипом), редко тяжелым (прежде всего 4-й генотип) течением заболевания. Третий генотип встречается в северной части Южной Америки (Колумбия, Венесу эла, Перу, Эквадор), а гепатит, вызванный вирусом этого генотипа, имеет наиболее тяжелое, часто фульминантное течение заболевания с быстрым исходом в цирроз печени. Другие генотипы были идентифицированы относительно недавно в Африке и недостаточно изучены.

Патогенез

В настоящее время не существует единой точки зрения на патогенез HDV-инфекции, обсуждается как иммуноопосредованное [39-41], так и прямое цитопатическое действие вируса на печень [42].

Показано, что периферические мононуклеарные клетки пациентов с неактивным хроническим гепатитом D (стабильно нормальный уровень АЛТ и отсутствие анти-HDV IgM) демонстрировали специфичную в



отношении HDAg пролиферацию *in vitro* [43]. Отсут ствие аналогичных проявлений у сопоставимых пациентов с активным печеночным процессом, видимо, отражает то, что в данном случае именно клеточный иммунный ответ позволял контролировать течение HDV-инфекции.

У 90 больных хроническим гепатитом D. включенных в многоцентровое исследование HIDIT-1, снижение уровней интерлейкина (ИЛ)-2, интерферона (ИФН)-у, ИФН-индуцированного протеина 10 и ИЛ-10 коррелировало с ответом на противовирусную терапию. Таким образом, характер Т-клеточного ответа при противовирусной терапии HDV-инфекции пегилированным ИФН α2а позволял прогнозировать исход лечения [44]. В исследовании Aslan и соавт. количество CD+ Tлимфоцитов при HDV-инфекции было достоверно выше, чем при гепатите В или С, а наличие их ассоциировалось с повышением активности АСТ и тромбоцитопенией [45]. В ряде отечественных исследований отмечены более выраженные аутоиммунные проявления при гепатите дельта по сравнению с гепатитом В или С [16,21,46].

HDV ингибирует не только систему эндогенных ИФН- α , активирующихся в ответ на вирус [47], но и блокирует сигнальные пути JAK-STAT, необходимые для индукции противовирусного ответа [48]. Данное свойство HDV может быть одной из причин низкой эффективности противовирусной терапии ИФН- α .

Первые данные о возможном цитопатическом эф - фекте HDV были получены в ходе наблюдения за вспышками тяжелых случаев вирусного гепатита дельта в бассейне реки Амазонка, которые были обусловлены третьим генотипом HDV [49]. При этом в ткани печени определялись выраженный мелкокапельный стеатоз и эозинофильный некроз на фоне умеренных лобулярных изменений. Подобные гистологические проявления наблюдались также при фульминантном гепатите дельта у жителей регионов Экваториальной Африки [50].

Открытым остается вопрос о защитной роли антител к HDV, которые выявляют у всех больных, имевших контакт с вирусом, но не ассоциируются с развитием иммунитета. Повторное инфицирование шимпанзе, перенесших острый гепатит дельта, тем же вирусом, сопровождалась менее выраженной виремией, чем при первом инфицировании [51]. Это позволяет предполагать, по крайней мере, частичную защитную функцию вирус-специфичных антител, ограничивающую репликацию вируса.

Диагностика

Для диагностики HDV-инфекции определяют антитела к вирусу и RNA HDV в сыворотке крови. Антитела к HDV (анти-HDV) суммарные выявляют более чем в 90% случаев в течение 3—8 нед после инфицирования. При острой цикличной HDV-инфекции титр анти-HDV IgM, как правило, невысокий, и они исчезают из крови в течение нескольких месяцев. При хронической HDV-инфекции (как правило, при суперинфекции)

титр очень высокий и сохраняется на протяжении длительного времени. Анти-HDV IgG выявляют как при острой (в сочетании с преходящими анти-HDV IgM), так и при хронической (в сочетании со стойко персистирующими анти-HDV IgM) HDV-инфекции.

В настоящее время основным маркером репликативной активности HDV считают обнаружение RNA HDV в сыворотке крови методом ПЦР. С началом применения ПЦР для определения RNA HDV в крови роль анти-HDV IgM значительно снизилась. Однако, с учетом вариабельности генома HDV и отсутствия стандартизации тест-систем тестирование анти-HDV IgM может быть оправдано при подозрении на ложно-отрицательный результат ПЦР.

Рутинное количественное определение RNA HDV в настоящее время нецелесообразно, так как отсутствуют данные о корреляции уровня виремии и выраженности печеночного процесса [52]. Таким образом, единственной целью количественного определения RNA HDV представляется контроль эффективности противовирусной терапии [53].

Естественное течение и прогноз гепатита дельта

Острый гепатита дельта. Выделяют два варианта острого гепатита дельта, существенно отличающихся по течению и исходам: коинфекция и суперинфекция. При коинфекции оба вируса (HDV и HBV) попадают в организм одновременно, при этом наблюдаются, как правило, две волны активности гепатита (возможно, с желтушным компонентом): первая обусловлена HBV, вторая (через 2—4 нед) — HDV. Инкубационный период при коинфекции составляет в среднем от 3 до 7 нед [7].

При коинфекции в подавляющем большинстве случаев (более 95%) заболевание имеет циклическое течение и заканчивается спонтанным выздоровлением и элиминацией как маркеров HBV (HBsAg, DNA HBV), так и HDV (анти-HDV IgM, RNA HDV). При этом течение острого гепатита D обычно клинически и гистологически неотличимо от острого гепатита B (в ряде случаев описаны две волны обострения заболевания или желтухи). Менее чем в 5% случаев возможно развитие хронического гепатита D, а также фульминантной печеночной недостаточности [23,29,54,55].

При суперинфекции HDV попадает в организм человека с хронической HBV-инфекцией. Более чем в 90% случаев отмечается развитие хронического гепатита D [57]. У шимпанзе гистологические изменения в печени при суперинфекции HDV были значительно более выраженными, чем при коинфекции HDV или суперинфекции носителей HBV вирусом гепатита С [58]. Менее чем в 10% случаев суперинфекция HDV может разрешиться самостоя тельно с сохранением или даже элиминацией HBV (клиренсом HBsAg) [59]. При суперинфекции HDV значительно чаще развивается фульминантная печеночная недостаточность [57,60]. При отсутствии данных о существующем гепатите В суперинфекция HDV может быть ошибочно диагностирована как острый гепатит В [61].



Хронический гепатит дельта. В настоящее время выделяют 3 фазы течения HDV-инфекции в зависимости от вирусологического профиля: острая фаза с выраженной репликацией HDV, высокой активностью АЛТ и супрессией HBV; хроническая фаза, характеризующаяся уменьшением активности HDV, реактивацией HBV и умеренным повышением активности АЛТ: третья фаза с развитием цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы в результате репликации одного из вирусов или ремиссии в исходе значительного уменьшения активности обоих вирусов [62]. Стадийность течения может быть прослежена у большинства больных хроническим гепатитом D. Однако, как показали клинические исследования, течение заболевания может отличаться в зависимости от популяции и генотипа HDV [63].

Имеющиеся данные о естественном течении хронического гепатита D, прогнозе и риске развития цирроза печени и его осложнений противоречивы. На наш взгляд, подобные значительные расхождения могут быть объяснены следующими причинами:

- 1. В большей части опубликованных наблюдений отсутствует четкое разделение пациентов на группы с отдельным анализом каждой из них. Это приводит к тому, что статистическая обработка и анализ проводятся в выборках больных, находящихся на разных стадиях заболевания, от хронического гепатита до декомпенсированного цирроза печени.
- 2. Наблюдения последнего десятилетия позволили отметить изменение "характера" заболевания, в том числе за счет уменьшения числа новых случаев острого гепатита. Все чаще наблюдается преобладание вялотекущих стабильных форм заболевания и реже встречаются агрессивные формы хронического гепатита, которые в течение короткого времени приводят к развитию цирроза печени и его осложнений. Именно они определяли грозный облик болезни в конце прошлого века.

В итальянском многоцентровом исследовании авторы сравнили две группы больных, наблюдавшихся в 1977-1986 гг. (n=122) и 1987-1996 гг. (n=162) [64]. Агрессивное течение хронического гепатита D в первой декаде отмечалось значительно чаще (65%), чем во второй (17%). Аналогичные результаты были получены в ряде других итальянских работ [65,66]. По данным испанского исследования, доля больных с острым гепатитом D агрессивного течения в 1983-1995 гг. значительно превышала таковую в 1996-2008 гг. [67]. Двадцатилетняя выживаемость больных хроническим гепатитом D в одном исследовании составляла 86% [65].

Риск развития цирроза печени в итальянском исследовании у больных, инфицированных HDV 1-го генотипа (77% мужчин, средний возраст 30 лет, цирроз печени у 35%), составлял около 4% в год, что значительно выше, чем при моноинфекции вирусами гепатита В или С [65]. В этом же исследовании частота спонтанной сероконверсии HBsAg равнялась 0,25% в год и была выше у больных с длительной ремиссией заболевания и стабильно нормальной активностью

АЛТ. Сероконверсия HBsAg, тем не менее, не гарантировала отсутствие осложнений. У 2 из 22 пациентов с сероконверсией отмечено развитие гепатоцеллюлярной карциномы. Последнее, вероятно, отражает длительность печеночного процесса и сопряженных с этим нарушений в геноме гепатоцитов.

У значительной части больных хроническим гепатитом D в момент установления диагноза выявляют стадию цирроза печени. Это, по-видимому, отражает более тяжелое течение заболевания по сравнению с таковым при моноинфекции вирусами гепатита В и С. Так, доля больных с циррозом печени среди пациентов с хронической HDV-инфекцией в крупных исследованиях составляла от 27% до 82% [13,16,42,65,67].

Декомпенсация и развитие печеночной недостаточности остаются главными причинами смертности при хронической HDV-инфекции. В многоцентровом ретроспективном исследовании у 200 больных с компенсированным (класс А по шкале Чайлд-Пью) циррозом печени в исходе HBV- и HDV-инфекции из нескольких клиник Западной Европы развитие печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы в течение 80 мес было отмечено у 31% и 13% больных гепатитом D, соответственно [68]. Риск декомпенсации, развития гепатоцеллюлярной карциномы и печеночной смерти при HDV-инфекции превышал таковой в сопоставимой группе больных с HBV-инфекцией в 2,2, 3,2 и 2,0 раза, соответственно. Риск декомпенсации был выше у больных пожилого возраста, а также пациентов с гипоальбуминемией и гипергаммаглобулинемией.

В другом крупном исследовании именно развитие печеночной недостаточности, а не гепатоцеллюлярной карциномы определяло выживаемость HDV-инфицированных больных с компенсированным циррозом печени (n=166) [69]. 1, 2 и 5-летняя выживаемость составила 94,3%, 82,5% и 51,5%, соответственно.

В нашем исследовании в течение в среднем 4,1 года (от 1 до 9 лет) умерли 24 из 118 больных хроническим гепатитом D (у 66% имелся цирроз печени). Причины смерти включали печеночную кому (у 12), гепатоцеллюлярную карциному (у 9), кровотечения из варикознорасширенных вен пищевода (у 2) [22].

Данные об онкогенном потенциале HDV противоречивы. В некоторых ранних работах [70,71] не было выявлено достоверного увеличения риска развития гепатоцеллюлярной карциномы при HDV-инфекции по сравнению с таковым при HBV-инфекции. Однако многие авторы склонны объяснять этот факт тем, что больные с HDV-инфекцией часто умирают от прогрессирующей печеночной недостаточности и других осложнений цирроза печени, не доживая до гепатоцеллюлярной карциномы [7]. В исследовании, проведенном в Греции, было показано, что у больных хроническим гепатитом D, которые не погибли от печеночной недостаточности, риск развития гепатоцеллюлярной карциномы в течение 12 лет составил почти 42% [72]. При длительном наблюдении (в среднем 7 лет) больных вызванным HDV циррозом печени в итальян-



ской популяции развитие гепатоцеллюлярной карциномы было отмечено в 25% случаев, риск опухолевой трансформации составлял 2,8% в год [65]. Аналогичные данные приводятся в исследовании из Германии (n=67, длительность наблюдения 7 лет), по данным которого ежегодный риск развития гепатоцеллюлярной карциномы у больных с циррозом печени, вызванным HDV, составил 2,7% [73].

Клинические проявления

Печеночные и внепеченочные проявления хронического гепатита D существенно не отличаются от таковых при заболевании печени, обусловленном вирусом гепатита В [16,42,74,75]. При хроническом гепатите D, как правило, отмечается более высокая активность печеночного процесса по сравнению с таковой при хроническом гепатите В. Обращают на себя внимание значительно более высокая гипергаммаглобулинемия. преимущественно за счет IgG, наличие ревматоидного фактора и криоглобулинов в сыворотке крови при хроническом гепатите D, которые отражают, по-видимому, выраженность аутоиммунных нарушений. HDV, как правило, подавляет активность HBV (лишь у 10-20% больных определяется DNA HBV в сыворотке крови). При этом не было выявлено более высокой активности хронического гепатита D у больных с сохранением виремии HBV [7].

Лечение

Уникальный механизм репликации HDV, отсутствие собственных полимераз и высокий патогенный потенциал делают вирус трудной мишенью для противовирусной терапии. В течение последних трех десятилетий были предприняты неоднократные попытки использования различных препаратов для лечения хронического гепатита D, однако только некоторые из них сохраняют актуальность в настоящее время.

Рекомбинантный интерферон- а. Первые попытки противовирусной терапии хронического гепатита дельта относятся к середине 80-х годов [76]. В 10 рандомизированных клинических исследованиях, в которых изурекомбинантный ИФН-α, чался устойчивый вирусологический ответ (УВО) был отмечен всего у 17,4% больных [77]. Гистологическое улучшение и нормализация активности АЛТ в результате лечения ИФНа были достигнуты у 27,2% и 34,8% пациентов, соответственно, однако через 6 месяцев после завершения терапии активность АЛТ оставалась в пределах нормы только у 11,9% больных. В двух клинических исследованиях, в которых сравнивали эффективность высоких и низких доз ИФН-а (9 или 3 млн МЕ 3 раза в нед), был показан отчетливый дозозависимый эффект препарата – УВО был достигнут в 23,3% и 10,0% случаев, соответственно.

В итальянском исследовании 90 больных (72% из них с циррозом печени) получали рекомбинантный ИФН- α в дозе 6-9 млн МЕ [65]. У 72% больных проведен один курс лечения (продолжительностью в среднем 17 меся-

цев), у 24% — два курса, у 4% — три курса. УВО был достигнут и сохранялся в течение 36 месяцев наблюдения у 25 (27,8%) больных, в том числе у 15 (60%) — на стадии хронического гепатита.

В долгосрочном исследовании американских ученых у пациентов, получавших рекомбинантный ИФН- а в дозе 9 млн МЕ в течение 48 недель, биохимический ответ, достигнутый к концу терапии у половины больных, сохранялся в течение всех 14 лет наблюдения. Особого внимания заслуживает тот факт, что у пациентов со стабильно нормальным уровнем АЛТ и клиренсом анти-HDV IgM и повторно гистологически верифицированным активным циррозом печени (после завершения лечения и через год) в ходе долгосрочного наблюдения было обнаружено полное разрешение фиброза печени [78]. В другом длительном исследовании клиренса HDV и HBV и полного разрешения гистологически верифицированного цирроза печени удалось добиться у пациента, получавшего рекомбинантный ИФН-а в дозе 5 млн МЕ ежедневно в течение 12 лет [79]. Еще в одном наблюдении отмечена элиминация вирусов гепатита В и D при длительном лечении в течение 12 лет малыми дозами интерферона α-2b [80].

Нуклеоз(т) идные аналоги. Важное значение HBsAg для процесса сборки HDV, риск ускоренного прогрессирования фиброза при активной репликации HBV v больных хроническим гепатитом D, а также недостаточная эффективность рекомбинантного ИФН-а оправдывали попытки применения нуклеоз(т)идных аналогов. Однако использование фамцикловира [81], ламивудина [79], рибавирина [82], клевудина [63] и адефовира [83] не позволяло подавить репликацию HDV. На основании этих наблюдений сформировалось мнение, что нуклеоз(т)идные аналоги не эффективны против HDV, а их применение оправдано лишь при наличии активной репликации HBV у больных хроническим гепатитом дельта. Однако следует отметить, что все вышеперечисленные исследования ограничивались наблюдением в течение двух лет, хотя доказано, что нуклеоз(т)идные аналоги при длительном применении способны снижать уровень cccDNA и HBsAg, что лишает HDV субстрата для экспрессии и таким образом может опосредованно ингибировать репликацию вируса. Наглядно продемонстрировать этот механизм позволило наблюдение 16 больных с хроническим гепатитом D и коинфекцией ВИЧ, которым проводилась высокоактивная антиретровирусная терапия (ламивудин в сочетании с тенофовиром и/или эмтрицитабином) в течение 6 лет [84]. У 3 (18,8%) больных были достигнуты авиремия RNA HDV и нормализация уровня АЛТ, у остальных 13 (81,2%) - снижение виремии и активности АЛТ. Успех длительного применения тенофовира в лечении хронического гепатита D вызвал закономерный интерес, и в июне 2009 г. был начато многоцентровое европейское исследование HIDIT II, предполагавшее применение пегилированного ИФН α-2а в комбинации с плацебо или тенофовиром в течение 96 недель у больных хроническим гепатитом D и после-



дующее наблюдение в течение 6 лет. Таким образом, в настоящее время точкой приложения современных мощных нуклеотидных аналогов в лечении хронического гепатита D можно считать случаи с активной репликацией HBV, а эффективность длительного лечения с целью ингибирования сссDNA HBV требует дальнейших исследований с большим количеством больных.

Пегилированный интерферон- α В настоящее время пегилированный ИФН- α является препаратом выбора в лечении хронического гепатита D, что обосновывается результатами трех клинических исследований, проведенных во Франции, Германии и Италии [82,85,86]. УВО (авиремия HDV RNA через 24 недели после завершения терапии) был достигнут в среднем у четверти из 64 больных хроническим гепатитом D, получавших пегилированный ИНФ α -2b в дозе 1,5 мкг/кг в течение 48-72 недель. Во французской выборке (14 больных) только авиремия HDV на 24-й неделе терапии была признана достоверным предиктором УВО (p=0,021) [85].

В крупном рандомизированном многоцентровом исследовании HIDIT-I при применении пегилированного ИФН α -2а УВО также был достигнут у 25% из 90 больных хроническим гепатитом D из Германии и Турции, а стойкое снижение активности АЛТ в течение 6 мес после завершения лечения — у 40% [83]. Следует отметить, что во всех вышеперечисленных четырех исследованиях у некоторых больных в течение 48 недель терапии отмечено снижение виремии RNA HDV на 2-3 \log_{10} , поэтому нельзя исключить, что длительное лечение в этих случаях может привести к авиремии.

Альтернативные методы лечения. Среди наиболее перспективных альтернативных методов лечения можно выделить ингибитор пренилирования (фарнесилтрансферазы и геранилгеранилтрансферазы) лонафарниб, preS-производный ингибитор входа HBV мирклюдекс-В и полимеры нуклеиновых кислот REP-2139, которые блокируют синтез и секрецию HBsAg. Механизм действия ингибиторов пренилирования заключается в ингибировании присоединения белков фарнесила или геранилгеранила к цистеиновому остатку на С-конце молекулы HDV-L-антигена, что препятствует связи нуклеокапсида HDV с HBsAg, тем самым блокируя сборку полноценного вируса гепатита дельта [87]. Эффективные модели ингибирования пренилирования были продемонстрированы как in vitro [88], так и in vivo на мышах. В этих исследованиях авиремии HDV удавалось достичь уже через 7 дней терапии ингибитором фарнесилтрансферазы [89]. В исследованиях II фазы была установлена эффективность лонафарниба в сочетании с ритонавиром и пегилированным интерфероном-а [90, 91]. В исследовании LOWR-HDV-4 15 больных хроническим гепатитом D получали лонафарниб в дозе 50-75-100 мг в сочетании с ритонавиром 100 мг/сут. К концу лечения уровень RNA HDV снизился в среднем на 1,52 log₁₀ ME/мл, а нормализация АЛТ отмечена в 53% случаев [90].

Пилотные исследования показали более выраженное

подавление репликативной активности HDV при лечении мирклюдексом-В в сочетании с пегилированным ИФН α -2a [92] или тенофовиром [93].

Наиболее впечатляющие результаты получены при лечении полимером нуклеиновых кислот REP-2139 (внутривенно в дозе 500 и 250 мг 1 раз в нед в течение 30 нед) в сочетании с пегилированным ИФН α -2a. У 7 (58%) и 9 (75%) из 12 больных (без цирроза печени) через год после окончания лечения сохранялись авиремия (RNA HDV<15 МЕ/мл) и нормализация активности АЛТ, соответственно [94]. У 5 (42%) боль ных наблюдалась сероконверсия HBsAg. Необ ходи мо отметить, что эффективность и безопасность REP-2119 у больных циррозом печени еще предстоит оценить.

В последние годы также обсуждается применение при хроническом гепатите D пегилированного интерферона- λ , который, как показали исследования, отличается от пегилированного ИФН- α меньшей частотой нежелательных явлений (прежде всего, гриппоподобных реакций и цитопении) [95].

Все эти препараты планируется оценить в клинических исследованиях III фазы.

Трансплантация печени

В первых наблюдениях трансплантации печени при гепатите дельта, опубликованных с 1987 г., отмечали высокий риск реактивации HDV, несмотря на комбинированную профилактику с применением иммуноглобулина человека и вакцины против HBV [96]. В последующем стало очевидно, что риск реинфекции после трансплантации печени при HDV-инфекции ниже, чем при моноинфекции вирусами гепатита В и С [97]. Немаловажно также, что в отличие от моноинфекции HBV, частота реинфекции HDV после трансплантации печени оставалась стабильно низкой на протяжении длительного времени — 15,3% в течение 14 лет наблюдения [98].

Длительное время обсуждалась возможность "латентного" течения HDV-инфекции у больных после трансплантации печени при отсутствии маркеров HBV-инфекции. Следует отметить, что большинство исследований, выявивших данный феномен, относились к 1990-м годам, когда тест-системы не позволяли определять минимальные титры вируса. К тому же, по данным Smedile и соавт., вирион HDV, выделенный у больных с виремией после трансплантации печени, был покрыт поверхностным антигеном HBV и содержал в себе полноценный геном HDV, являясь идентичным дотрансплантационному образцу, тем самым исключая возможность репликации вируса при отсутствии HBV [99]. Наличие HDAg в гепатоцитах больных после трансплантации печени при отсутствии признаков репликации HBV, скорее всего, следует объяснять отсроченной элиминацией вирусов, даже на фоне лечения иммуноглобулином человека против HBV [100].

Комбинированная профилактика реинфекции с применением человеческого иммуноглобулина против вируса гепатита В и нуклеоз(т)идного аналога в настоя-





щее время считается оптимальным и общепринятым методом. Монопрофилактика как ламивудином, так и иммуноглобулином человека ассоциировалась с высоким риском реинфекции HBV [101,102]. Таким образом, комбинированная профилактика реинфекции HBV после трансплантации печени позволила достичь сразу несколько целей:

- одновременное воздействие на различные регионы генома HBV: preS/S через иммуноглобулин человека и ген полимеразы через нуклеоз(т)идные аналоги;
- высокая эффективность;
- относительно низкая себестоимость терапии за счет экономии иммуноглобулина человека.

Конфликт интересов: нет.

- Rizzetto M, Canese MG, Arico S, et al. Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver
- and in serum of HBsAg carriers. Gut 1977;18(12):997–1003.

 Bonino F, Heermann KH, Rizzetto M, et al. Hepatitis delta virus: protein composition of delta antigen and its hepatitis B virus-derived envelope. J Virol 1986:58:945-50
- Casey JL, Bergmann KF, Brown TL, Gerin JL. Structural requirements for RNA editing in hepatitis delta virus: evidence for a uridine-to-cytidine editing mechanism. Proc Nat Acad Sci 1982;89:7149-53.
- Рыжова Е.В., Иванюшина В.А., Грудинин М.П. и др. Выделение и клонирование антигена вируса гепатита дельта. Использование рекомбинантного антигена для серодиагностики дельта-инфекции. Мол ген микробиол вирусол 1998;2:29-32 [Ryzhova EV, Ivanyushina VA, Grudinin MP, et al. Isolation of hepatitis D virus antigen for diagnosis of delta-infection. Mol Gen Microbiol Virusol 1998;2:29-32 (In Russ.)].
- Wang KS, Choo QL, Weiner AJ, et al. Structure, sequence and expression of the hepatitis delta (d) viral genome. Nature 1986;323:508-14.

 Lee CM, Bih FY, Chao YC. et al. Evolution of hepatitis delta virus RNA during chronic infection. Virology 1992;188(1):265-73.
- Абдурахманов Д.Т. Хронический гепатит В и D. М: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
- [Abdurakhmanov DT. Chronic hepatitis B and D. Moscow, 2010 (In Russ.)]. Knipe DM, Howley PM, Griffin DE. et al. Fields Virology, 5th edition. Lip pincott Williams & Wilkins; 2007.
- Gaeta GB, Stroffolini T, Chiaramonte M, et al. Chronic hepatitis D: a vanishing Disease? An Italian multicenter study. Hepatology 2000;32(4 Pt 1):824-7
- Gaeta GB, Stroffolini T, Smedile A, et al. Hepatitis delta in Europe: vanishing or refreshing? Hepatology 2007;46(4):1312-13.
- refreshing? Hepatology 2007;45(4):1312-13. Wedemeyer H, et al. Hepatitis D virus infection not a vanishing disease in Europe! Hepatology 2007;45(5):1331-32. Genne D., Rossi I. Hepatitis delta in Switzerland: a silent epidemic. Swiss Med Wkly 2011;18:141.
- 13. Cross TJ, Rizzi P, Horner M. et al. The increasing prevalence of hepatitis delta virus (HDV) infection in South London. J Med Virol 2008;80(2):277-82
- 14. Rehak V. Устное выступление на моноконференции EASL "Гепатит дельта". Стамбул, Турция, 24-26.09.2010.
- Raimondo G, Isgri G, Caccamo G, et al. Is there a downgrading in the alert about the hepatitis B virus infection in Italy? Dig Liver Dis 2007;39(3):257-61.
 Абдурахманов Д.Т., Крель П.Е., Лопаткина Т.Н. и др. Хронический гепатит
- D: клиническая характеристика, течение и прогноз. Клиническая гепатология 2009;1:47-50 [Abdurakhmanov DT, Krel PE, Lopatkina TN, et al. Chronic hepatitis D: clinical feature, course and prognosis. Klinicheskaya Gepatologia 2009:1:47-501
- 17. Шахгильдян И.В., Онищенко Г.Г., Хухлович П.А. и др. Результаты исследования и нерешенные проблемы эпидемиологии и профилактики парентеральных вирусных гепатитов в России. Журнал микробиологи эпидемиологии и иммунологии 1994;5:26-32 [Shakhgildian IV, Onishenko GG, Khukhlovitch PA, et al. Results of study and the unresolved issues of epidemiology and prevention of parenteral viral hepatitis in Russia. Zhurnal microbiologii, epidemiologii i immunologii 1994;5:26-32 (In Russ.)].
- Семенов С.И. Эпидемиологические особенности и клиническая характеристика вирусных гепатитов В, С и дельта в Республике Саха (Якутия). Автореферат дисс. докт. мед. наук. М.; 2007. [Semenov SI. Epidemiologic properties and clinical characteristic of viral hepatitis B, C and D in Sakha Republik. Moscow, 2007 (In Russ.)].

 Кузин С.Н., Павлов Н.Н., Семенов С.И. и др. Вирусные гепатиты в различ-
- ных популяционных группах в Республике Саха (Якутия). Журнал микро-биологии, эпидемиологии и иммунобиологии 2004;1:18-22. [Kuzin SN, Pavlov NN, Semenov SI, et al. Virus hepatitis in the different population groups in Saha Republick (Yakutia). Zhurnal mikrobiologii, ehpidemiologii i immunobiologii 2004;1:18-22 (In Russ.)].
- Ильченко Л.Ю. и др. Клиническая характеристика гепатита дельта у лиц, проживающих в Республике Тыва. Пятнадцатая Российская конференция "Гепатология сегодня" (Москва, 15-17 марта 2009 г.). [Ilchenko LYu et al. Clinical features of hepatitis delta in Tyva Republick. Hepatology Today, Moscow March 15-17, 2009 (In Russ.)].
- 21. Левитан Б.Н., Дедов А.В. Дельта-гепатит. Астрахань: АГМА; 2001. [Levitan BN, Dedov AV. Hepatitis delta. Astrakhan, 2001 (In Russ.)].

- Abdurakhmanov DT, Yesmembetov KI, Rozina TP, et al. Liver-related mortality in hepatitis delta patients: Russian single center experience. Dig Liv Dis
- Flodgren E, Bengtsson S, Knutsson M, et al. Recent high incidence of fulminant hepatitis in Samara, Russia: molecular analysis of prevailing hepatitis B and D virus strains. J Clin Microbiol 2000;38:3311–6.
- Nguyen VT, McLaws ML, Dore GJ. Highly endemic hepatitis B infection in rural Vietnam. J Gastroenterol Hepatol 2007;22(12):2093-100.
- 25. Borresen ML, Olsen OR, Ladefoged K. et al. Hepatitis D outbreak among children in a hepatitis B hyper-endemic settlement in Greenland, J Viral Hepat
- Acharya SK, Madan K, Dattagupta S, Panda SK. Viral hepatitis in India. Natl Med J India 2006;19(4):203-17.
- Roshandel G, Semnani S, Abdolahi N. et al. Prevalence of hepatitis D virus infection in HBsAg positive subjects in Iran. Pak J Biol Sci 2007;10(10):1751-4.
- 28. Mansour W, et al. Impact of hepatitis B and Delta viruses coinfection on liver disease in Mauritania. Poster for EASL monoconference, Istanbul, Turkey, 2010. 29. Tsatsralt-Od B, Takahashi M, Nishizawa T, et al. High prevalence of dual or trip-
- le infection of hepatitis B, C, and delta viruses among patients with chronic liver disease in Mongolia. J Med Virol 2005;77:491–9.
- Nwokediuko SC, Ijeoma U. Seroprevalence of antibody to HDV in Nigerians with hepatitis B virus-related liver diseases. Niger J Clin Pract 2009;12(4):439-42.
 31. Moatter T, Abbas Z, Shabir S, Jafri W. Clinical presentation and genotype of
- hepatitis delta in Karachi. World J Gastroenterol 2007;13:2604-507.
- Khan A, Kurbanov F, Tanaka Y, et al. Epidemiological and clinical evaluation of hepatitis B, hepatitis C, and delta hepatitis viruses in Tajikistan. J Med Virol 2008; 80(2):268-76.
- 33. Djebbi A, Rebai WK, Bahri O. et al. Serological markers, viral RNA and genotype of hepatitis delta virus in HBs antigen positive Tunisian patients. Pathol Biol (Paris) 2009;57(7-8):518-23.
- Niro GA. Intrafamilial transmission of hepatitis delta virus: molecular evidence. J Hepatol 1999:30:564-9.
- Sagnelli E, Stroffolini T, Ascione A. et al. The epidemiology of hepatitis delta infection in Italy over the last 18 years. In: Hadziyannis SJ, Taylor JM, Bonino F, editors. Hepatitis Delta Virus. NY: Wiley-Liss; 1993. 287-94.
- Deny P. Hepatitis virus genetic variability: from genotypes I, II, III to eight major
- clades. Hepatitis Virus. Heidelberg, Germany: Springer; 2006, 151-171. Круглов И.В. Особенности гуморального иммунного ответа при гепатитах круглов и.в. Осооенности гуморального иммунного ответа при гепатитах A, C, дельта и из значение для клиники и диагностики. Автореф, дисс. д.м.н., М., 2006. [Kruglov IV. Humoral immunological response in hepatits A, C, delta and its clinical and diagnostical significance. Moscow, 2006 (In Russ.)]. Ivaniushina V, Radjef N, Alexeeva M, et al. Hepatitis delta virus genotypes I and II cocirculate in an endemic area of Yakutia, Russia. J General Virol 2001;
- Roingeard P, Dubois F, Marcellin P, et al. Persistent delta antigenaemia in chronic delta hepatitis and its relation with human immunodeciency virus infection. J Med Virol 1992 38:191-4
- Guilhot S, Huang S-N, Xia YP, et al. Expression of hepatitis delta virus large and
- small antigens in transgenic mice. J Virol 1994;68:1052-8. Zachou K, Yurdaydin C, Drebber U, et al. Quantitative HBsAg and HDV-RNA levels in chronic delta hepatitis. Liver Int 2010;30:430-7
- 42. Блохина Н.П. Хронический гепатит дельта (клиника, диагностика, лечение). Автореф. дисс. д.м.н., Москва, 1999 г. [Blokhina NP. Chronic hepatitis
- delta (clinical picture, diagnosis and treatment. Moscow, 1999 (In Russ.)].
 43. Nisini R, Paroli M, Accapezzato D, et al. Human CD41T-cell response to hepa-Hall R., Teach T., Cacapezzato D., et al. Halland CD-411-cen response to hepartitis delta virus: identification of multiple epitopes and characterization of T-helper cytokine profiles. J Virol 1997;71:2241-51.
 Grabowski J, Yurdaydin C, Zachou K, et al. Hepatitis D virus-specific cytokine
- responses in patients with chronic hepatitis delta before and during interferon alfatreatment. Liver Int 2011;31:1395-405.
- Aslan N, Yurdaydin C, Wiegand J. et al. Cytotoxic CD4 T cells in viral hepatitis. J Viral Hepat 2006;13:505-14.
 Дедов А.В. Клинико-патогенетическое значение антигенов HLA и бета-2
- микроглобулина при хронических диффузных заболеваниях печени вирусной этиологии. Автореф. дисс. к.м.н., Астрахань. 1995. [Dedov AV. Clinical signficiance of HLA antigens and beta-2 microglobulin in viral chronic liver dis-
- eases. Astrakhan, 1995 (In Russ.)].
 47. Чишиева Е.М. Клинико-патогенетическое значение противовирусной активности эндогенного интерферона при хронических диффузных заболеваниях печени. Автореф. дисс. к.м.н. Астрахань. 2001. 22 с. [Chishieva EM. Clinical significance of antiviral activity of endogenous interferon in chronic liver
- diseases. Astrakhan, 2001 (In Russ.)]. Pugnale P, Pazienza V, Guilloux K, Negro F. Hepatitis delta virus inhibits alpha interferon signaling. Hepatology 2009;49(2):398-406. Nakano T, Shapiro CN, Hadler SC et al. Characterization of hepatitis D virus
- genotype III among Yucpa Indians in Venezuela. J Gen Virol 2001;82(9):2183-9 50. Andrade Z, Lesbordes JL, Ravisse P. et al. Acute severe hepatitis with microvesi-
- cular steatosis. Rev Sot Bras Med Tropical 1992;25:1555-60.
- Negro F, Shapiro M, Satter eld W, et al. Reappearance of hepatitis D virus (HDV) replication in chronic hepatitis B virus carrier chimpanzees rechallenge with HDV. J Infect Dis 1989;4:567-71.
- Zachou K, Yurdaydin C, Dienes HR, et al. Significance of HDV-RNA and HBsAg levels in delta hepatitis: First data of the HEP-NET/International HDV Intervention Trial. J Hepatol 2006;44:178
- Mauss S, Berg T, Rockstroh JK, et al. Hepatology A Clinical Textbook. Second Edition. Dusseldorf; 2010.
- Edition. Dusseidori; 2010.

 Smedile A, Rizzetto M, Gerin JL. Advances in hepatitis D virus biology and disease. In: Boyer JL, Okner RK, editors. Progress in liver disease, vol. 12.

 Philadelphia: WB Saunders; 1994. 157–75.

 Casey JL, Niro GA, Engle RE. et al. Hepatitis B virus (HBV)/hepatitis D virus
- (HDV) coinfection in outbreaks of acute hepatitis in the Peruvian Amazon basin: the roles of HDV genotype III and HBV genotype F. J Infect Dis 1996;174(5):



- Smedile A, Ciancio A, Rizzetto M, et al. Clinical virology, Washington DC: ASM Press; 2002, 1227–1240.
- Кузнецов П.Л. Клинико-лабораторные особенности течения фульминантной формы вирусных гепатитов В и D с учетом связывающей способности сывороточного альбумина. Автореф. дисс. к.м.н. Екатеринбург, 2005 [Kuznetsov PL. Clinical and laboratory features of fulminant viral hepatitis B and D. Ekaterinburg, 2005 (In Russ.)].
- 58. Dienes HP, et al. The significance of infections with two types of viral hepatitis demonstrated by histologic features in chimpanzees. J Hepatol 1990;10(1):77-84.
- Niro GA, Gravinese E, Martini E, et al. Clearance of hepatitis B surface antigen in chronic carriers of hepatitis delta antibodies. Liver 2001;21:254–59. Saracco G, Macagno S, Rosina F, Rizzetto M. Serologic markers with fulminant
- hepatitis in persons positive for hepatitis B surface antigen. A worldwide epide miologic and clinical survey. Ann Intern Med 1988;108:380–3.

 61. Farci P, Smedile A, Lavarini C, et al. Delta hepatitis in inapparent carriers of
- hepatitis B surface antigen. A disease simulating acute hepatitis B progressive to chronicity. Gastroenterology 1983;85:669–73.
- Wu JC, Chen TZ, Huang YS, et al. Natural history of hepatitis D viral super-infection: significance of viremia detected by polymerase chain reaction. Gastroenterology 1995;108(3):796-802.
- Yurdayd n C, Idilman R, Bozkaya H, Bozdayi AM. Natural history and treatment of chronic delta hepatitis. J Viral Hepat 2010;17(11):749-56.
- Rosina F, Conoscitore P, Cuppone R, et al. Changing pattern of chronic hepatitis D in Southern Europe. Gastroenterology 1999;117(1):161-6.
- Romeo A, de Ninno E, Rumi M, et al. 28-year study of the course of HDV infection A risk factor for cirrhosis and HCC. Gastroenterology 2009;136:1629–38.
- 66. Niro GA, Smedile A, Ippolito AM, et al. Outcome of chronic delta hepatitis in Italy: a long-term cohort study. J Hepatol 2010;53(5):834-40.
 67. Buti M, Homs M, Rodriguez-Frias F, et al. Clinical outcome of acute and chro-
- nic hepatitis delta over time: a long-term follow-up study. J Viral Hepat 2011; 18(6):434-42
- 68. Fattovich G, Giustina G, Christensen E, et al. Infuence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. Gut 2000;46:420–6.
- 69. Gheorghe L, Iacob S, Simionov I, et al. Natural history of compensated viral B and D cirrhosis. Rom J Gastroenterol 2005;14(4):329-35.

 70. Davies SE, Lau JY, O'Grady JG, et al. Evidence that hepatitis D virus needs
- hepatitis B virus to cause hepatocellular damage. Am J Clin Pathol 1992;98:554-8
- 71. Huo TI, Wu JC, Lai CR, et al. Comparison of clinico-pathological features in hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma with or without hepatitis D virus superinfection. J Hepatol 1996;25(4):439-44.
 72. Hadziyannis SJ. Review: hepatitis delta. J Gastroenterol Hepatol 1997;12:289-98.
- Erhardt A, Hoernke M, Heinzel-Pleines U, et al. Retrospective analysis of chronic hepatitis D in a West German University Clinic over two decades: migratory pattern, prevalence and clinical outcome. Z Gastroenterol 2010;48(8):813-7
- Сюткин В.Е. Клиническая характеристика хронических диффузных заболеваний печени, обусловленных сочетанной инфекцией вирусами гепатита В, С и/или дельта. Автореф. дисс. к.м.н., Москва, 1999. [Syutkin VE. Clinical features of chronic liver diseases related to HBV, HCV and/or HDV co-infection. Moscow, 1999 (In Russ.)1.
- 75. Рахимова X.K. Хронические диффузные поражения печени дельта-вирусной этиологии (некоторые аспекты вирусологии и иммунопатологии). Автореф. дисс. к.м.н., Душанбе, 2007. [Rakhimova KhK. Chronic liver diseases induced by delta virus. Dushanbe, 2007 (In Russ.)].
- 76. Rizzetto M, Rosina F, Saracco G, et al. Treatment of chronic delta hepatitis with
- alpha 2 recombinant interferon. J Hepatol 1986;3(2):229–33. Abbas Z, Khan MA, Salih M, Jafri W. Interferon for chronic hepatitis D: a systematic review EASL monoconference "Delta hepatitis". Istanbul, Turkey, 24-26.09.2010. Poster #2.
- Farci P, Chessa L, Peddis G, et al. Influence of alpha interferon (IFN) on the natural history of chronic hepatitis D: dissociation of histologic and virologic response. Hepatology 2000;32:222.
- Lau DT, et al. Resolution of chronic delta hepatitis after 12 years of interferon alfa therapy. Gastroenterology 1999;117:1229–33.
- 80. Burnevich E, Moiseev S, Mukhin N. Letter: cure of chronic hepatitis B and d after 12 years of treatment with low-dose standart interferon alfa-2b. Aliment Pharmacol Ther 2016;44:649-50.
- Yurdaydin C, Bozkaya H, Gorel S, et al. Famciclovir treatment of chronic delta hepatitis. J Hepatol 2002;37:266-71.
- 82. Niro GA, Ciancio A, Gaeta GB, et al. Pegylated interferon alpha-2b as monotherapy or in combination with ribavirin in chronic hepatitis delta. Hepatology 2006;44(3):713-20.
- Wedemeyer H, Yurdaydin C, et al. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. N Engl J Med 2011;364(4):322-31.
- Sheldon J, Ramos B, Toro C, et al. Does treatment of hepatitis B virus (HBV) infection reduce hepatitis delta virus (HDV) replication in HIV-HBV-HDV-coinfected patients? Antivir Ther 2008;13(1):97-102.
- Castelnau C, Le Gal F, Ripault MP, et al. Efficacy of peginterferon alpha-2b in chronic hepatitis delta: relevance of quantitative RT-PCR for follow-up. Hepatology 2006;44(3):728-35.
- 86. Erhardt A, Gerlich W, Starke C, et al. Treatment of chronic hepatitis delta with pegylated interferon-alpha2b. Liver Int 2006;26(7):805-10
- Zhang FL, Casey PJ. Protein prenylation: molecular mechanisms and functional consequences. Annu Rev Biochem 1996;65:241–69.
- 88. Glenn JS, Watson JA, Havel CM, White JM. Identification of a prenylation site
- in delta virus large antigen. Science 1992;256:1331-3.

 Bordier BB, Ohkanda J, Liu P, et al. In vivo antiviral efficacy of prenylation inhi-
- bitors against hepatitis delta virus. J Clin Invest 2003;112:407–14.

 Wedemeyer H, Port K, Deterding K, Wranke A. A phase 2 dose-escalation study of lonafarnib plus ritonavir in patients with chronic hepatitis D: final results from the Lonafarnib with ritonavir in HDV-4 (LOWR HDV-4) study. J Hepatol

- Yurdaydin C, Keskin O, Kalkan K, et al. Optimizing lonafarnib treatment for the management of chronic delta hepatitis: The LOWR HDV-1 study. Hepatology 2018;67(4):1224-36.
- Bogomolov P. Alexandrov A. Voronkova N. et al. Treatment of chronic hepatitis D with the entry inhibitor Myrcludex B: first results of a phase Ib/IIa study. J Hepatol 2016;65(3):490-8.
- Wedemeyer H, Bogomolov P, Blank A, et al. Final results of a multicenter, openlabel phase 2b clinical trial to assess safety and efficacy of Myrcludex B in combination with tenofovir in patients with chronic HBV/HDV infection. J Hepatol
- Bazinet M. Pantea V. Cebotarescu V. et al. Safety and efficacy of REP 2139 and pegylated interferon alfa-2a for treatment-naive patients with chronic hepatitis B virus and hepatitis D virus co-infection (REP 301 and REP 301-LTF): a non-randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2017;2:877-89
- Donnelly RP, Kotenko SV. Interferon-lambda: a new addition to an old family. J Interferon Cytokine Res 2010;30(8):555-64.
- Rizzetto M, Macagno S, Chiaberge E. et al. Liver transplantation in hepatitis
- delta virus disease. Lancet 1987;2(8557):469-71. 97. Samuel D, Muller R, Alexander G, et al. Liver transplantation in European pati-
- ents with the hepatitis B surface antigen. N Engl J Med 1993;329(25):1842-7.

 98. Roche B, Feray C, Gigou M. et al. HBV DNA persistence 10 years after liver transplantation despite successful anti-HBS passive immunoprophylaxis. Hepatology 2003;38(1):86-95.
- Smedile A. Casev JL. Cote PJ. et al. Hepatitis D viremia following orthotopic liver transplantation involves a typical HDV virion with a hepatitis B surface antigen envelope. Hepatology 1998;27(6):1723-9.

 100.Mederacke I, Filmann N, Yurdaydin C. et al. Rapid early HDV RNA decline in
- the peripheral blood but prolonged intrahepatic hepatitis delta antigen persistence after liver transplantation. J Hepatol 2012;56(1):115-22.
- 101. Jiang L, Jiang LS, Cheng NS, Yan LN. Current prophylactic strategies against hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. World J Gastroenterol 2009;15(20):2489-99.
- 102. Faria LC, Gigou M, Roque-Afonso AM, et al. Hepatocellular carcinoma is associated with an increased risk of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. Gastroenterology 2008;134(7):1890-9.

Chronic hepatitis D: current state of the art and emerging treatment

D.T. Abdurakhmanov¹, K.I. Yesmembetov, E.N. Nikulkina¹, T.P. Rozina^{1,3}, E.L. Tanaschuk¹, E.Z. Burnevitch¹, V.V. Karpov¹, A.L. Filatova^{1,3}, E.K. Ibragimov, M.V. Severov

¹Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, ²National Scientific Center for Oncology and Transplantology, Astana, Kazakhstan,3Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Hepatitis delta virus (HDV) is a defective agent co-infecting approximately 5% of chronic hepatitis B virus (HBV) carriers. An estimated 15 to 20 million patients worldwide are infected with HDV. Co-Infection with HBV and HDV occurs either simultaneously or as superinfection in individuals who already have chronic hepatitis B. Chronic hepatitis D is considered to be the most severe and progressive liver diseases with a high risk of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Pegylated interferon-alfa remains the only approved drug for treatment of chronic hepatitis D. However, it is characterized by low efficacy and high risk of adverse effects. New insights from the HDV life cycle have resulted in the development of novel promising classes of drug (entry receptor inhibitors, farnesyltransferase inhibitors, and nucleic acid polymers) that are currently under clinical evaluation.

Key words. Hepatitis D virus, chronic hepatitis, treatment. Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: D.T. Abdurakhmanov. Tareev Clinic of Internal Diseases, Rossolimo, 11/5, Moscow, 119435, Mos cow, Russia. abdjamal@mail.ru.

To cite: Abdurakhmanov DT, Yesmembetov KI, Nikulkina EN, et al. Chronic hepatitis D: current state of the art and emerging treatment. Clin Pharmacol Ther 2019;28(1):26-34. DOI 10.32756/0869-5490-2019-1-26-34.





ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Псориаз: клинические особенности, факторы риска и ассоциированные коморбидные состояния

А.Л. Бакулев

Кафедра дерматовенерологии и косметологии. ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумов ского МЗ РФ.

Для корреспонденции: А.Л. Бакулев. Кафедра дерматовенерологии и косметологии, Саратовский ГМУ им. В.И. Разу мов ского. Саратов. 410028, ул. Провиантская, 22. al ba05@mail.ru. Цель. Анализ подходов к лечению пациентов с различной тяжестью псориаза, влияния клинических особенностей заболевания, факторов риска и коморбидных состояний на течение псориаза, а также оценка физического и психоэмоционального качества жизни пациентов.

Материал и методы. В исследование включали российских пациентов, принимавших участие в международном неинтервенционном исследовании ATLAS. С помощью опросников регистрировали длительность и тяжесть течения дерматоза, терапию и причины ее изменения, выраженность субъективных ощущений, коморбидные заболевания, показатели "бремени" псориаза, отражающие качество жизни, тревожность, депрессию, а также совпадение мнений врача и пациента о клинических проявлениях псориаза и эффективности лечения.

Результаты. В российских центрах в исследование были включены 300 больных псориазом. Средне-тяжелые и тяжелые формы псориаза чаще встречались в среднем и пожилом возрасте (45 лет и старше), более чем в половине случаев сопровождались поражением открытых и сенситивных участков кожного покрова и в 11% случаев ассоциировались с тревожностью или депрессией. Субъективные проявления дерматоза и эмоциональные расстройства оказывали неблагоприятное влияние на качество жизни больных. Сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, сахарный диабет 2 типа, а также псориатический артрит весьма часто встречались у больных псориазом, что целесообразно учитывать при выборе тактики обследования и ведения пациентов.

Заключение. Специалистам следует уделять больше внимания субъективным проявлениям дерматоза и эмоциональной сфере пациентов, оказывающим неблагоприятное влияние на качество жизни больных.

Ключевые слова. Псориаз, клинические проявления, зуд, коморбидные состояния, терапия, удовлетворенность лечением.

сориаз - хроническое воспалительное заболевание с преимущественным поражением кожного покрова, которым страдают 2-3% населения [1,2]. При мерно у одной трети пациентов заболевание характеризуется средне-тяжелым или тяжелым рецидивирующим течением и может сопровождаться развитием псориатического артрита, который, в свою очередь, может привести к инвалидизации пациентов [3,4].

Ряд заболеваний сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертония), сахарный диабет 2 типа, метаболический синдром, ожирение и депрессию принято считать коморбидными псориазу состояниями, которые не просто сопутствуют дерматозу, а имеют с ним общие патогенетические особенности, обус ловленные развитием системного иммуновоспалительного процесса в организме пациентов. Важную роль в патогенезе воспаления отводят дендритным антиген-презентирующим клеткам. Т-лимфоцитам 1-го и 17-го типов, а также провоспалительным интерлейкинам, в том числе интерлейкину (ИЛ)-2, интерферону (ИФН)-у, фактору некроза опухоли-а, ИЛ-12, ИЛ-23, ИЛ-17 и ИЛ-22 [6,7].

Мало изученным аспектом лечения остается вопрос об удовлетворенности пациентов с псориазом проводимой терапией. Любопытные факты были установлены в крупном исследовании, проведенном На цио нальным фондом псориаза в США в 2003-2011 гг. [8]. Выяснилось, что 36,6-49,2% пациентов с псориазом вообще не получали никакого лечения, хотя 23,6-35,5% больных страдали средне-тяжелой формой дерматоза, а 9,4-29,7% — тяжелой. При этом среди получавших лечение 29,5% и 21,5% больных со средне-тяжелым и тяжелым псориазом, соответственно, использовали только топические препараты. Наиболее часто используемым метода фототерапии было

Для цитирования:

Бакулев А.Л. Псориаз: клинические особенности, факторы риска и ассоциированные коморбидные состояния. Клин фармакол тер 2019;28(1):35-39. DOI 10.32756/0869-5490-2019-1-35-39.





ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ТАБЛИЦА. 1. Возраст пациентов с псориазом и тяжесть дерматоза (% больных)

Возраст, лет	Все пациенты	Чистая/почти чистая кожа	Легкий псориаз	Средне-тяжелый псориаз	Средне-тяжелый/ тяжелый псориаз	Тяжелый псориаз
18-35	33	39	32	37	29	7
36-45	17	16	24	11	13	21
46-55	22	22	21	20	23	31
56-65	21	19	18	24	25	28
Старше 65	7	5	5	9	10	14

УФВ-излучение, а самым распространенным лекарственным препаратом для системной терапии — метотрексат. Причины прекращения терапии в данном исследовании включали в себя не только плохую переносимость или неэффективность генно-инженерных биологических препаратов, но и невозможность бесплатного лечения при отсутствии адекватного страхового покрытия. В целом 52,3% пациентов с псориазом и 45,5% пациентов с псориатическим артритом были недовольны проводимым лечением.

В 2015-2016 гг. в девяти странах (Великобритания, Франция, Германия, Италия, Испания, Россия, Южная Корея, Бразилия, Мексика) было проведено неинтервенционное исследование CAIN457A2007 (ATLAS), целью которого было изучение клинических особенностей средне-тяжелого и тяжелого псориаза и влияния "бремени" заболевания на качество жизни пациентов (n=3821) [9-11]. Настоящая статья подготовлена на основании данных, полученных в российских центрах, принимавших участие в исследовании ATLAS.

Целью исследования был анализ подходов к лечению пациентов с различной степенью тяжести псориаза, влияния клинических особенностей заболевания, выявленных факторов риска и коморбидных состояний на течение псориаза, а также оценка физического и психоэмоционального качества жизни пациентов.

Материал и методы

Участниками исследования ATLAS стали врачи, выбранные организацией Medefield из 2 млн практикующих врачей по следующим критериям: достаточная врачебная практика (не менее 75 пациентов в месяц, в том числе не менее 10 человек с дерматологическими заболеваниями в месяц; опыт работы более 3 лет, но менее 30 лет). Специалисты первоначально заполняли опросники для своих пациентов с псориазом и отправляли им через Интернет. Таким образом, специалисты не могли повлиять на мнение пациентов, а последние могли не опасаться, что их ответы на вопросы могут привести к ухудшению взаимоотношений с врачом.

Регистрировали следующие данные: демографические показатели (возраст, пол); характеристика заболевания (длительность заболевания; тяжесть — с помощью индексов PASI, BSA, PGA/IGA); анамнез (предыдущие и текущие режимы терапии, причины изменения терапии, тяжесть заболевания при текущем режиме лечения псориаза); интенсивность зуда и других субъективных ощущений (NRS); сопутствующие заболевания (в том числе псориатический артрит и коморбидные состояния); физические способности и ментальность (SF-12); показатели "бремени псориаза", отражающие качество жизни (DLQI), сон, тревожность, депрессию (EQ-5D и VAS) и потерю работоспособности (WPAI); совпадение мнений врачей и пациентов о клинических проявлениях и течении псориаза и удовлетво-

ренности терапией.

Оценка тяжести и распространенности псориаза в соответствии с протоколом исследования проводилась по следующим критериям:

- чистая или почти чистая кожа: PASI ≤5 или PGA/IGA = 0 или 1 (если отсутствует PASI) или BSA ≤1 (если отсутствуют PASI и PGA/IGA); DLQI ≤1;
- легкий псориаз: 5< PASI ≤10 или PGA/IGA = 2 (если отсутствует PASI) или 1< BSA <3 (если отсутствуют PASI и PG /IGA); 1< DLOI ≤10;
- средне-тяжелый псориаз 10< PASI ≤20 или PGA/IGA = 3 (если PASI отсутствует) или 3 ≤ BSA ≤10 (если отсутствуют PASI и PGA/IGA); 10< DLQI ≤20;
- средне-тяжелый-тяжелый псориаз: PASI>10 или PGA/ IGA = 3 или 4 (если отсутствует PASI) или BSA>3 (если отсутствуют PASI и PGA/IGA); DLQI>10;
- тяжелый псориаз: PASI >20 или PGA/IGA = 4 (если отсутствует PASI) или BSA >10 (если отсутствуют PASI и PGA/IGA); DLQI >20.

Результаты

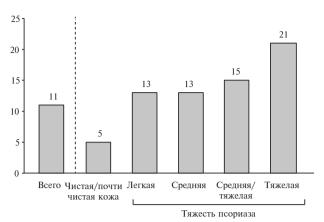
В России в неинтервенционном исследовании приняли участие 300 больных псориазом в возрасте от 18 до 70 лет, в том числе 160 (53%) мужчин и 140 (47%) женщин. Тяжесть и распространенность псориатического процесса были в определенной степени связаны с возрастом (табл. 1). Число больных с чистой или почти чистой кожей было значительно выше в возрасте от 18 до 44 лет, в то время как у пациентов более старшего возраста преобладали средне-тяжелые и тяжелые формы псориаза. Псориаз с локализацией эффлоресценций на видимых участках кожного покрова (волосистая часть головы, лицо, ладонные и тыльные поверхности кистей, пальцы и ногтевые пластинки) был установлен у 194 (65%) пациентов, с поражением сенситивных областей (кожа головы, лица, гениталий и перианальной области) — у 125 (42%). У пациентов с поражением чувствительных областей кожного покрова обострение псориаза на протяжении последних 12 мес наблюдали чаще (63%), чем у больных без поражения данных областей тела (39%).

Мучительным субъективным симптомом был зуд различной степени интенсивности, который наблюдался у 111 (57%) и 75 (60%) пациентов с поражением открытых участков кожи и чувствительных областей, соответственно. При отсутствии высыпаний на открытых участках и в сенситивных зонах кожного покрова зуд встречался реже — у 43 (45%) и 79 (48%) больных, соответственно.

Тревожные или депрессивные состояния наблюдались у 11% больных и чаще развивались у больных с более распространенным и тяжелым псориазом (рис. 1,







тяжести псориаза

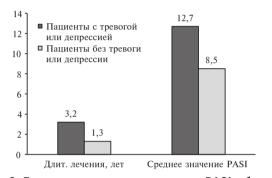


Рис. 2. Длительность терапии и значения PASI у больных псориазом с тревогой или депрессией и без них. Разница PASI достоверная (p=0,003)

2). Кроме того, у значительной части пациентов были диагностированы сердечно-сосудистые заболевания, ожирение и сахарный диабет 2 типа, частота которых увеличивалась с возрастом (рис. 3). Однако только 11 (4%) участников исследования были консультированы кардиологом. Среди обследованных пациентов было 84 (34%) курильщика, а алкоголь употребляли 133 (44%) больных, в том числе еженелельно -15 (5%), не менее одного раза в месяц -69 (23%), реже одного раза в месяц -49 (16%).

Псориатический артрит был диагностирован у 57 (19%) пациентов. При этом ревматологом были ранее консультированы только 32 (11%) участника исследования. Чаще всего псориатический артрит регистрировали у пациентов в возрасте от 55 до 64 лет (32%) и от 45 до 54 лет (28%) и реже в возрасте от 18 до 35 лет (21%), от 36 до 44 лет (9%) и старше 65 лет (11%). Таким образом, наиболее часто псориатический артрит развивался в молодом или зрелом возрасте. Частота развития псориатического артрита зависела от длительности, тяжести и распространенность псориаза, которую оценивали с помощью PASI (рис 4).

Основным методом лечения у российских пациентов с псориазом была топическая терапия, которую применяли в 60% случаев (рис. 5). Реже назначали антигистаминные препараты (38%) и комбинированную терапию системными и местными средствами (33%). Терапию

генно-инженерными биологическими препаратами получали не более 5% больных (инфликсимаб и устекинумаб в 83% и 17% случаев, соответственно).

При оценке удовлетворенности результатами лечения мнения врача и пациента совпадали только в 34% случаев (рис. 6). Частота совпадений мнений врача и пациента при оценке выраженности зуда также была невысокой (34%). Данный факт еще раз подчеркивает важность оценки качества жизни пациента в реальной клинической практике для обеспечения максимально эффективной помощи пациентам с псориазом.

Обсуждение

Таким образом, более чем у половины больных псориа-Рис. 1. Частота (%) тревоги или депрессии в зависимости от зом наблюдалось поражение открытых участков кожи и (или) анатомических областей с повышенной чувствительностью, что может оказывать влияние на выбор терапии. В настоящее время считается, что терапевтическая стратегия при наличии рецидивирующего псориаза с поражением участков, которые не могут быть покрыты одеждой, должна быть более активной и направленной не только на достижение очередной ремиссии дерматоза, но и на ее максимальную пролонгацию при удовлетворительном качестве жизни больных [11-13]. Вовлечение чувствительных областей в патологический процесс ограничивает возможности топической терапии псориаза у пациентов в фазу прогрессирования дерматоза из-за возможного раздражающего действия некоторых топических средств, содержащих препараты кислоты салициловой или кальципотриола [14]. Именно у пациентов с высыпаниями в чувствительных областях кожного покрова чаще наблюдалось обострение псориаза в течение последних 12 месяцев.

> Мучительным субъективным симптомом был зуд различной степени интенсивности, который отмечался более чем у половины пациентов с поражением открытых участков кожи и чувствительных областей и несколько реже у больных псориазом других участков

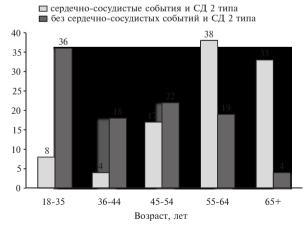


Рис. 3. Частота (%) сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения или сахарного диабета 2 типа у больных псориазом в зависимости от возраста





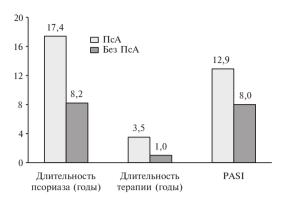


Рис. 4. Длительность псориаза и терапии и тяжесть псориаза (PASI) у пациентов с псориатическим артритом и без артрита

кожного покрова. Значение данного симптома нельзя недооценивать, так как зуд кожи способствует ее расчесам и может привести к появлению новых эффлоресценций из-за изоморфной реакции, характерной для прогрессирующего псориатического процесса. Кроме того, зуд ухудшает качество сна и может способствовать формированию различных психо-соматических реакций у больных псориазом [15-17].

В последние годы значительно увеличился интерес специалистов к проблеме тревожности и (или) депрессии при дерматозах. При псориазе данные расстройства в настоящее время рассматривают не просто как ситуационно-обусловленные состояния, связанные с наличием высыпаний на коже (в том числе на ее открытых участках и в чувствительных областях), а ассоциируют с системным иммунным воспалением в организме больных [6]. Врачам-дерматовенерологам следует учитывать данные обстоятельства в своей практической деятельности и при наличии выраженной тревоги/ депрессии рекомендовать пациентам консультацию психотерапевта. Назначать системные ароматические ретиноиды таким пациентам следует после тщательной оценки пользы/риска не только с точки зрения поражения кожи, но и потенциального усиления выраженности депрессивного или тревожного расстройства.

У многих пациентов с псориазом наблюдались сердечно-сосудистые заболевания, ожирение и сахарный диабет 2 типа, частота которых увеличивалась с возрастом, однако только 4% участников исследования были осмотрены кардиологом. В этой связи очевидно, что усилия дерматовенерологов должны быть направлены, с одной стороны, на формирование междисциплинарного подхода к ведению таких больных, а с другой стороны, на подбор не только эффективной, но и безопасной терапии самого псориаза. Перечисленные выше коморбидные состояния могут существенно ограничить выбор метода/средства лечения конкретного пациента с псориазом. Например, фотохимиотерапия не может быть назначена пациентам с сахарным диабетом, так как при этом состоянии противопоказаны фотосенсибилизаторы. Применение циклоспорина, повышающего АД, нежелательно у пациентов со стойкой артериальной гипертонией. Некоторые препараты, обладающие доказанной клинической эффективностью в лечении псориаза, могут усугублять течение метаболического синдрома, оказывая неблагоприятное влияние на функцию печени (например, метотрексат или системные ретиноиды могут вызвать повышение активности аминотрансфераз, гамма-глутамилтранспептидазы, уровней билирубина и холестерина). Наконец, избыточная масса тела в настоящее время рассматривается в качестве предиктора недостаточного ответа на терапию ингибиторами фактора некроза опухоли- α [18].

Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что средне-тяжелые и тяжелые формы псориаза чаще встречаются у пациентов в возрасте 45 лет и старше и сопровождаются вовлечением в патологический процесс открытых и сенситивных участков кожного покрова. Средне-тяжелый и тяжелый псориаз может ассоциироваться с тревожностью или депрессией. Мнения врача и пациента с псориазом относительно выраженности зуда и удовлетворенности назначенным



Рис. 5. Частота применения (%) различных лекарственных препаратов у больных псориазом. ГИБП - генно-инженерные биологические препараты





ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ



Рис. 6. Частота (%) совпадений мнений врачей и пациентов о тяжести псориаза и удовлетворенности лечением

лечением совпадают далеко не всегда. Специалистам следует уделять больше внимания субъективным проявлениям дерматоза и эмоциональной сфере пациентов, оказывающим неблагоприятное влияние на качество жизни больных. Сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, сахарный диабет 2 типа, а также псориатический артрит достаточно часто встречаются у больных псориазом. Коморбидные состояния должны учитываться специалистами при выборе терапевтической стратегии и тактики ведения пациентов с данной патологией и требуют междисциплинарного подхода.

Конфликт интересов: нет.

- Kurd SK, Gelfand JM. The prevalence of previously diagnosed and undiagnosed psoriasis in US adults: results from NHANES 2003-2004. J Am Acad Dermatol 2009;60:218-24.
- Augustin M, Reich K, Glaeske G, et al. M. Co-morbidity and agerelated prevalence of psoriasis: analysis of health insurance data in Germany. Acta Derm Venereol 2010;90:147-51.
- Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. J Am Acad Dermatol 2008;58:851-64.
- Gladman DD, Antoni C, Mease P, et al. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. Ann Rheum Dis 2005;64(Suppl. 2):ii14-7.
- Augustin M, Reich K, Glaeske G, et al. M. Co-morbidity and agerelated prevalence of psoriasis: analysis of health insurance data in Germany. Acta Derm Venereol 2010;90:147-51.
- Reich K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012;26(Suppl 2):3-11.
- Boehncke WH, Boehncke S. Cardiovascular mortality in psoriasis and psoriatic arthritis: epidemiology, pathomechanisms, therapeutic implications, and perspectives. Curr Rheumatol Rep 2012;14(4):343-8.
- Armstrong AW. Undertreatment, treatment trends, and treatment dissatisfaction among patients with psoriasis and psoriatic arthritis in the United States: findings from the National Psoriasis Foundation surveys, 2003-2011. JAMA Dermatol 2013;149(10):1180-5
- Jo S, et al. Systemic therapy eligible psoriasis patients with visible and sensitive skin involvement experience greater disease burden: results from a large observational physician and patient survey. 25th European Academy of Dermatology and Venereology Congress, 2016, Vienna, Austria, P2031.
- Guevara-Sangines E, et al. Describing real-world patient outcomes associated with different conventional systemic treatment patterns: results from a multinational physician and patient survey. 25th European Academy of Dermatology and Venereology Congress, 2016, Vienna, Austria, P2094.

- 11. Augustin M, et al. Systemic therapy eligible psoriasis patients with comorbidities experience worse disease burden: Results from a large observational physician and patient survey. 25th European Academy of Dermatology and Venereology Congress, 2016, Vienna, Austria, P2097.
- Бакулев А.Л. Стратегия "лечение до достижения цели" при псориазе. Актуальные вопросы устойчивости к биологической терапии. Вестник дерматол 2006;5:32-8 [Bakulev AL. Treat-to-target' strategy in psoriasis. Current trends in resistance to biologic therapy. Vestnik Dermatologii 2006;5:32-8 (In Russ.)].
- Gisondi P, Altomare G, Ayala F at al. Italian guidelines on the systemic treatments of moderate-to-severe plaque psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2017;31(5):774-90.
- Schlager JG, Rosumeck S, Werner RN, at al. Topical treatments for scalp psoriasis: summary of a Cochrane Systematic Review. Br J Dermatol 2017;176:604-14.
- Olek-Hrab K, Hrab M, Szyfter-Harris J, Adamski Z. Pruritus in selected dermatoses. Fur Rev Med Pharmacol Sci 2016;20(17):3628-41.
- Reich A, Modrek K, Szepietowski JC. Interplay of itch and psyche in psoriasis: An update. Acta Derm Venereol 2016;96(217):55-7.
- Mrowietz U, Chouela EN, Mallbris L at al. Pruritus and quality of life in moderate-to-severe plaque psoriasis: post hoc explorative analysis from the PRISTINE study. J Eur Acad Dermatol Veneroed 2015;29(6):1114-20
- study. J Eur Acad Dermatol Venereol 2015;29(6):1114-20.
 18. Gisondi P, Del Giglio M, Girolomoni G. Considerations for systemic treatment of psoriasis in obese patiens. Am J Clin Dermatol 2016;17:609-15.

Clinical features of psoriasis, risk factors and associated comorbidity

A.L. Bakulev

Department of dermatovenerology and cosmetology, Saratov State Medical University, Saratov, Russia

Aim. To study the approaches to treatment of patients with psoriasis of different severity and the impact of clinical manifestations, associated risk factors and comorbid conditions on the course of psoriasis and to evalute the disease related quality of life of patients.

Material and methods. We recruited the Russian patients with psoriasis who participated in the international non-interventional ATLAS study. Using questionnaires, we recorded the duration and the severity of skin disease, treatment, intensity of signs and symptoms, comorbid conditions, parameters of the burden of disease, anxiety, depression, as well as agreement of physicians' and patients' opinions about clinical manifestations of psoriasis and efficacy of treatment.

Results. In the Russian centers, 300 patients with psoriasis have been enrolled in the study. Moderately severe and severe psoriasis was more common in patients aged 45 years and older, frequently affected the open and sensitive areas of skin, and in 11% of cases was associated with anxiety and depression. Subjective symptoms and emotional disorders had negative impact on the quality of life of patients. Cardiovascular diseases, obesity, type 2 diabetes, as well as psoriatic arthritis frequenty occurred in patients with psoriasis. Comorbidity should be taken into account when choosing the plan of investigation and treatment of patients.

Conclusion. Dermatologists should pay more attention to subjective manifestations of psoriasis and emotional disorders that have negative impact on quality of life of patients.

Key words. Psoriasis, clinical manifestations, ithcing, comorbid conditions, treatment satisfaction.

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: A.L. Bakulev. Proviantskaya, 22, Saratov, 410028, Russia. al_ba05@mail.ru.

To cite: Bakulev AL. Clinical features of psoriasis, risk factors and associated comorbidity. Clin Pharmacol Ther 2019;28(1):35-39. DOI 10.32756/0869-5490-2019-1-35-39.





Математико-статистическая оценка влияния монтелукаста на клиническую эффективность противоастматической терапии у детей

О.В. Жукова

ФГБОУ ВО "Приволж ский исследовательский медицинский университет" МЗ РФ, Нижний Новгород

Для корреспонденции:
О.В. Жукова, доцент кафедры управления и экономики фармации и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО "Приволжский исследовательский медицинский университет" МЗ РФ. Нижний Новгород, 603950, пл. Минина и Пожарского, 10/1. ov-zhukova@mail.ru.

Цель. Проведение математико-статистической оценки клинической эффективности противоастматической терапии у детей при добавлении антагониста лейкотриеновых рецепторов монтелукаста.

Материал и методы. В ретроспективном исследовании анализировали истории болезни 608 пациентов с бронхиальной астмой (БА), госпитализированных в 2014-2015 гг. Определяли абсолютную эффективность лечения в экспонируемой и неэкспонируемой группах, атрибутивную эффективность, относительную эффективность, популяционную атрибутивную эффективность, а также стандартные ошибки и доверительные интервалы для каждого вида эффективности. Экспонируемой считали группу пациентов, которые получали монтелукаст в составе противоастматической терапии. В основе математико-статистической оценки лежит концепция факторов риска.

Результаты. Абсолютная эффективность в экспонированной и неэкспонированной группах составила 91,85% (95% доверительный интервал [ДИ] 90,15-93,55) и 74,85% (95% ДИ 72,49-77,21), соответственно, атрибутивная эффективность — 17,00% (95% ДИ 10,91-23,09), относительная эффективность — 1,23 (95% ДИ 0,21-2,24), популяционная атрибутивная эффективность — 7,55% (95% ДИ 2,49-12,61).

Заключение. В проведенном ретроспективном исследовании отмечено повышение клинической эффективности противоастматической терапии при добавлении монтелукаста.

Ключевые слова. Бронхиальная астма, дети, противоастматическая терапия, клиническая эффективность, математикостатистическая зависимость.

ронхиальная астма (БА) у детей относится к числу распространенных аллергических болезней. За последние годы во всем мире, в том числе и в России, отмечается тенденция к увеличению заболе-

ваемости детей БА и ее более тяжелому течению. Стремительно растет число детей, страдающих БА с раннего возраста [1-3]. Суще ственный прогресс в лечении БА был достигнут после внедрения базисной (контролирующей) терапии, воздействующей на хронический аллергический воспалительный процесс в бронхах и тем самым уменьшающей вероятность развития бронхообструкформирования необратимой структурной перестройки стенки бронха. К средствам базисной терапии относятся ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) и системные глюкокортикостероиды (ГКС), длительно действующие М-холинолитики, антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛР), длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА) в комбинации с ИГКС, кромоны (кромоглициевая кислота, недокромил натрия), пролонгированные теофиллины, моноклональные антитела к IgE [4,5]. Лечение больных тяжелой, рефрактерной к терапии БА представляет серьезную проблему. Больные БА тяжелого течения нуждаются в высоких дозах комбинированных препаратов (ИГКС и ЛЛБА), а при их неэффективности в назначении системных ГКС [6].

В последнее время большое внимание уделяется использованию АЛР в терапии БА. Предлагается их применение как альтернативы гормональной терапии [7-9]. В клинических исследованиях показана высокая клиническая эффективность АЛР в лечении БА у детей [10,11]. Добавление АЛР приводило к повышению эффективности терапии при любой степени тяжести БА у детей всех возрастных групп [12]. Имеются исследования, демонстрирующие преимущество монтелукаста перед плацебо при вызванной физической нагрузкой бронхоконстрикции у детей [13]. Однако по данным систематизированного обзора литературы, монтелукаст по эффективности в профилактике обострений БА у детей уступал ИГКС [14]. В руководстве Итальянского общества педиатров

Для цитирования: Жукова О.В. Математико-статистическая оценка влияния монтелукаста на клиническую эффективность противоастматической терапии у детей. Клин фармакол тер 2019;28(1):40-43. DOI 10.32756/0869-5490-2019-1-40-43.





ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ТАБЛИЦА 1. Схемы противоастматической терапии БА в стационаре

Схема терапии	Частота назначения,%	Препараты	%
ИГКС	29,93	Флутиказона пропионат	36,31
		Будесонид	63,69
Комбинация ИГКС, КДАХ и КДБА	11,37	Будесонид/ипратропия бромид/фенотерола гидробромид	100
Комбинация ИГКС и ДДБА	14,55	Формотерол/будесонид	49,43
	Ź	Салметерол/флутиказона пропионат	50,57
Комбинация ИГКС и АЛР	15,22	Будесонид/монтелукаст	100
Комбинация ИГКС, ДДБА и АЛР	11,04	Формотерол/будесонид/монтелукаст	51,52
	,	Салметерол/флутиказона пропионат/монтелукаст	48,48
Комбинация ИГКС, КДБА, КДАХ и АЛР	11,37	Будесонид/ипратропия бромид/фенотерола гидробромид/монтелукаст	100
Комбинация КДБА, КДАХ и АЛР	6,52	Ипратропия бромид/фенотерола гидробромид/монтелукаст	100

не рекомендуется добавление монтелукаста к стандартной терапии обострения БА [15]. Данное утверждение основано на результатах обзора Cochrane, в котором не было обнаружено статистически значимого снижения риска госпитализации при применении перорального монтелукаста в дополнение к стандартной терапии [16]. Также это утверждение подтверждено некоторыми последними исследованиями [17].

Целью данного исследования было проведение математико-статистической оценки клинической эффективности противоастматической терапии у детей при добавлении монтелукаста.

Материал и методы

Ретроспективно анализировали истории болезни пациентов с БА, госпитализированных в стационар г. Нижнего Новгорода в 2014-2015 гг. Первую группу (экспонируемую) составили пациенты, в схемы терапии которых был добавлен монтелукаст, вторую группу (неэкспонируемую) — пациенты, которые не получали этот препарат. Положи тель ным клиническим эффектом считали улучшение состояния (при выписке) при применении изначально назначенной схемы лечения без увеличения дозировок или кратности введения лекарственных препаратов и без добавления новых лекарственных препаратов (таких как эуфиллин, системные ГКС и др.) к назначенной противоастматической терапии.

Определяли абсолютную эффективность терапии в двух группах, атрибутивную эффективность, относительную эффективность, популяционную атрибутивную эффективность, а также стандартные ошибки и 95% доверительный интервал для каждого вида эффективности. В основе математико-статистической оценки лежит концепция факторов риска [18].

Результаты

В исследование были включены результаты фармакотерапии 608 пациентов в возрасте от 1 до 17 лет, госпитализированных в стационар по поводу обострения БА. Средний возраст пациентов в 2014 г. составил 9,08±4,52 лет, в 2015 г. — 8,90±4,24 лет. Количество мальчиков, госпитализированных в анализируемый период, превысило количество девочек в 2,5 раза (71,4% и 28,6%, соответственно). В качестве базисной противоастматической терапии в стационаре в анализируемом периоде использовали следующие лекарственные препараты и их комбинации: 1) ИГКС в качестве монотерапии; 2)

комбинацию ИГКС, коротко действующего антихолинергического препарата (КДАХ) и коротко действующего β_2 -агониста (КДБА); 3) комбинацию ИГКС и ДДБА; 4) комбинацию ИГКС и АЛР; 5) комбинацию ИГКС, ДДБА и АЛР; 6) комбинацию ИГКС, КДАХ, КДБА и АЛР; 7) комбинацию КДБА, КДАХ и АЛР (табл. 1). Для каждой схемы терапии определяли абсолютное количество положительных и отрицательных клинических исходов (табл. 2).

Первым этапом анализа статистической зависимости между эффективностью и наличием монтелукаста в составе противоастматической терапии у детей было построение таблицы сопряженности (табл. 3), после чего была сформулирована гипотеза: введение монтелукаста в схему противоастматической терапии увеличивает количество положительных клинических исходов при БА, не требуя замены, увеличения дозировки или добавления новых лекарственных препаратов. Абсо лютная эффективность (частота ответа на лечение в процентах по отношению к общему числа пациентов в группе) противоастматической терапии в экспонируемой и неэкспонируемой группах составила 91,85% (95% доверительный интервал [ДИ] 90.15-93.55) и 74.85% (95% ДИ 72,49-77,21), соответственно. Чтобы оценить вклад добавления монтелукаста в улучшение результатов лечения, рассчитывали атрибутивную эффективность, или разницу абсолютной эффективности в двух группах. Атрибутивная эффективность составила 17,00% (95% ДИ 10,91-23,09). Рассчитанные дове рительные интервалы не включали в себя 0 или отри цательные значения, поэтому могут

ТАБЛИЦА 2. Число положительных и отрицательных клинических исходов при использовании схем противоастматической терапии у детей

Схема терапии	Число полож. клинических исходов	Число отр. клинических исходов
ИГКС	122	60
ИГКС + КДАХ + КДБА	55	14
ИГКС + ДДБА	78	10
ИГКС + АЛР	35	4
ИГКС + ДДБА + АЛР	84	7
ИГКС + КДБА + КДАХ + АЛР	64	4
КДБА + КДАХ + АЛР	63	5



ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ТАБЛИЦА 3. Таблица сопряженности

Монтелукаст в составе противоастматической	Клиниче	Клинический эффект		
терапии	Да	Нет		
Есть	248	22	270	
Нет	253	85	338	
Всего	501	107	608	

статистически значимыми. Относительная эффективность, т.е. отношение абсолютной эффективности в двух группах, равнялась 1,23 (95% ДИ 0,21-2,24) и свидетельствовала о том, что добавление монтелукаста к стандартной терапии повышает ее эффективность. Однако значения 95% ДИ не позволяют говорить о состоятельности гипотезы об однозначном увеличении клинической эффективности с математико-статистической точки зрения.

Популяционная атрибутивная эффективность — это абсолютная разница отношения числа положительных исходов и числа пациентов во всей выборке и отношения числа положительных исходов и числа пациентов в неэкспонированной группе. Этот показатель, в отличие от атрибутивной эффективности, характеризует популяционную составляющую эффективности и зависит от того, насколько широко применяется монтелукаст в данной популяции. Популяционная атрибутивная эффективность составила 7,55% (95% ДИ 2,49-12,61). Таким образом, использование монтелукаста в составе противоастматической терапии приводит к увеличению клинической эффективности во всей популяции на 7,55%.

Обсуждение

Методология оценки клинической эффективности основывается на статистических показателях (средняя, ошибка средней, ДИ), которые, в свою очередь, базируются на теории вероятности. Данная методология нашла отражение в оценке влияния рисков. Поэтому, рассчитывая те или иные объекты воздействия на изучаемую систему, следует говорить не об абсолютной (точной) зависимости исхода от фактора, а о степени вероятности данной зависимости. Зависимость исхода от воздействующего фактора может быть резко выраженной, и в этом случае статистически достоверная вероятность подобной зависимости обнаруживается в достаточно небольших выборках. Если же зависимость исхода от воздействия фактора имеется, но слабо выражена, то для обнаружения статистически достоверной ее вероятности необходимы большие по объему выборки, порой, даже в пределах популяции (например, население конкретного региона).

Методы атрибутивной статистики (определение абсолютной, атрибутивной, относительной и популяционной атрибутивной эффективности) впервые предложены для оценки клинической эффективности фармакотерапии в условиях реальной клинической практики. Данная методика определения эффективности может быть полезна для организаторов здравоохра-

нения, клинических фармакологов, принимающих участие в создании Формуляра как для конкретной медицинской организации, так и для региона в целом. Методика позволяет, зная вероятности эффективности, планировать лекарственное обеспечение, избегая неопределенности в управлении закупками и поставками лекарственных препаратов. Использование матемаметолов при анализе тических клинической эффективности дает возможность избежать элементов субъективной оценки фармакотерапии. Зачастую цифровые показатели клинической эффективности, такие как отношение рисков, отношение шансов, рассчи тываются специалистами только в клинических исследованиях. Методы атрибутивной статистики, представленные в статье, позволяют оценивать зависимость клинической эффективности лечения от включения того или иного препарата в схемы терапии, что не всегда возможно оценить в ходе клинических исследований, так как нельзя протестировать все комбинации лекарственных препаратов, используемых в клинической практике.

Использование методов математической и прикладной статистики, а также компьютерных технологий является в настоящее время закономерным требованием качественного развития системы здравоохранения в плане оптимизации технологий здравоохранения.

Заключение

Добавление монтелукаста к схеме противоастматической терапии увеличивает вероятность наступления положительного клинического исхода на 17,00%, а во всей популяции на 7,55%. Также установлено, что использование монтелукаста приводит к увеличению клинической эффективности в 1,23 раза. В исследуемой выборке отчетливо показано увеличение клинической эффективности схем терапии при включении в них монтелукаста.

Конфликт интересов: нет.

- Зайцева О.В, Муртазаева О.А. Бронхиальная астма у детей: современные аспекты терапии. Вопросы современной педиатрии 2011;10(6):148-56 [Zaiceva OV, Murtazaeva OA. Bronchial asthma in children: modern aspects of therapy. Questions of modern pediatrics. Voprosi sovremennoi pediatrii 2011; 10(6):148-56 (In Russ)]
- Шаравии А.О, Смирнова С.В. Микоплазмоз, хламидиоз и бронхиальная астма с позиций этногенеза. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН 2012;3:222-5 [Sharavii AO, Smirnova SV. Mycoplasmosis, chlamydia and bronchial asthma from the standpoint of ethnogenesis. Byulleten VSNC SO RAMN 2012;3:222-5 (In Russ.)].
- Хелимская И.В., Алексеенко С.А. Бронхиальная астма и аллергическая патология — два звена единого процесса. Дневник казанской медицинской школы 2013;1:40-2 [Helimskaya IV, Alekseenko SA. Bronchial asthma and allergic pathology are two links of a single process. Dnevnik kazanskoi medicinskoi shkoli 2013;1:40-2 (In Russ.)].
- Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2016. www.ginasthma.com
- Зайцева О.В. Бронхиальная астма и респираторные инфекции у детей. Медицинский совет 2013;1:34-41 [Zaiceva OV. Bronchial asthma and respiratory infections in children. Medicinskii sovet 2013;1:34-41(In Russ.)].
- Ciółkowski J, Mazurek H, Hydzik P, Stasiowska B. Inflammatory markers as exacerbation risk factors after asthma therapy switch from inhaled steroids to montelukast. Pulm Pharmacol Ther 2016;39:7-13.
- Hon KL, Leung TF, Leung AK. Clinical effectiveness and safety of montelukast in asthma. What are the conclusions from clinical trials and meta-analyses? Drug Des Devel Ther 2014;8:839-50.
- Шапорова Н., Трофимов В., Марченко В. Бронхиальная астма тяжелого течения. Атмосфера. Пульмонология и аллергология 2013;4:3-6. [Shaporova N, Trofimov V, Marchenko V. Bronchial asthma severe course. Atmosfera.





ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Pulmonologiya i allergologiya 2013;4:3-6 (In Russ.)].
- Березовский А.С., Незабудкин С.Н., Антонова Т.И., Незабудкина А.С. Место антагониста лейкотриеновых рецепторов (монтелукаста) в терапии персистирующей астмы легкого течения. РМЖ 2010;24:14-50. [Berezovskii AS, Nezabudkin SN, Antonova TI, Nezabudkina AS. Place of leukotriene receptor antagonist (montelukast) in the treatment of persistent asthma. RMJ 2010;24:14-50 (In Russ.)].
- Stelmach I, Ożarek-Hanc A, Zaczeniuk M, et al. Do children with stable asthma benefit from addition of montelukast to inhaled corticosteroids: randomized, placebo controlled trial. Pulm Pharmacol Ther 2015;31:42-8.
 Герасимова Н.Г., Горбатов В.А., Чашина Т.Е. Применение Сингуляра в
- Герасимова Н.Г., Горбатов В.А., Чашина Т.Е. Применение Сингуляра в базисной терапии бронхиальной астмы у детей. Детская больница 2012;2:56-8 [Gerasimova NG, Gorbatov VA, Chashina TE. Use of Singular in basic therapy of bronchial asthma in children. Detskaya bolnica 2012;2:56-8 (In Russ.)].
- Балаболкин И.И., Лукина О.Ф., Гончарова Н.В. Эффективность лечения аколатом при бронхиальной астие у детей. Пульмонология 1998;3:29-33 [Balabolkin II, Lukina OF, Goncharova NV. The effectiveness of acolat treatment in children with bronchial asthma. Pulmonologiya 1998;3:29-33 (In Russ.)].
- Joos S, Miksch A, Szecsenyi J, et al. Montelukast as add-on therapy to inhaled corticosteroids in the treatment of mild to moderate asthma: a systematic review. Thorax 2008;63(5):453-62.
- Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. The role of inhaled corticosteroids and montelukast in children with mild-moderate asthma: results of a systematic review with meta-analysis. Arch Dis Child 2010: 95(5):365-70.
- meta-analysis. Arch Dis Child 2010; 95(5):365-70.

 15. Indinnimeo L, Chiappini E, Miraglia M, et al. Guideline on management of the acute asthma attack in children by Italian Society of Pediatrics. Ital J Pediatrics 2018:44-46
- 16. Watts K, Chavasse RJ. Leukotriene receptor antagonists in addition to usual care for acute asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2012;5.
 17. Wang X, Zhou J, Zhao X, Yi X. Montelukast treatment of acute asthma exacer-
- Wang X, Zhou J, Zhao X, Yi X. Montelukast treatment of acute asthma exacerbations in children aged 2 to 5 years: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Pediatr Emerg Care 2018;34(3):160-4.
- 18. Максимов С.А., Зинчук С.Ф., Давыдова Е.А, Зинчук В.Г. Методические рекомендации Кемерово: КемГМА, 2010; 32 с. [Maksimov SA, Zinchuk SF, Davydova EA, Zinchuk VG. Kem GMA, 2010;32 р. (In Russ.)].

Mathematical evaluation of the efficacy of montelukast in pediatric patients with asthma

O.V. Zhukova

Privolzhsky Research Medical University, Nizhniy Novgorod, Russia

Aim. To evaluate the impact of adding of the leukotriene receptor antagonist (LTRA) montelukast on the efficacy of

antiasthmatic therapy in children.

Material and methods. In a retrospective study, we evaluated the medical records of 608 pediatric patients with bronchial asthma (BA) who were admitted to the hospital in 2014-2015. We estimated the absolute efficacy of treatment in the exposed and unexposed to montelucast groups, the attributable efficacy, the relative efficacy, and the population attributable efficacy along with their standard errors and confidence intervals (CIs). Calculations were based on the risk factor concept.

Results. The absolute efficacy of treatment was 91.85% (95% CI 90.15–93.55) in the exposed to montelucast group of patients and 74.85% (95% CI 72.49-77.21%) in the unexposed group, the attributal efficacy was 17.00% (95% CI 10.91-23.09), the relative efficacy was 1.23 (95% CI 0.21-2.24), and the population attributable efficacy was 7.55% (95% CI 2.49-12.61).

Conclusion. In a retrospective study, adding of montelukast was associdated with an increase in the clinical efficacy of antiasthmatic therapy in pediatric patients.

Key words. Bronchial asthma, children, drug therapy, antiasthmatic treatment, efficacy.

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: O.V. Zhukova. Privolzhsky Research Medical University, Minin and Pozharsky sq, 10/1, Nizhniy Novgorod, 603950, Russia. ov-zhukova@mail.ru.

To cite: Zhukova O.V. Mathematical evaluation of the efficacy of montelukast in pediatric patients with bronchial asthma. Clin Pharmacol Ther 2019;28(1):40-43. DOI 10.32756/0869-5490-2019-1-40-43.







ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Реальная клиническая практика фармакотерапии ревматоидного артрита

А.И. Левитан. О.В. Решетько

Кафедра фармакологии ФГБОУ ВО "Саратовский ГМУ им. В.И. Разумов ского" МЗ РФ, Саратов

Для корреспонденции: О.В. Решетько, Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского. 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112. reshetko@yandex.ru. **Цель.** Определить особенности фармакотерапии ревматоидного артрита (PA) в рамках оказания специализированной медицинской помощи в реальной клинической практике и оценить соответствие назначений современным рекомендациям.

Материал и методы. Проведено открытое фармакоэпидемиологическое исследование, основанное на сплошном анализе историй болезней стационарных пациентов специализированного отделения, обратившихся за помощью в период с января 2013 по апрель 2014 года (230 пациентов) и с января по октябрь 2017 года (90 пациентов).

Результаты. Как в 2013-2014 гг., так и в 2017 г. более чем у трети больных имелась II и III степень активности процесса. В 2013-2014 гг. до госпитализации в стационар болезнь-модифицирующую терапию получали только 84% пациентов (из них 1,7% генно-инженерные биологические препараты [ГИБП]). В 2017 г. доля пациентов, постоянно принимающих базисные противовоспалительные препараты (БПВП), возросла до 93,4%, однако только 3,3% больных получали ГИБП. В стационаре терапия глюкокортикостероидами и/или нестероидными противовоспалительными препаратами в 2013-2014 гг. проводилась у 95,6% больных, в 2017 г. – у 100%. При выписке из стационара в 2013-2014 гг. препараты с доказанной эффективностью (метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин) были рекомендованы в качестве монотерапии 81% пациентов, в 2017 г. - 83,4%. Средняя доза метотрексата составила $13,0\pm4,1$ и $10,7\pm2,8$ мг/нед, соответственно.

Заключение. Стационарная практика фармакотерапии РА как в 2013-2014 гг., так и в 2017 г. в целом соответствовала современным рекомендациям.

Ключевые слова. Ревматоидный артрит, фармакоэпидемиология, базисные противовоспалительные препараты.

аспространенность ревматоидного артрита (РА) среди взрослого населения России составляет 0,5-1,5% и постоянно увеличивается во всех возрастных группах [1-5]. РА представляет серьезную медико-социальную проблему из-за негативного влияния на физическое и психическое состояние больных и приводит к снижению работоспособности, выраженным ограничениям жизнедеятельности и ранней инвалидизации [6-11].

Современное ведение больных РА основано на ранней диагностике и активном лечении до достижения ремиссии [12,13]. В настоящее время постоянно осуществляется пересмотр имеющихся рекомендаций по лечению РА как Европейской антиревматической лиги, так и отечественных. Несмотря на существенный прогресс в терапии РА, достигнутый в последнее время, ее оптимизация остается одной из наиболее актуальных проблем ревматологии и клинической фармакологии. Проведение фармакоэпидемиологического мониторинга фармакотерапии РА является необходимым условием повышения эффективности лечения РА.

Целью фармакоэпидемиологического ис следования было определить особенности сложившейся фармакотерапии РА в рамках оказания специализированной медицинской помощи в реальной клинической практике и оценить соответствие назначений рекомендациям Европейской антиревматической лиги (EULAR) по лечению РА (2017 г.) и Российским клиническим рекомендациям по ревматологии (2013 г.).

Для цитирования: Левитан А.И., Решетько О.В. Реальная клиническая практика фармакотерапии ревматоидного артрита. Клин фармакол тер 2019;28(1):44-49.

DOI 10.32756/0869-

5490-2019-1-44-49.



-

ТАБЛИЦА 1. Демографические характеристики пациентов

		•
Показатели	2013-2014 гг.	2017 г.
	(n=230)	(n=90)
Возраст, лет	55,1±12,8	57,1±11,9
Женщины, %	77,4	80,0
Клиническая стадия, %		
очень ранняя	0,9	6,6*
ранняя	2,6	8,8*
развернутая	51,3	45,5
поздняя	45,2	38,8
Рентгенологическая стадия		
по Штейнброкеру, %		
I	19,1	20,0
II	21,3	24,4
III	38,7	28,9
IV	20,9	26,7
Ревматоидный фактор, %	75,7	74,4
Функциональный класс, %		
I	0	0
II	48,7	50
III	49,1	47,8
IV	2,2	2,2
Число болезненных суставов	$11,3\pm6,5$	$12,1\pm5,7$
Число припухших суставов	$6,1\pm 5,2$	$7,1\pm 5,1$
СОЭ, мм/ч	$17,0\pm10,3$	$14,0\pm 9,2$
DAS28	$4,6\pm1,1$	$4,4\pm1,1$
Степень активности, %		
I	13,5	11,1
II	60,9	57,8
III	25,6	31,1

Примечание: *р≤0,05

Материал и методы

Проведено открытое фармакоэпидемиологическое исследование, основанное на сплошном анализе историй болезней ста ционарных пациентов специализированного отделения одной из больниц г. Саратова, обратившихся за помощью в период с января 2013 по апрель 2014 года и с января по октябрь 2017 года. Объектом исследования были медицинские карты стационарных больных (форма 003/у). Критерии включения в исследование: возраст пациентов 18 лет и старше, подписанное информированное согласие на участие в исследовании и наличие достоверного диагноза "Ревматоидный артрит" код по МКБ-Х: М05.8, М06.0, установленного на основании критериев АСР (1987 г.) и/или ACR/EULAR (2010 г.). Из исследования исключали пациентов с перекрестным синдромом, особыми формами РА (синдромом Фелти и болезнью Стилла взрослых), впервые установленным РА, РА с ювенильным началом, онкологическими заболеваниями в анамнезе, а также лиц, участвующих в клинических исследованиях новых препаратов. На каждый случай заполняли специально разработанную индивидуальную регистрационную карту, в которой указывали демографические данные пациента (пол, возраст), медицинский анамнез, жалобы, данные объективного осмотра, лабораторных и инструментальных исследований. а также проводимую терапию и рекомендации.

Полученные данные обрабатывали с помощью компьютерных программ Excel для Windows XP и Statistica 6.0. Для анализа количественных признаков применяли описательную статистику. Вычисляли среднюю арифметическую, стандартное отклонение, стандартную ошибку среднего значения, минимальное и максимальное значения, медиану, моду. Для сравнения количественных признаков использовали t-критерий Стьюдента. Поскольку при проверке гипотезы о нормальном распределении данных (критерий Колмогорова-Смирнова) не все данные имели

нормальное распределение, были применены методы непараметрической статистики — критерий (Мак-Немара) хиквадрат для количественных переменных, отношение шансов (ОШ) с определением точного критерия Фишера для качественных переменных. Для всех данных рассчитывали доверительный интервал (ДИ). Различия считали достоверными при значении р≤0,05.

Результаты

Были проанализированы 230 историй болезней пациентов, поступивших на лечение в период с января 2013 по апрель 2014 гг., и 90 историй болезней пациентов, проходивших лечение в период с января по октябрь 2017 г. По демографическим и клиническим показателям две группы достоверно не отличались (табл. 1). В обеих группах более чем у 2/3 больных имелась II и III степень активности процесса. На момент госпитализации группу инвалидности в 2013-2014 гг. и 2017 г. имели 41,3% и 43,3% пациентов, соответственно, лист нетрудоспособности понадобился 36,9% и 34,7%, тотальное эндопротезирование было проведено у 13,9% и 20,0% больных (р>0,05). Системные проявления РА, свидетельствовавшие о высокой активности процесса, возможном неблагоприятном течении заболевания необходимости в ряде случаев в применении дополнительных медикаментозных средств и продлении сроков госпитализации представлены в табл. 2.

Средняя длительность PA от момента появления первых симптомов у пациентов, обследованных в 2013-2014 гг. и 2017 г., составила $150,3\pm121,5$ и $140,2\pm91,3$ мес, соответственно, а средняя продолжительность заболевания от момента постановки диагноза PA $-114,2\pm81,3$ и $108,2\pm79,3$ мес.

В 2013-2014 гг. до госпитализации в стационар болезнь-модифицирующую терапию получали только 84,0% больных, в том числе 1,7% — генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). У 13,0% пациентов терапия базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) проводилась в прошлом, а 3,0% пациентов ранее не принимали какие-либо БПВП. В 2017 г. доля пациентов, постоянно принимающих БПВП, возросла до 93,4% (ОШ 2,684; ДИ 1,091-6,600, p<0,05). Доля пациентов, принимавших БПВП в анамнезе или не получавших БПВП, существенно не изменилась

ТАБЛИЦА 2. Структура (%) внесуставных проявлений РА

Внесуставные проявления	2013-2014 гг. (n=230)	2017 г. (n=90)
Ревматоидные узелки	22,6	20,0
Полинейропатия	6,0	6,6
Интерстициальное поражение легких	3,0	3,3
Перикардит	3,0	1,1
Сетчатое ливедо	1,7	1,1
Лимфаденопатия	1,7	1,1
Геморрагический васкулит	1,7	-
Синдром Рейно	1,7	1,1
Синдром Шегрена	0,8	-
Антифосфолипидный синдром	0,8	-
Увеит	0,8	-
Миокардит	0,8	-



ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ТАБЛИЦА 3. Структура (%) базисной противовоспали тельной терапии больных РА

Препараты	2013-2014 гг.		2017 г.	2017 г.	
	До госпитализации (n=193)	При выписке (n=227)	До госпитализации (n=84)	При выписке (n=90)	
Монотерапия БПВП	89,7	88,8	97,7	87,8	
Метотрексат	63,8	52,7*	71,4	58,9	
Сульфасалазин	10,4	16,3	11,9	8,9	
Лефлуномид	6,2	11,9*	6,0	15,6	
Гидроксихлорохин	3,1	0,9	6,0	1,1	
Циклоспорин	3,1	2,2	1,2	2,2	
Циклофосфамид	2,1	2,6	-	-	
Пеницилламин	1,0	2,2	1,2	1,1	
Комбинированная терапия БПВП	10,3	11,2	2,3	12,2*	

Примечание: *р≤0,05 по сравнению с догоспитальным этапом

ТАБЛИЦА 4. Структура (%) назначенных доз метотрексата (мг/нед) в качестве монотерапии

Дозы	2013-2014 гг.		2017 г.	
метотрексата, мг/нед	До госпи - тализации (n=123)	При выписке (n=120)	До госпи- тализации (n=60)	При выписке (n=53)
5	4,9	-	8,3	-
7,5	24,4	21,0	30,0	28,3
10	26,0	18,3	26,6	35,9
12,5	11,4	19,1	16,7	22,6
15	16,2	13,3	8,3	9,4
17,5	8,1	19,1	5,0	1,9
20	4,9	9,2	1,7	1,9
22,5	3,3	-	1,7	-
25	0,8	-	1,7	-

(4,4% и 2,2%, соответственно).

В 2013-2014 гг. 9,3% больных до госпитализации находились на лечении препаратами второй линии (циклоспорин, циклофосфамид, Д-пеницилламин, гидроксихлорохин), а 10,3% — на комбинированной терапии БПВП (табл. 3). У всех этих пациентов имелись указания на неэффективность или плохую переносимость препаратов первой линии (метотрексата, лефлуномида или сульфасалазина), что обосновывало применение ГИБП. В 2017 г. выявлена тенденция к увеличению доли пациентов, получающих препараты первой линии до госпитализации в стационар, с 80,4% до 89,3% (ОШ 2,043, ДИ 0,939-4,444, p>0,05).

Средние дозы метотрексата, достигнутые до поступления в стационар, в 2013-2014 гг. и 2017 гг. были сопоставимыми: $11,9\pm4,5$ и $10,7\pm4,2$ мг в неделю. Распределение доз метотрексата представлено в табл. 4.

До поступления в стационар в 2013-2014 гг. 66,1% больных были вынуждены принимать глюкокортикостероиды и/или нестероидные противовоспалительные

препараты (НПВП). Аналогичные данные были получены и в 2017 г. — 64,4% больных находились на лечении глюкокортикостероидами и/или НПВП (табл. 5).

У 1,7% больных в 2013-2014 гг. госпитализация в стационар была плановой для очередного введения ГИБП. У 3 пациентов использовали ингибиторы фактора некроза опухоли- α (голимумаб, инфликсимаб), у 1 — ритуксимаб. Сходная ситуация наблюдалась и в 2017 г. Терапия ГИБП проводилась только у 3,3% пациентов (во всех случаях использовался ритуксимаб).

В стационаре в 2013-2014 гг. противовоспалительную терапию глюкокортикостероидами и/или НПВП получали 95,6% больных, в 2017 г. – 100% (табл. 5, 6). При этом частота пульс-терапии метилпреднизолоном недостоверно снизилась с 7,1% до 1,1% (ОШ 1,149, ДИ 0,019-1,143, р>0,05). В 2013-2014 гг. на этапе стационарного лечения в 42,6% случаев применяли НПВП, которые назначали внутрь (58,2%), парентерально (29,6%) или в виде ступенчатой терапии (12,2%), т.е. сначала парентерально, а затем внутрь. В 2017 гг. НПВП в стационаре получали 42,2% пациентов, в том числе внутрь (52,6%), парентерально (15,8%) или в виде ступенчатой терапии (31,6%). Увеличение доли пациентов, которым проводили ступенчатую терапию НПВП. было статистически значимым (ОШ 3,308, ДИ 1,328-8.238, p<0.05).

При выписке из стационара в 2013-2014 гг. лечение БПВП было рекомендовано 98,7% больных, в том числе монотерапия препаратами с доказанной эффективностью (метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин) — 81,0% (табл. 3). У 1,3% больных терапия БПВП не рекомендовалась в связи с высокой активностью аминотрансфераз.

При выписке из стационара по сравнению с моментом поступления достоверно снизилась частота моноте-

ТАБЛИЦА 5. Структура (%) противовоспалительной терапии у больных РА

	2013-2014 гг. (n=230)		2017 г. (n=90)			
	До госпитали- зации	В стационаре	При выписке	До госпитализа- ции	В стационаре	При выписке
Глюкокортикостероиды	13,5	53,0	8,3	12,2	57,8	18,9
НПВП	-	4,4	22,2	2,2	2,2	11,1
Глюкокортикостероиды + НПВП	52,6	38,2	69,5*	50,0	40,0	70,0*
Не проводилась	33,9	4,4	-	35,6	-	-

Примечание:*р≤0,05 при сравнении показателей до госпитализации и при в выписке из стационара





ТАБЛИЦА 6. Структура (%) противовоспалительной терапии глюкокортикостероидами у больных РА в стационаре

	2013-2014 гг. (n=209)	2017 г. (n=88)
Глюкокортикостероиды внутрь	40,9	45,5
Глюкокортикостероиды + пентоксифиллин	19,1	20,5
Глюкокортикостероиды внутрь +	32,9	32,9
внутривенно + пентоксифиллин		
Пульс-терапия глюкокортикостероидами	7,1	1,1*

Примечание: *p≤0,05 при сравнении показателей в 2013-2014 гг. и 2017 г.

рапии метотрексатом с 63,8% до 52,7% (ОШ 1,567, ДИ 1,058-2,320, p<0,05), но увеличилась частота применения лефлуномида с 6,2% до 11,9% (ОШ 2,036, ДИ 1,002-4,138, p<0,05). Сходные данные получены в 2017 г. При выписке из стационара всем пациентам были рекомендованы БПВП (табл. 3), в том числе препараты первой линии — 83,4%. При выписке из стационара по сравнению с моментом поступления увеличилась частота использование комбинаций различных БПВП с 3,5% до 12,2% (ОШ 5,709, ДИ 1,226-26,577, p<0,05).

Рекомендованные дозы метотрексата в качестве монотерапии при выписке из стационара в 2013-2014 гг. представлены в табл. 4. Средняя доза препарата составила 13,0±4,1 мг/нед и достоверно превышала таковую на предшествующем амбулаторном этапе (p<0,05). В 2017 г. при выписке из стационара средняя доза метотрексата составила 10,7±2,8 мг/нед и была сопоставимой с таковой на момент госпитализации. Инъекционная форма метотрексата в 2013-2014 гг. была назначена только в 17,5% случаев, в 2017 г. — в 15,0%.

В 2013-2014 гг. и 2017 г. пероральные глюкокортикостероиды в низких и средних дозах с последующим их снижением было рекомендовано применять у 77,8% и 88,9% больных, соответственно, НПВП внутрь при болях (только селективные препараты, в том числе мелоксикам, нимесулид, целекоксиб, эторикоксиб) — у 91,7% и 81,1%. НПВП в виде мазей и гелей, которые применяют в основном при моноартрите и олигоартрите, в 2013-2014 гг. были рекомендованы 77,4% пациентов, в 2017 г. — 72,2%. В 2013-2014 гг. и 2017 г. в 27,0% и 15,3% случаев, соответственно, пациентам рекомендовали также применение компрессов с димексидом, использование которых не предусмотрено в современных рекомендациях.

Обсуждение

РА — это социально значимое заболевание, развивающееся у людей трудоспособного возраста и приводящее к экономическим затратам. В нашем исследовании более трети пациентов потребовался лист нетрудоспособности, а почти у половины больных имелась группа инвалидности. Демографические и клинические показатели были сходными с таковыми в российском регистре больных РА (ОРЕЛ), в котором средний возраст пациентов составил 56,6±13,7 лет, соотношение жен-

щин и мужчин — 83,4% и 16,6%, стойкая потеря или снижение трудоспособности наблюдались у 36% пациентов, среднее значение DAS28-COЭ равнялось 4,75±1,5, внесуставные проявления имелись почти у половины пациентов, ревматоидный фактор — у 76,5%, длительность PA составила 9,9±9,3 лет [14]. Результаты нашего исследования также сходны и с данными зарубежных регистров, таких как ARTIS (Швеция), BSRBR (Вели ко британия), RABBIT (Германия), TLARRA (Турция), RRBR (Румыния) [15-19].

В ходе исследования были отмечены несвоевременные диагностика РА и, соответственно, назначение базисной противовоспалительной терапии. В 2017 г. по сравнению с 2013-2014 гг. достоверно увеличилась доля пациентов с очень ранней и ранней стадиями РА, что, возможно, обусловлено более широким использованием новых классификационных критериев ACR/EULAR 2010 г., которые были специально разработаны для ранней постановки диагноза.

До госпитализации в стационар в 2013-2014 гг. и 2017 г. у большей части пациентов имелась II и III степень активности процесса, что свидетельствует о недостаточной базисной противовоспалительной терапии и необходимости ее коррекции. Часть пациентов вообще не получали БПВП. Структура БПВП в 2013-2014 гг. и 2017 г. была сходна с таковой в отечественном регистре ОРЕЛ [14]. Метотрексат был основным препаратом для лечения РА как в нашем исследовании, так и в регистре ОРЕЛ, но по сравнению с данными международных исследований QUEST-RA [20,21] и COMORA [22,23] он используется реже, чем в других странах. Дозы метотрексата до поступления в стационар как в 2013-2014 гг., так и в 2017 г. в большинстве случаев были ниже рекомендованных, что отчасти может быть связано с плохой переносимостью препарата. Использование метотрек сата в рекомендуемых дозах не распространено и в западных странах [24]. В настоящее время лечение метотрексатом рекомендуется начинать с дозы 10-15 мг/нед, которую увеличивают по 5 мг каждые 2-4 недели до 25-30 мг/нед в зависимости от переносимости и эффективности [12,25].

При анализе фармакотерапии РА в выписных рекомендациях и в 2013-2014 гг., и в 2017 г. были отмечены частое применение БПВП второй линии и комбинированной терапии различными БПВП у пациентов с высокой активностью РА и недостаточное использование ГИБП, лечение которыми могло бы способствовать снижению активности основного заболевания и улучшению качество жизни. Следует обратить внимание, что частота использования ГИБП в нашем исследовании намного ниже, чем в регистрах OPEЛ или QUEST-RA и COMORA. Редкое назначение ГИБП, возможно, обусловлено высокой стоимостью лечения. Как в 2013-2014 гг., так и в 2017 г. метотрексат назначали в дозах, которые были ниже рекомендуемых, хотя более агрессивное ведение пациентов необходимо для достижения ремиссии. В 2013-2014 гг. наблюдалась тенденция к увеличению дозы метотрексата за время госпитализации,





однако она отсутствовала в 2017 г. В оба периода исследования врачи редко назначали инъекционную форму метотрексата, хотя она более эффективна, быстрее оказывает лечебное действие и реже вызывает неблагоприятные желудочно-кишечные эффекты [12,26-29].

Более половины пациентов и в 2013-2014 гг., и в 2017 г. до госпитализации принимали глюкокортикостероиды, что соответствует данным национальных регистров и международных клинических исследований [14,22,23, 30-32]. Применение глюкокортикостероидов, с одной стороны, свидетельствует о недостаточной базисной противовоспалительной терапии, а, с другой стороны, может приводить к развитию тяжелых нежелательных явлений. Кратковременное использование глюкокортикостероидов в лечении РА допускается в качестве компонента комбинированной терапии для купирования обострения до развития эффекта БПВП [12]. Почти всем больным в стационаре проводилась противовоспалительная терапия ГКС и/или НПВП. В отличие от амбулаторной практики, как в 2013-2014 гг., так и 2017 г. глюкокортикостероиды часто вводили парентерально, хотя этот путь их применения не имеет доказанных преимуществ перед пероральным и приводит к удорожанию лечения. В настоящее время отсутствуют рекомендации по применению пентоксифиллина у больных РА в связи с отсутствием клинических исследований, подтверждающих его эффективность. В современных рекомендациях нет также указаний на целесообразность пульс-терапии глюкокортикостероидами, хотя в некоторых исследованиях было показано, что она позволяет в большинстве случаев эффективно подавить артрит, а также внесуставные проявления РА [33].

Таким образом, необходимо отметить недостаточное выполнение современных рекомендаций в рамках проведения противовоспалительной терапии и использование лекарственных препаратов и схем лечения без доказанной эффективности.

Заключение

Стационарная практика фармакотерапии РА как в 2013-2014 гг., так и в 2017 г. по данным фармакоэпидемиологического исследования в целом соответствует современным рекомендациям. Из выявленных недостатков важно отметить недостаточное использование ГИБП при наличии пациентов, находящихся на терапии БПВП второй линии или комбинированной терапии. И в 2013-2014 гг., и в 2017 г. почти в двух третях случаев назначаемые дозы метотрексата оставались ниже рекомендованных, несмотря на необходимость более агрессивного ведения пациентов до достижения ремиссии. В рамках прове дения противовоспалительной терапией глюкокор тикостероидами и/или НПВП следует отметить недостаточное выполнение современных рекомендаций и использование лекарственных препаратов и схем лечения без доказанной эффективности (назначение пентоксифиллина, пульс-терапии глюкокортикостероидами и др.). Проведение фармако эпидемиологического мониторинга фармакотерапии РА является необходимым условием повышения эффективности лечения этого заболевания, а полученные данные должны быть использованы для оптимизации схем терапии.

Конфликт интересов: нет.

- Фоломеева О.М., Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. Научно-практическая ревматология 2008;4:4-13 [Folomeeva OM, Galushko EA, Erdes SF. Prevalence of rheumatic diseases in adult populations of Russian Federation and USA. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2008;46(4):4-13 (In Russ.)].
- Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Динамика распространенности ревматических заболеваний, входящих в XIII класс МКБ-10, в популяции взрослого населения Российской Федерации за 2000-2010 гг. Научно-практическая ревматология 2012;3:10-2 [Balabanova RM, Erdes SF. Trends in the prevalence of rheumatic diseases in ICD-10 in the adult population of the Russian Federation over 2000-2010. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheu matology Science and Practice 2012;50(3):10-12. (In Russ.)].
- Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Ревматические заболевания у взрослого населения в федеральных округах России. Научно-практическая ревматология 2014;1:5-7[Balabanova RM, Erdes SF. Rheumatic diseases in the adult population in federal districts of Russia. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2014;52(1):5-7. (In Russ.)].
- Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012—2013 гг. Научно-практическая ревматология 2015;2:120-4 [Balabanova RM, Erdes SF. The incidence and prevalence of rheumatic diseases in Russia in 2012-2013. Nauchno-prakticheskaya revmatology = Rheumatology Science and Practice 2015;53(2):120-4. (In Russ.)]
- Балабанова Р.М., Дубинина Т.В., Демина А.Б., Кричевская О.А. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации за 2015—2016 гг. Научно-практическая ревматология 2018;1:15-21 [Balabanova RM, Dubinina TV, Demina AV, Krichevskaya OA. The incidence of musculosceletal diseases in the Russian Federation over 2015-2016. Nauchnoprakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2018;56(1): 15-21. (In Russ.)].
- Лисицына Т.А., Вельтищев Д.Ю., Серавина О.Ф. и др. Психические расстройства у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология 2011;3:29-36 [Lisitsyna TA, Vel'tishchev DYu, Seravina OF, et al. Mental disorders in patients with rheumatoid arthritis. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2011;(3):29-36 (In Russ.)].
- Кремлева О.В., Колотова Г.Б. Ревматоидный артрит: влияние болезни на социальные аспекты качества жизни. Научно-практическая ревматология 2004;2:14-8 [Kremleva OV, Kolotova GB. Rheumatoid arthritis: impact of disease on social aspects of quality of life. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2004;2:14-18 (In Russ.)].
- Зинчук И.Ю., Амирджанова В.Н. Социальное бремя ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология 2014;3:331-5 [Zinchuk IY, Amir dzhanova VN. Social burden of rheumatoid arthrtis. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2014;52(3):331-5. (In Russ.)].
- Zhang W, Bansback N, Boonen A, et al. Validity of the work productivity and activity impairment questionnaire – general health version in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther 2010;12(5):R177.
- Вакуленко О.Ю. Кричевская О.А., Горячев Д.В., Эрдес Ш.Ф. Оценка снижения производительности труда у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология 2013;6:671-9 [Vakulenko OY, Goryachev DV, Krichevskaya OA, Erdes SF. Evaluation of a decrese in work productivity in patients with rheumatoid arthritis. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2013;51(6):671-9. (In Russ.)].
- 11. Вакуленко О.Ю., Кричевская О.А., Горячев Д.В. Взаимосвязь клинических характеристик ревматоидного артрита с трудоспособностью и производительностью труда. Научно-практическая ревматология 2012;3:60-7 [Vakulenko OY, Krichevskaya OA, Goryachev DV, Erdes SF. Relationship of the clinical characteristics of rheumatoid arthritis to work capacity and efficiency. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2012;50(3):60-7 (In Russ.)].
- Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann Rheum Dis 2017;76:960-77.
- Федеральные клинические рекомендации по ревматологии http://rheumatolog.ru/ru/nauka/klinicheskie-rekomendacii/.
- 14. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Сатыбалдыев А.М. и др. Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больных артритом (сообщение I). Научно-практическая ревматология 2015;5:472-84 [Nasonov EL, Karateev DE, Satybaldyev AM, et al. Rheumatoid arthritis in the Russian Federation according to Russian Arthritis Registry data (Communication 1). Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2015:53(5):472-84. (In Russ.)].
- Neovius N, Simard JF, Sundstr öm A, et al. Generalisability of clinical registers used for drug safety and comparative effectiveness research: coverage of the Swedish Biologics Register. Ann Rheum Dis 2011;70:516-9.
- 16. Dixon WE, Watson KD, Lunt M, Hyrich KL. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to antitumor necrosis factor α therapy: Results from the British Society for Rheu -





ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- matology Biologics Register. Arthritis Rheum 2007;56:2905-12.
- Zink A, Listing J, Strangfeld A, et al. Dose adjustment in patients treated with infliximab in routine rheumatologic care in Germany. Results from the Biologics Register RABBIT. Rheumatology 2006;65:441-6.
- Bal A, Ataman S, Bodur H, et al. Characteristics of patients with rheumatoid arthritis in Turkey: Results from the Turkish League Against Rheumatism Rheumatoid Arthritis Registry. Arch Rheumatol 2015;30:16-22.
- Codreanu C, Mogosan C, Ionescu R, et al. Biologic therapy in rheumatoid arthritis: results from the Romanian registry of rheumatic diseases one year after initiation. Farmacia 2014:62(6):1089-96.
- Radner H, Yoshida K, Solomon DH. Multimorbidity and rheumatic conditions enhancing the concept of comorbidity. Nat Rev Rheumatol 2014;10:252–6.
- Wasko MC, Dasgupta A, Hubert H, et al. Propensity-adjustment association of methotrexate with overall survival in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2013; 65:334–42.
- Dougados M, Soubrier M, Antunes A. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). Ann Rheum Dis 2014;73:62–8.
- Andre V, Le Goff B, Leux C, et al. Information on glucocorticoid therapy in the main studies of biological agents. Joint Bone Spain 2011;78:478–83.
- Duran J, Bockorny M, Dalal D, et al. Methotrexate dosage as a source of bias in biologic trials in rheumatoid arthritis:a systematic review. Ann Rheum Dis 2016:75:1595-8
- 25. Visser K, Katchamart W, Loza E, et al. Multinational evidence based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. Ann Rheum Dis 2009;68:1086-93.
- 26. Braun J, Kästner P, Flaxenberg P, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. Arthritis Rheum 2008;58:73-81.
- Islam MS, Haq SA, Islam MN, et al. Comparative efficacy of subcutaneous versus oral methotrexate in active rheumatoid arthritis. Mymensingh Med J 2013;22:483-8.
- Müller RB, von Kempis J, Haile SR, et al. Effectiveness, tolerability, and safety of subcutaneous methotrexate in early rheumatoid arthritis: a retrospective analysis of real-world data from the St. Gallen cohort. Semin Arthritis Rheum 2015;45:28-34.
- Gunn J, Panopolou A, Steuer A. Efficacy and tolerability of subcutaneous methotrexate for inflammatory arthritis: a retrospective observational cohort study [abstract]. Arthritis Rheum 2014;66:S1079.
- Pope JE, Hong P, Koehler BE. Prescribe trends in disease modifying antirheu
 matic drugs for rheumatoid arthritis: a survey of practicing Canadian rheumatologist. J Rheumatol 2002;29:255–60.
- 31. Thiele K, Buttgereit F, Huscher D, Zink A. Current use of glucocorticoids in patients with rheumatoid arthritis in Germany. Arthritis Rheum 2005;53:740–7.
- Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Prevalence of long-term oral glucocorticoid prescriptions in UK over the past 20 years. Rheumatology (Oxford) 2011;50: 1982–90.
- 33. Durez P, Malghem J, Nzeusseu Toukap A. Treatment of early rheumatoid arthritis: a randomized magnetic resonance imaging study comparing the effects of methotrexate alone, methotrexate in combination with infliximab, and methotrexate in combination with intravenous pulse methylprednisolone. Arthritis Rheum 2007;56:3919-27.

Treatment of rheumatoid arthritis in the real life practice

A.I. Levitan, O.V. Reshetko

Department of pharmacology, Saratov State Medical University, Saratov, Russia

Aim. To evaluate the established pharmacotherapy of rheumatoid arthritis (RA) in the real life clinical practice and to compare it with the current guidelines.

Material and methods. We conducted an open pharmacoepidemiological study and evaluated 230 and 90 medical records of patients with RA who were admitted to the specialized department from January 2013 to April 2014 and from January to October 2017, respectively.

Results. Both in 2013-2014 and 2017, two thirds of patients presented with moderate to high activity of RA. In the two periods of the study, 84.0% and 93.4% of patients, respectively, were treated with disease-modifying antirheumatic drugs prior to admission to the hospital. During hospitalization, 95.6% and 100% of patients, respectively, received corticosteroids and/or NSAIDs. At discharge from the hospital, monotherapy with drugs with proven efficacy (methotrexate, leflunomide, sulfasalasine) was recommended to 81.0% of patients in 2013-2014 and to 83.4% of patients in 2017. The average doses of methotrexate were 13.0±4.1 and 10.7±2.8 mg per week, respectively.

Conclusion. Inpatient pharmacotherapy of RA corresponded to the current guidelines.

Keywords. Rheumatoid arthritis, pharmacoepidemiology, disease-modifying antirheumatic drugs, corticosteroids.

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: O.V. Reshetko. Saratov State Medical University, Bolshaya Kazachya, 12, Saratov, 410012, Russia. reshetko@yandex.ru.

To cite: Levitan Al, Reshetko OV. Treatment of rheumatoid arthritis in the real-life practice. Clin Pharmacol Therapy 2019;28(1):44-49. DOI 10.32756/0869-5490-2019-1-44-49.



-

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Тройная терапия двумя длительно действующими бронходилататорами и ингаляционным глюкокортикостероидом при ХОБЛ

М.В. Лебедева, М.Ю. Бровко, С.В. Моисеев

Клиника им. Е.М. Тареева, Универси тетская клическая больница №3, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет). Москва

Для корреспонденции: С.В. Моисеев. Клиника им. Е.М. Тареева, Москва 119435, Россолимо, 11/5. clinpharm@mtu-net.ru Пациентам с тяжелым и очень тяжелым течением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и высоким риском обострений, не отвечающим на лечение двумя длительно действующими бронходилатато рами или бронходилататором в комбинации с ингаляционным глюкокортикостероидом (ИГКС), рекомендуется тройная терапия длительно действующим антихолинергическим препаратом (ДДАХ), длительно действующим β_{2} -агонистом (ДДБА) и ИГКС. В рандомизиро ванных клинических исследованиях тройная терапия вызывала достоверное снижение частоты средне-тяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ, уменьшение степени бронхиальной обструкции и улучшение качества жизни по сравнению со всеми другими схемами терапии. Приведены результаты нескольких крупных контролируемых исследований (TRILOGY, TRINITY, TRIBUTE), в которых были установлены эффективность и безопасность фиксиро ванного комбиниро ванного препарата, содержащего экстрамелко дисперсный беклометазона дипропионат, формотерола фумарат и гликопиррония бромид у больных ХОБЛ тяжелого и очень тяжелого течения.

Ключевые слова. *ХОБЛ, тройная тера- пия, ингаляционные глюкокортикостероиды, длительно действующие антихолинергические препараты* $u\beta_2$ -агонисты.

роническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) остается одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире [1], причем в ближайшие десятилетия ожидается дальнейший рост распространенности этого заболевания за счет продолжающегося воздействия факторов риска и постарения населения [2]. По данным программы Burden of Obstructive

Lung Diseases (BOLD) и других крупных эпидемиологических исследований, расчетное число случаев ХОБЛ в мире в 2010 году составило 384 млн, а распространенность -11,7% [3]. Ежегодно от ХОБЛ умирают около 3 млн человек [4], а по прогнозу ВОЗ к 2030 году этот показатель может увеличиться до 4,5 млн человек [5]. В странах Европейского Союза и США прямые затраты системы здравоохранения, связанные с ХОБЛ, достигают 39 млрд евро и 32 млрд долларов, соответственно [6,7]. Основной причиной экономического бремени ХОБЛ являются обострения заболевания, доля которых в структуре общих затрат достигает 40-75% [8,9].

Обострения ХОБЛ

Обострение ХОБЛ характеризуется острым ухулшением респираторных симптомов. которое выходит за рамки их обычных колебаний и приводит к изменению проводимой терапии [10,11]. Выделяют легкие (могут быть купированы самим пациентом с помощью короткодействующих бронходилататоров), средне-тяжелые (необходимо лечение короткодействующими бронходилататорами и антибиотиками и/или пероральными глюкокортикостероидами) и тяжелые (требуется госпитализация или обращение за неот ложной помощью) обострения. Следует отметить, что существующие критерии диагностики обострения ХОБЛ неспецифичны, поэтому некоторые авторы, помимо нарастания одышки (на 5 и более по визуальной аналоговой шкале от 0 до 10), предлагают учитывать дополнительные признаки, такие как снижение сатурации кислородом по крайней мере на 4% по сравнению с исходной, повышение числа нейтрофилов (≥9000 в мм ³) или эозинофилов (≥2%) в крови и

Для цитирования: Лебедева М.В., Бровко М.Ю., Моисеев С.В. Тройная терапия двумя длительно действующими бронходилататорами и ингаляционным глюкокортикостероидом при ХОБЛ. Клин фармакол тер 2019;28(1). Клин фармакол тер 2019;28(1):50-56. DOI 10.32756/0869-5490-2019-1-50-56.



концентрации С-реактивного белка (≥3 мг/л) при отсутствии признаков пневмонии или отека легких на рентгенограммах грудной клетки [12]. Частота и тяжесть обострений увеличиваются по мере прогрессирования ХОБЛ. Например, в проспективном исследовании ECLIPSE (n=2138) по крайней мере два средне-тяжелых или тяжелых обострения в течение первого года наблюдения отмечались у 22%, 33% и 47% пациентов со 2, 3 и 4 стадиями ХОБЛ, соответственно [13]. Самым надежным предиктором обострений была их частота в анамнезе.

Результаты некоторых исследований свидетельствуют о том, что эозинофилия крови может ассоциироваться с увеличением риска обострений ХОБЛ и позволяет предсказать эффективность ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в их профилактике. Например, в датском исследовании более чем у 7000 пациентов с ХОБЛ увеличение числа эозинофилов в крови сопровождалось почти двукратным повышением риска тяжелых обострений заболевания [14]. При анализе post hoc результатов клинических исследований было показано, что более высокое число эозинофилов в крови сочеталось с увеличением частоты обострений у больных ХОБЛ, получавших длительно действующие агонисты β₃-адренорецепторов (ДДБА), а эффективность комбинированной терапии ДДБА/ИГКС была выше у пациентов с эозинофилией крови [15,16]. В то же время в когортном исследовании SPIROMICS ассоциация между эозинофилией крови и частотой или тяжестью обострений ХОБЛ отсутствовала, однако эозинофилия мокроты позволяла выделить пациентов с более тяжелым течением заболевания, частыми обострениями и более выраженной эмфиземой [17]. S. Cheng провел мета-анализ 5 исследований в целом у 12496 пациентов со средне-тяжелой и тяжелой ХОБЛ, у 60% из которых число эозинофилов в крови составляло ≥2% [18]. Y пациентов с эозинофилией крови лечение ИГКС привело к снижению частоты обострений ХОБЛ на 17% (р=0,03), но ассоциировалось с двукратным увеличением риска пневмонии. В целом имеющиеся данные свидетельствуют о том, что эозинофилия крови является перспективным биомаркером у больных ХОБЛ, хотя ее роль как предиктора ответа на ИГКС необходимо подтвердить в проспективных клинических исследованиях [19].

Повторные обострения ХОБЛ приводят к ухудшению показателей функции дыхания и газообмена, более быстрому прогрессированию заболевания, снижению качества жизни больных и увеличению смертности, поэтому профилактика обострений является одной из основных целей лечения [20].

Стратегия медикаментозной терапии ХОБЛ

В настоящее время нет убедительных доказательств того, что какие-либо лекарственные средства позволяют замедлить прогрессирующее снижение объема форсированного выдоха за $1 \text{ с } (\text{ОФВ}_{-1})$ или снижают смертность больных ХОБЛ, однако медикаментозная терапия

ТАБЛИЦА 1. Препараты, которые применяют для лечения **ХОБЛ**

Группы	Препараты
Короткодействующие β_2 -агонисты	Сальбутамол Фенотерол
Длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА)	Вилантерол Индакатерол Салметерол Олодатерол Формотерол
Короткодействующие антихолинергические препараты (КДАХ)	Ипратропий
Длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХ)	Аклидиний Гликопирроний Тиотропий Умеклидиний
Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС)	Беклометазона дипропионат Будесонид Мометазон Флутиказона пропионат Флутиказона фуроат Циклесонид
Фиксированные комбинации ДДАХ/ДДБА	Гликопирроний/индакатерол Тиотропий/олодатерол Умеклидиний/вилантерол Аклидиния бромид/формотерол
Фиксированные комбинации ИГКС/ДДБА	Беклометазона дипропионат/формотерол Будесонид/формотерол Флутиказона пропионат/ салметерол Флутиказона пропионат/ вилантерол
Фиксированные комбинации ИГКС/ДДБА/ДДАХ	Беклометазона дипропионат/ формотерол/гликопирроний Вилантерол/флутиказона фуроат/умеклидиний
Ингибиторы фосфодиэстеразы-4	Рофлумиласт
Другие	Теофиллин

уменьшает симптомы заболевания, снижает частоту и тяжесть обострений, улучшает толерантность к физи чес кой нагрузке и качество жизни [10.11]. Препаратами выбора в лечении ХОБЛ остаются ингаляционные бронходилататоры, в том числе ДДБА и длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХ). ИГКС при ХОБЛ назначают только в дополнение к терапии длительно действующими бронхолитиками. Теофиллин и рофлумиласт, ингибирующий фосфоди эс те разу-4 и обладающий противовоспалительной активностью, применяют относительно редко неэффективности стандартной терапии). Эффект ДДБА продолжается в течение 12 ч (формотерол, салметерол) или 24 ч (индакатерол, олодатерол, вилантерол). ДДАХ также оказывают действие в течение около 12 ч (аклидиний) или 24 ч (гликопирроний, тиотропий, умеклидиний).

В настоящее время широко используются ком би ни рованные ингаляционные препараты, в состав которых входят ДДБА/ИГКС или ДДБА/ДДАХ (табл. 1). Разработаны также тройные комбинированные препараты, содержащие ДДБА/ДДАХ/ИГКС, в том числе



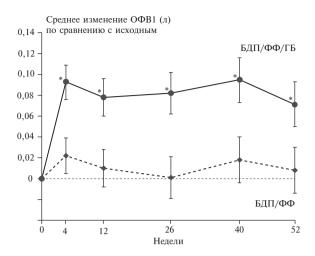
беклометазона дипропионат/формотерол/гликопир роний и вилантерол/флутиказона фуроат/умеклидиний (в Российской Федерации они пока не зарегистрированы). В состав первого, как и фиксированной ком би нации беклометазона дипропионата и формотерола, входит экстра мелко дис персный беклометазона дипропионат (средний аэродинамический диаметр частиц 1.1 мкм). Основные преимущества ингаляции частиц лекарственного вещества малого размера — увеличение их отложения в легких (30-35% против 10-20% при применении стандартных ингаляторов) и уменьшение депозиции в ротоглотке. Доза экстрамелкодисперсного ИГКС в составе препарата (100 мкг) в 2,5 раза ниже стандартной дозы в неэкстрамелкодисперсных препаратах (250 мкг). Результаты ряда исследований у пациентов с бронхиальной астмой подтверждают, применение экстрамелкодисперсных аэрозолей позволяет улучшить доставку препарата в малые дыхательные пути и повысить эффективность лечения, а также снизить суточную дозу ИГКС [21,22].

Лечение стабильной ХОБЛ обычно начинают с монотерапии бронходилататором длительного действия (ДДАХ или ДДБА). В двух прямых сравнительных исследованиях ДДАХ превосходил ДДАБ по эффективности в профилактике обострений ХОБЛ [23,24], поэтому в рекомендациях GOLD 2019 года у пациентов с высоким риском обострений (группа С) предпочтение отдается препаратам первой группы [10]. При наличии выраженных симптомов и повторных обострений (по крайней мере 2 среднетяжелых обострения в течение 1 года или хотя бы 1 тяжелое обострение, потребовавшее госпитализации) (группа D) возможна стартовая комбинированная терапия ДДАХ/ДДБА [10]. У пациентов с ХОБЛ, сочетающейся с бронхиальной астмой, обоснована комбинированная терапия ДДБА/ИГКС. Доводом в пользу применения ИГКС в составе двойной терапии может также служить высокое число эозинофилов крови. При недостаточной эффективности ДДБА/ ДДАХ или ДДБА/ИГКС рекомендуется тройная терапия двумя длительно действующими бронходилататорами и ИГКС, которая может проводиться использованием фиксированной комбинации ДДАХ/ ДДБА и отдельного ингалятора ИГКС или фиксированной комбинации ДДБА/ИГКС и отдельного ингалятора ДДАХ. Как указано выше, разработаны также фиксированные комбинация всех трех препаратов.

Эффективность и безопасность тройной комбинированной терапии у пациентов с ХОБЛ

В последние годы опубликованы результаты крупных контролируемых клинических исследований, которые подтвердили преимущества тройной комбинированной терапии экстрамелкодисперсным беклометазона дипропионатом/формотерола фумаратом/гликопиррония бро мидом (БДП/ $\Phi\Phi$ /ГБ) перед другими схемами лечения у пациентов с ХОБЛ тяжелого и очень тяжелого течения.

TRILOGY. Целью двойного слепого, рандомизиро-



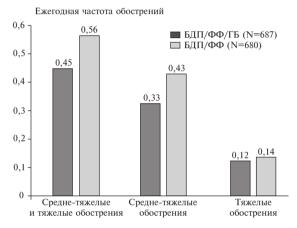


Рис. 1. Динамика ОФВ₁ и частоты обострений при лечении БДП/ $\Phi\Phi$ /ГБ и БДП/ $\Phi\Phi$ в исследовании TRILOGY (* $_{\circ}$ <0.001)

ванного контролируемого исследования TRILOGY было сравнение эффективности и безопасности фиксированной комбинации БДП/ФФ/ГБ и фиксированной комбинации БДП/ФФ у 1368 пациентов с ХОБЛ, у которых отмечались тяжелая бронхиальная обструкция $(O\Phi B_1)$ после ингаляции бронходилататора <50%), выраженные симптомы и по крайней мере одно среднетяжелое или тяжелое обострение ХОБЛ за предыдущий год несмотря на лечение различными бронходила таторами ± ИГКС [25]. До исследования более 70% пациентов получали ИГКС/ДДБА. Пациентов рандомизировали на две группы (1:1) и в течение 52 недель проводили терапию БДП/ФФ/ГБ или БДП/ФФ два раза в день, на фоне которой оценивали динамику бронхиальной обструкции (ОФВ, до и через 2 ч после ингаляции), выраженности одышки, качества жизни (вопросник SGRQ) и частоты обострений ХОБЛ. Через 26 недель тройная терапия по сравнению с двойной привела к значительному увеличению ОФВ, до ингаляции (средняя разница между двумя группами – 0,081 л, 95% доверительный интервал [ДИ] 0,052-0,109; p<0,001) и через 2 ч после ингаляции (средняя разница – 0,117 л, 95% ДИ 0,086-0,147, p<0,001) (рис. 1). Достигнутый

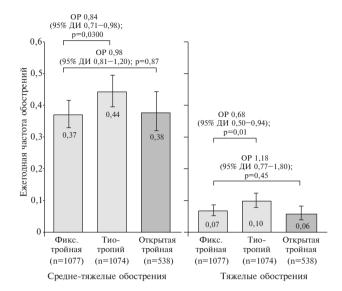


эффект сохранялся до конца исследования. Как через 26 недель, так и 52 недели доля пациентов, у которых ОФВ, увеличился по крайней мере на 100 мл, в основной группе почти в два раза превышала таковую в группе сравнения (р<0,001). Выраженность уменьшилась в обеих группах в сопоставимой степени. Достоверное преимущество БДП/ФФ/ГБ перед БДП/ $\Phi\Phi$ (p<0.01) было отмечено только при первых двух визитах (4 и 12 недель). Клинически значимое уменьшение одышки наблюдалось более чем у половины больных в двух группах, а через 26 недель вероятность ответа на лечение была выше при проведении тройной комбинированной терапии (отношение шансов 1,28, p=0,027). Терапия БДП/ФФ/ГБ привела к более значительному улучшению качества жизни, которое оценивали с помощью суммарного индекса SGRO, а также к достоверному увеличению доли пациентов, у которых указанный индекс снизился по крайней мере на 4 балла. Кроме того, у больных, получавших тройную фиксированную комбинацию, было отмечено достоверное снижение частоты средне-тяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ на 23% (р=0,005) и увеличение времени до первого обострения (р=0,020). Как и следовало ожидать, более выраженное снижение частоты обострений (на 33%) при лечении БДП/ФФ/ГБ по сравнению с БДП/ФФ наблюдалось у пациентов, перенесших по крайней мере два обострения ХОБЛ в течение предыдущего года.

Переносимость двух схем терапии была сопоставимой, а частота пневмонии была низкой (3%) и не отличалась между двумя группами.

Таким образом, у больных с ХОБЛ тяжелого или очень тяжелого течения и высоким риском обострений комбинированная терапия БДП/ФФ/ГБ достоверно превосходила терапию БДП/ФФ по бронходилатирующему действию, влиянию на качество жизни и эффективности в профилактике средне-тяжелых и тяжелых обострений и не отличалась по безопасности. Результаты исследования TRILOGY обосновывают присоединение ДДАХ к терапии ИГКС/ДДБА в случае недостаточной эффективности последней.

TRINITY. В двойном слепом, рандомизированном клиническом исследовании TRINITY были сопоставлены эффективность и безопасность фиксированной ком-БДП/ФФ/ГБ, монотерапии действующим ДДАХ тиотропием и комбинации БДП/ФФ с тиотропием у 2691 пациента с ХОБЛ [26]. В исследование включали пациентов с выраженными бронхиальной обструкцией (ОФВ $_1$ после ингаляции бронходилататора <50%) и симптомами, перенесших по крайней мере одно средне-тяжелое или тяжелое обострение ХОБЛ в течение предыдущего года несмотря на лечение бронходилататорами ± ИГКС. Более 70% пациентов до включения в исследование получали комбинированную терапию ИГКС/ДДБА. Больных рандомизировали на три группы в соотношении 2:2:1 и в течение 52 недель проводили терапию БДП/ФФ/ГБ (n=1078), тиотропием (n=1075) или БДП/ФФ и тиотро-



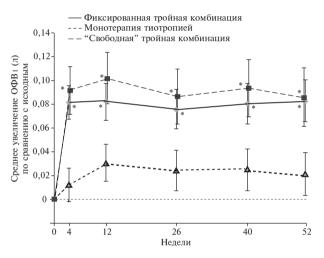


Рис. 2. Динамика частоты обострений ХОБЛ и ОФВ $_1$ при лечении фиксированной и "свободной" комбинацией БДП/ФФ/ГБ и монотерапии тиотропием в исследовании TRINITY. *p<0,0001

пием (n=538). Третья группа была выделена для того, чтобы доказать по крайней мере сопоставимую эффективность фиксированной комбинации трех препаратов и "свободной" комбинации БДП/ Φ Ф и ДДАХ. Первичной конечной точкой служила частота обострений ХОБЛ.

Частота средне-тяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ при тройной комбинированной терапии БДП/ $\Phi\Phi/\Gamma$ Б достоверно снизилась по сравнению с таковой при лечении тиотропием на 20% (p=0,0025) и существенно не отличалась от частоты обострений при лечении БДП/ $\Phi\Phi$ и тиотропием. Достоверное улучшение результатов лечения при применении БДП/ $\Phi\Phi/\Gamma$ Б было отмечено при анализе частоты как средне-тяжелых, так и тяжелых обострений ХОБЛ (снижение частоты на 16% и 32%, соответственно) (рис. 2). В выборке больных с числом эозинофилов в крови $\geq 2\%$ тройная



терапия БДП/ФФ/ГБ привела к снижению частоты обострений ХОБЛ на 30% по сравнению с тиотропием (отношение рисков 0,70, 95% ДИ 0,58-0,85), в то время как у пациентов с числом эозинофилов в крови <2% преимущество тройной терапии перед монотерапией тиотропием было менее значительным (отношение рисков 0,93, 95% ДИ 0,75-1,17). Фиксированная тройная комбинация превосходила свободную комбинацию трех препаратов по эффективности в профилактике обострений только в выборке пациентов, перенесших более одного обострения ХОБЛ в течение предыдущего года (отношение рисков 0,71, 95% ДИ 0,51-1,00). Лечение БДП/ФФ/ГБ вызывало также значительное увеличение

времени до первого средне-тяжелого и тяжелого обост-

рения ХОБЛ по сравнению с монотерапией тиотропием

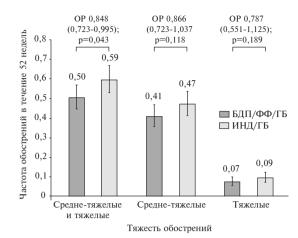
(отношение рисков 0.70, 95% ДИ 0.52-0.95, p=0.0208).

При лечении фиксированной комбинацией БДП/ $\Phi\Phi/\Gamma$ Б через 52 недели было выявлено достоверное увеличение $O\Phi B_1$ до ингаляции бронходилататора в среднем на 0,061 л по сравнению с монотерапией тиотропием (p<0,0001; рис. 2). Динамика степени бронхиальной обструкции не зависела от числа эозинофилов в крови. Как через 26 недель, так и 52 недели вероятность ответа на лечение (увеличение $O\Phi B_1$ по крайней мере на 100 мл по сравнению с исходным) в группе пациентов, получавших БДП/ $\Phi\Phi/\Gamma$ Б, была достоверно выше, чем в группе тиотропия (отношение шансов 1,61 и 1,62, соответственно; p<0,0001).

Сходные результаты были получены при анализе динамики качества жизни, которое оценивали с помощью суммарного индекса SGRQ. Фиксированная тройная комбинированная терапия сопровождалась достоверным улучшением этого показателя по сравнению с монотерапией тиотропием во всех точках исследования (за исключением недели 26). При этом доля пациентов, у которых наблюдалось клинически значимое снижение индекса SGRQ (\geq 4 баллов), при тройной терапии достоверно превышала таковую при монотерапии ДДАХ как через 26 недель (p=0,0024), так и 52 недели (p=0,0019). В то же время две схемы тройной терапии существенно не отличались друг от друга по бронходилатирующей эффективности и влиянию на качество жизни.

Частота нежелательных явлений (в основном легких или средне-тяжелых) была сопоставимой в трех группах. Как и в исследовании TRILOGY, пневмония на фоне тройной терапии развивалась редко (2%), а частота ее была сопоставимой с таковой в группах сравнения (1-2%).

Таким образом, результаты исследования TRINITY показали, что тройная комбинация двух бронходилататоров и ИГКС имеет достоверные преимущества перед монотерапией ДДАХ по эффективности в профилактике средне-тяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ, бронходилатирующей активности и влиянию на качество жизни. Более значительного преимущества тройной терапии по эффективности в профилактике обострений можно ожидать у пациентов с числом эозинофилов в



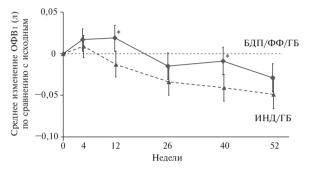


Рис. 3. Динамика частоты обострений и ОФВ при лечении БДП/ $\Phi\Phi$ /ГБ и ИНД/ГБ в исследовании TRIBUTE.*p<0,05

крови ≥2%. Кроме того, полученные данные свидетельствовали о том, что переход с монотерапии тиотропием на комбинацию трех препаратов не приводит к ухудшению безопасности лечения, в частности увеличению риска развития пневмонии.

ТRIBUTE. В двойном слепом, рандомизированном исследовании TRIBUTE были сопоставлены эффективность и безопасность терапии БДП/ФФ/ГБ и фиксированной двойной терапии индакатеролом (ИНД)/ГБ у 1532 пациентов с ХОБЛ тяжелого или очень тяжелого течения, перенесших по крайней мере одно среднетяжелое или тяжелое обострение в течение предыдущего года несмотря на ингаляционную терапию [27]. Комбинация ИНД/ГБ была выбрана в качестве препарата сравнения, так как в предыдущих исследованиях она по эффективности превосходила монотерапию ДДАХ или комбинированную терапию ИГКС/ДДБА [28,29]. Длительность исследования составила 52 недели.

Скорректированная частота средне-тяжелых и тяжелых обострений в группах БДП/ $\Phi\Phi$ /ГБ и ИНД/ГБ равнялась 0,50 и 0,59 на пациента в год, соответственно. Снижение частоты обострений при тройной терапии составило 15% (отношение рисков 0,848, 95% ДИ 0,723-0,995; p=0,043). Тройная терапия привела к снижению частоты средне-тяжелых и тяжелых обострений на 13% и 21%, соответственно, хотя разница между группами не достигла статистической значимости (рис.



--

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

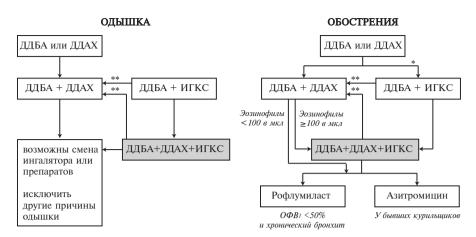


Рис. 4. Тактика лечения больных, не ответивших на начальную терапию, в зависимости от преобладающих проявлений. Если целью терапии является контроль как симптомов, так и обострений, то необходимо использовать алгоритм лечения пациентов с частыми обострениями. Данные рекомендации не зависят от группы пациентов (A, B, C, D), выделенной исходно. *если число эозинофилов в крови составляет ≥300 в мкл или ≥100 в мкл + ≥2 средне-тяжелых обострений/1 госпитализации, **деэскалация терапии (отмена ИГКС) возможна в случае развития пневмонии или при отсутствии ответа на ИГКС

3). Наиболее выраженное снижение частоты обострений (на 25%) было отмечено у пациентов с хроническим бронхитом, в то время как у пациентов с преобладающей эмфиземой или эмфиземой/бронхитом тройная терапия не имела существенных преимуществ перед ИНД/ГБ. Кроме того, лечение БДП/ФФ/ГБ вызывало достоверное снижение частоты обострений (на 19%) у пациентов с числом эозинофилов в крови ≥2%.

В обеих группах после недели 12 было отмечено снижение $O\Phi B_1$, однако негативная динамика этого показателя была менее выраженной на фоне тройной терапии. Кроме того, терапия БДП/ $\Phi\Phi$ /ГБ привела к достоверному улучшению среднего индекса SGRQ при всех визитах, хотя доля пациентов, у которых отмечалось клинически значимое улучшение качества жизни, достоверно не отличалась между двумя группами.

Частота нежелательных явлений, которые в основном были легкими или средне-тяжелыми, оказалась сопоставимой в двух группах. Частота пневмонии также была одинаковой (4%).

Таким образом, в исследовании TRIBUTE тройная терапия БДП/ФФ/ГБ вызывала достоверное снижение частоты средне-тяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ по сравнению с двойной терапией ДДАХ/ДДБА и не сопровождалась увеличением риска нежелательных явлений, в том числе пневмонии. Полученные данные свидетельствуют о том, что присоединение ИГКС к терапии двумя ингаляционными бронходилататорами позволяет улучшить результаты лечения у пациентов с тяжелой или очень тяжелой ХОБЛ, особенно при наличии хронического бронхита или повышенного числа эозинофилов в крови ($\geq 2\%$).

Мета-анализ. Ү. Zheng и соавт. провели мета-анализ 21 рандомизированного контролируемого исследования длительностью от 8 до 52 недель, в которых сравнивали эффективность и безопасность тройной терапии и дру-

гих схем терапии у больных с ХОБЛ [30]. Тройная терапия двумя бронходилататорами и ИГКС привела к достоверному снижению частоты средне-тяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ по сравнению с монотерапией ДДАХ (отношение рисков 0,71, 95% ДИ 0,60комбинированной терапией ДДАХ/ДДБА (относительный риск 0,78, 95% ДИ 0,70-0,88) и ИГКС/ ДДБА (относительный риск 0,77, 95% ДИ 0,66-0,91). Кроме того, тройная терапия по сравнению с другими схемами терапии вызывала достоверное уменьшение степени бронхиальной обструкции и улучшение качества жизни. Достоверной разницы смертности между группами сравнения выявлено не было. Профиль безопасности тройной терапии был благоприятным. Риск пневмонии при тройной терапии увеличился в клинических исследованиях, в которых ее сравнивали с комбинированной терапии ДДАХ и ДДБА (относительный риск 1,53, 95% ДИ 1,25-1,87), в то время как в других исследованиях риск развития пневмонии был сопоставимым в группах сравнения.

Место тройной терапии в рекомендациях GOLD 2019 года

В рекомендациях GOLD 2019 года выделен специальный раздел, посвященный тройной терапии, в котором указано, что она позволяет улучшить функцию легких и исходы, регистрируемые пациентами, в частности снизить риск обострений, по сравнению с монотерапией ДДАХ или комбинированной терапией ДДБА/ДДАХ [10]. Возможные алгоритмы перехода на тройную терапию при неэффективности терапии двумя препаратами изображены на рис. 4.

Заключение

В рекомендациях GOLD 2019 года пациентам с тяжелым и очень тяжелым течением ХОБЛ и высоким риском обострений, не отвечающим на лечение двумя



-

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

длительно действующими бронходилататорами или бронходилататором в комбинации с ИГКС, предлагается назначать тройную терапию ДДАХ, ДДБА и ИГКС. Результаты рандомизированных клинических исследований и их мета-анализа показали, что тройная терапия приводит к достоверному снижению частоты среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ, степени бронхиальной обструкции и улучшению качества жизни по сравнению со всеми другими схемами терапии. Более выраженного снижения частоты обострений при присоединении ИГКС к двум длительно действующим бронходилататорами, по-видимому, можно ожидать у пациентов с числом эозинофилов в крови ≥2%. Перспективным представляется применение фиксированных комбинированных препаратов, таких как экстрамелкодисперсный БДП/ФФ/ГБ, эффективность которого была доказана в нескольких крупных контролируемых исследованиях (TRILOGY, TRINITY, TRI -BUTE). Включение ИГКС в схему терапии может ассоциироваться с увеличением риска развития пневмонии, хотя при применении БДП/ФФ/ГБ не было отмечено повышения частоты этого нежелательного явления, в том числе по сравнению с комбинированной терапией ДДАХ/ДДБА или монотерапией ДДАХ.

- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012;380:2095-128.
- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PloS Med 2006;3(11):e442.
- Adeloye D, Chua S, Lee C, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. J Global Health 2015;5(2):020415.
- Global Burden of Disease Study Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 Lancet 2015;385:117-71.
- World Health Organization. Projections of mortality and causes of death, 2015 and 2030. http://www.who.int/healthinfo/globalburdendisease/projections/en/.
- 6. American Thoracic Society Foundation. The Global Burden of Lung Disease. 2014. http://foundation.thoracic.org/news/global-burden.php.
- 2014. http://foundation.thoracic.org/news/global-burden.php.
 Guarascio AJ, Ray SM, Finch CK, Self TH. The clinical and economic burden of chronic obstructive pulmonary disease in the USA. CEOR 2013;5:235-45.
- chronic obstructive pulmonary disease in the USA. CEOR 2013;5:235-45.
 Hilleman D, Dewan N, Malesker M, Friedman M. Pharmacoeconomic evaluation of COPD. Chest 2000;118(5):1278-85.
- Teo W, Tan WS, Chong W, et al. Economic burden of chronic obstructive pulmonary disease. Respirology 2012;17(1):120-6.
- Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2019 Report. https://goldcopd.org/wp-content/ uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf.
- Российское респираторное общество. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации, 2016.
 Kim V, Aaron SD. What is a COPD exacerbation? Current definitions, pitfalls,
- challenges and opportunities for improvement. Eur Respir J 2018;52(5). pii: 1801261.

 13. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al; Evaluation of COPD Longitudinally to
- Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2010;363:(12):1128-38.
- Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Lange P, et al. Blood eosinophils and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. The Copenhagen General Population Study. Am J Respir Crit Care Med 2016;193(9):965-74.
 Pascoe S, Locantore N, Dransfield M, et al. Blood eosiophil counts, exacerba-
- 13. Pascoe S, Locantore N, Dransfield M, et al. Blood eosiophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in pa tients with chronicobstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parrallel randomised controlled trials. Lancet Respir Med 2015;3:435-42.
- Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J, et al. Blood eosinophils: a biomarker of response to extrafine beclomethasone/formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2015;192(4):523-5.
- Hastie AT, Martinez FJ, Curtis JL, et al. Association of sputum and blood eosinophil concentrations with clinical measures of COPD severity: an analysis of the SPIROMICS cohort. Lancet Respir Med 2017;5(12):956-67.
- Cheng SL. Blood eosinophils and inhaled corticosteroids in patients with COPD: systematic review and meta-analysis. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2018:13:2775-84.
- Brusselle G, Pavord ID, Landis S, et al. Blood eosinophil levels as a biomarker in COPD. Respir Med 2018;138:21-31.

- Halpin DM, Decramer M, Celli B, et al. Exacerbation frequency and course of COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2012;7:653–61.
- Моисеев С.В. Поражение малых дыхательных путей при бронхиальной астме. Клин фармакол тер 2012;21(5):5-10.
- Княжеская Н.П., Черняк А.В. Бронхиальная астма и малые дыхательные пути. Роль экстрамелкодисперсной фиксированной комбинации в противовоспалительной терапии. Consilium Medicum, Болезни органов дыхания, 2011-27-27
- 23. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus salmeterol for the
- prevention of exacerbations of COPD. N Engl J Med 2011;364(12):1093-103.
 Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. Lancet Respir Med 2013;1(7):524-33.
- Singh D, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. Lancet 2016;388:963-73.
- Vestbo J, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. Lancet 2017;389:1919

 –29.
- Papi A, Vestbo J, Fabbri L, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. Lancet 2018;391 (10125):1076-84.
- Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. N Engl J Med 2016;374:2222–34.
- Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. Lancet Respir Med 2013;1:199–209.
- allel-group study. Lancet Respir Med 2013;1:199–209.

 30. Zheng Y, Zhu J, Liu Y, et al. Triple therapy in the management of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. BMJ 2018;363;k4388.

Triple therapy with two long acting bronchodilatators and inhaled corticosteroid in COPD

M.V. Lebedeva, M.Yu. Brovko, S.V. Moiseev

Tareev Clinic of Internal Diseases,

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Triple therapy with an inhaled corticosteroid, a long-acting β_2 agonist, and a long-acting muscarinic antagonist should be given to patients with severe or very severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and a high risk of exacerbations who do not respond to treatment with two long-acting bronchodilatators or bronchodilator plus an inhaled corticosteroid. Randomized clinical trials have shown that triple therapy reduces the risk of moderately severe to severe exacerbations and improves bronchial obstruction and quality of life of patients as compared with the other regimens of treatment. Several large scale clinical trials (TRILOGY, TRINI-TY, TRIBUTE) have established the efficacy and safety of a single inhaled corticosteroid/long-acting muscarinic antagonist/long-acting β_2 -agonist inhaler combining extra fine formulations of beclometasone dipropionate, formoterol fumarate, and glycopyrronium bromide in patients with severe and very severe COPD.

Key words. COPD, triple therapy, inhaled corticosteroids, long-acting muscarinic antagonist, long-acting β ,-agonist.

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: S. Moiseev, Tareev Clinic of Internal Diseases, Rossolimo, 11/5, Moscow, 119435, Russia. clin-pharm@mtu-net.ru.

To cite: Lebedeva MV, Brovko MYu, Moiseev SV. Triple therapy with two long acting bronchodilatators and inhaled corticosteroind in COPD. Clin Pharmacol Ther 2019;28(1):50-56. DOI 10.32756/0869-5490-2019-1-50-56.



-

Активация системы комплемента при АНЦАассоциированных васкулитах: патогенетическая роль и перспективы для клинической практики

А.С. Зыкова^{1,2}, Е.С. Виноградова^{1,2}, Е.М. Щеголева¹, Н.М. Буланов¹, П.И.Новиков¹, С.В. Моисеев^{1,2}

'Клиника им. Е.М. Тареева, Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), 'МГУ имени М.В. Ломоносова

Для корреспонденции: A.C. Зыкова. Клиника им. Е.М. Тареева. Москва, 119435, Россолимо, 11/5. ansezy@gmail.com В течение длительного времени ведущим звеном патогенеза АНЦА-ассоциированных васкулитов (ААВ) считали опосредованную антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) активацию нейтрофилов и моноцитов с последующим формированием активных форм кислорода и нейтрофильных внеклеточных ловушек. Однако в последние годы получено достаточное количество данных, свидетельствующих о значимой патогенетической роли активации системы комплемента, преимущественно по альтернативному пути, в развитии этой группы заболеваний. В обзоре проанализированы результаты экспериментальных и клинических исследований в этой области, а также представлены перспективные новые подходы к терапии ААВ в свете новых данных.

Ключевые слова. *АНЦА-ассоциированные васкулиты, система комплемента, авоко- пан. IFX-1.*

НЦА-ассоциированные васкулиты (ААВ) – группа редких первичных васкулитов, характеризующихся некротизирующим воспалением стенки сосудов преимущественно мелкого калибра различной локализации и, как правило, появлением антител к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) в крови. АНЦА относятся к группе иммуноглобулинов класса G, мишенью которых являются первичные гранулы цитоплазмы нейтрофилов и лизосомы моноцитов. Согласно действующей классификации. принятой на конференции в Чапел Хилл в 2012 году, в группу ААВ входят гранулематоз с полиангиитом, микроскопический полиангиит, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом и АНЦА-ассоциированный васкулит с изолированным поражением почек (АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит) [1]. Длительное время ведущую роль в патогенезе ААВ отводили активации нейтрофилов и моноцитов, приводящей к

развитию некротизирующего воспаления сосудистой стенки и инфильтрации окружающих тканей воспалительными клетками [2,3]. Следует отметить, что АНЦА, имеющие существенное значение для инициации каскада патологических реакций, удается выявить не у всех пациентов с ААВ. В частности, антитела в сыворотке крови не определяются у 60% пациентов с эозинофильным гранулематозом с полиангиитом и примерно у 10% пациентов с АНЦА-ассоциированным почечным васкулитом и системными формами гранулематоза с полиангиитом и микроскопического полиангиита [4-6]. Эти данные позволяют предполагать многофакторную природу патогенеза ААВ, реализация которого происходит с вовлечением нескольких патологических механизмов.

Хорошо известно значение активации и дисрегуляции системы комплемента в развитии системной красной волчанки, криоглобулинемического васкулита и ряда других системных заболеваний соединительной ткани. Однако ее вклад в патогенез ААВ в течение длительного времени недооценивался в виду преимущественно скудного отложения компонентов системы комплемента в биоптатах, прежде всего ткани почки, полученных от пациентов с ААВ, а также низкой частоты гипокомплементемии у таких больных. Однако накопленные за последнее десятилетие данные экспериментальных и клинических исследований, свидетельствующие об активации системы комплемента при ААВ и ее существенной роли в формировании повреждения органов и тканей, позволили существенно расширить представления о патогенезе этой группы заболеваний и создали возможность для разработки новых подходов к ее лечению.

Экспериментальные модели

Роль АНЦА в патогенезе ААВ доказана в

Для цитирования:
Зыкова А.С.,
Виноградова Е.С.,
Щеголева Е.М. и др.
Активация системы комплемента при АНЦАассоциированных
васкулитах: патогенетическая роль и перспективы для клинической практики. Клин фармакол тер 2019;28(1):57-63.
DOI 10.32756/08695490-2019-1-57-63.



экспериментах in vitro, а также на мышиных моделях системного васкулита, ассоциированного с антителами к миелопероксидазе (МПО-АНЦА), а в клинической практике подтверждается наблюдениями новорожденных с почечно-легочным синдромом, который развился в результате трансплацентарной передачи антител от матери с активным васкулитом [7.8]. АНЦА направлены против гранул цитоплазмы нейтрофилов, содержащих МПО, протеиназу-3 (ПР-3) и ряд других веществ. В последнем случае речь идет об "атипичных" АНЦА, например, к гликопротеину-2 мембраны лизосом (lysosome-associated membrane protein 2), возможность примекоторых в клинической практике диагностики и оценки активности ААВ до конца не установлена, несмотря на доказательство их участия в патогенезе заболевания [9]. Основная функция АНЦА заключается в активации нейтрофилов и моноцитов, что приводит к повреждению ткани за счет дегрануляции протеаз, образования активных форм кислорода и нейтрофильных внеклеточных ловушек, а также к увеличению концентрации интерлейкина-1. Приме ча тельно, что экспозиция нейтрофилов in vitro с провоспалительными молекулами, в том числе С5а компонентом системы комплемента, приводит появлению на мембране нейтрофилов таргетных молекул для АНЦА ("прайминг нейтрофилов"), что делает возможным взаимодействие аутоантител с клеткамимишенями, активацию нейтрофилов и реализацию перечисленных патологических механизмов [10]. В свою очередь, активированные нейтрофилы высвобождают факторы Р и В системы комплемента, что поддерживает активацию петли амплификации и приводит к избыточной продукции С5а, который, помимо прочего, является мощным хемоаттрактантом, привлекающим еще большее количество нейтрофилов в очаг воспаления [11].

Для изучения патогенеза ААВ в эксперименте обычно используют мышей, которым для индукции заболевания вводят МПО-АНЦА класса IgG, что у особей дикого типа приводит к развитию некротизирующего гломерулонефрита и легочного капиллярита [12]. Однако в более поздних работах Хіао и соавт. показали, что введение антител к МПО мышам, дефицитным по факторам комплемента В и С5, не вызывало развитие васкулита и гломерулонефрита с полулуниями, в отличие от мышей дикого типа и мышей, дефицитных по С4, что свидетельствует о ведущей роли в патогенезе заболевания именно альтернативного пути активации системы комплемента, а не классического или лектинзависимого [13]. В другом исследовании предварительное введение подопытным животным моноклональных антител к С5 препятствовало развитию некротизирующего гломерулонефрита с полулуниями, индуцированного МПО-АНЦА, а введение антител, блокирующих С5, после индукции васкулита существенно снижало активность заболевания [14]. Напротив, у линии мышей с дефицитом компонента С6 системы комплемента, необходимого для формирования мембраноатакующего

комплекса С5b-9 (МАК) при индукции почечного васкулита, ассоциированного с МПО-АНЦА, в нефробиоптате выявляли такое же количество полулуний, что и у мышей дикого типа (4,2% и 5,2%, соответственно, p=0,63). Результаты исследования позволяют сделать вывод о том, что в патогенезе ААВ активность С5а компонента играет более значимую роль, чем терминальное звено каскада, необходимое для образования МАК [15].

Следует отметить, что каскадная активация комплемента, запускаемая нейтрофилами через взаимодействие с клеточной мембраной и образование микрочастиц [16], может отчасти быть индуцирована и через классический путь при помощи C1q, активированного нейтрофильными внеклеточными ловушками [17,18], однако его вклад в патогенез заболевания остается неясным.

Активация системы комплемента при ААВ: клинические данные

Принято считать, что характерным для ААВ патоморфологическим изменением является некротизирующее воспаление стенки сосуда без накопления иммунных депозитов или с незначительным их количеством. При этом уже более 20 лет назад были опубликованы первые клинические наблюдения пациентов с АНЦА-ассоциированным гломерулонефритом, у которых при иммуногистохимическом исследовании ткани почки было выявлено отложение иммунных депозитов, в том числе С3 компонента комплемента [19]. Однако в то время подобные находки не были в полной мере интерпретированы. Впоследствии различными исследователями при морфологическом исследовании были выявлены депозиты C5b-9, C3d в почечных клубочках при помощи иммунофлуоресценции и электронной микро скопии [20,21]. В небольшом исследовании нефробиоптатах 7 пациентов с активным АНЦА-ассошиированным гломерулонефритом было обнаружено отложение C5b-9, C3d, фактора B, в то время как у пациентов с болезнью минимальных изменений и в здоровой ткани почки эти депозиты практически отсутствовали. При этом в биоптатах пациентов с активным АНЦА-ассоциированным гломерулонефритом отсутствовали отложения маннозо-связывающего лектина и C4d компонента комплемента [22].

Изучение исходов заболевания показало, что отложение С3 компонента комплемента в ткани почки имеет неблагоприятное прогностическое значение. заключение было сделано группой Chen и соавт. на основании результатов наблюдения 112 пациентов с первичным АНЦА-ассоциированным гломерулонефритом. У пациентов с отложением депозитов С3с в биоптате средние значения суточной протеинурии и концентрации креатинина в сыворотке были достоверно выше, а расчетная СКФ – достоверно ниже, чем в группе пациентов без отложения С3с в биоптате (табл. 1). Частота развития диализзависимой почечной недостаточности в дебюте заболевания также была выше в группе пациентов с отложением С3с депозитов в ткани





ТАБЛИЦА 1. Особенности течения АНЦА-ассоциированного гломерулонефрита в зависимости от наличия депозитов СЗс компонента комплемента в нефробиоптате [23]

Показатель	Пациенты с С3с в нефробиоптате, n=37	Пациенты без С3с в нефробиоптате, n=75	p
Суточная протеинурия, г	1,8 (0,0-10,0)	0,93 (0,0-13,4)	<0,01
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	491,2±305,9	$354,8\pm320,8$	< 0,05
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	9,9 (2,7-101,6)	24,1 (1,87-153,6)	<0,05

почки (48,6%), чем у пациентов без депозитов С3с (28,0%) [23]. Следует отметить, что частота выявления отложений С3с компонента комплемента в ткани почки среди обследованных больных достигала 33%, что позволяет пересмотреть сложившиеся представления о "малоиммунном" характере АНЦА-ассоциированного гломерулонефрита.

При сравнении содержания компонентов комплемента в плазме у пациентов с активным AAB (n=66) и в ремиссии (n=54) было выявлено, что концентрации C3a, C5a, растворимого C5b-9 и Вb были достоверно выше в первой группе, а концентрация пропердина в плазме — во второй. При этом имелись достоверные прямые корреляции между концентрацией компонента Вb в плазме крови и показателями активности заболевания, в частности количеством полулуний в нефробиоптате, величиной СОЭ и значением индекса Вirmingham Vasculitis Activity Score (BVAS), а достоверные обратные корреляции — между концентрацией пропердина в плазме и количеством полулуний в нефробиоптате [24].

В другой работе было показано, что количество депозитов фактора Вb прямо коррелирует не только с процентом полулуний в нефробиоптате, но и выраженностью тубулоинтерстициального воспаления и фиброза [25]. При этом концентрация Вь в моче у пациентов с активным АНЦА-ассоциированным васкулитом была достоверно выше, чем у пациентов в ремиссии, а также прямо коррелировала с концентрацией креатинина сыворотки [25]. Сходные результаты были получены в более крупном исследовании, в котором было проанализировано 187 нефробиоптатов, полученных у пациентов с АНЦА-ассоциированным гломерулонефритом [26]. Отложение компонента C3d и пропердина в биоптате было ассоциировано скорее с формированием полулуний, нежели очаговым или смешанным типом гломерулонефрита, а отложение депозитов пропердина ассоциировалось с более высокой протеинурией. Примечательно, что при сопоставлении групп пациентов с различным серологическим профилем частота выявления депозитов С3с компонента комплемента была достоверно выше у пациентов с антителами к МПО (52,3%) по сравнению с таковой у носителей антител к ΠP -3 (32,3%, p=0,006).

В исследовании Yuan и соавт. на мембранах нейтрофилов и макрофагов была выявлена экспрессия двух типов рецепторов к C5a: C5aR и C5L2. При этом у пациентов с активным AAB экспрессия C5L2 была повышена, а экспрессия C5aR снижена, а ее выражен-

ность имела обратную связь с концентрацией креатинина сыворотки и степенью интерстициального фиброза в ткани почки [27]. Предполагается, что этот феномен обусловлен эндоцитозом, которому подвергается С5аR после взаимодействия с С5а [28], что приводит к уменьшению его количества на клеточной мембране и служит косвенным свидетельством роли С5а в индукции воспалительных реакций [27].

Активность системы комплемента, в частности петли амплификации, в существенной степени определяется взаимодействием нескольких белков-регуляторов альтернативного пути (факторы Н, І и др.). В частности, фактор Н ингибирует амплификацию каскада комплемента в жидкой фазе и на поверхности клеток [29-31]. Количественный дефицит этого белка или нарушение его функции вследствие генетических мутаций или выработки блокирующих антител приводят к дисрегуляции альтернативного пути комплемента, что является одним из хорошо изученных механизмов развития тромботической микроангиопатии и С3-гломерулопатии [32,33]. Однако возможный вклад этого сценария в патогенез ААВ остается малоизученным. В одном исследовании было показано, что концентрация фактора Н в плазме у пациентов с активным ААВ (n=82) была ниже, чем у пациентов в ремиссии, а ее величина обратно коррелировала со значением индекса BVAS, концентрацией креатинина сыворотки в дебюте и количеством полулуний в биоптате [34]. Более того, сог ласно многофакторному анализу выживаемости, концентрация фактора Н плазмы была независимым предиктором развития терминальной почечной недостаточности или летального исхода. Однако недостатки исследования, в частности его ретроспективный и обсервационный характер, не позволяют оценить причины снижения уровня фактора Н и обосновывают проведение дополнительных клинических исследований. В недавней работе *in vitro* те же авторы показали, что фактор Н способствует миграции нейтрофилов и их адгезии к клеткам гломерулярного эндотелия человека, но при этом подавляет индуцируемую АНЦА активацию нейтрофилов в клеточной культуре и препятствует повреждению эндотелиальных клеток [35]. Однако у пациентов с активным ААВ эти свойства фактора Н были ослаблены по сравнению с образцами, полученными у здоровых добровольцев. Таким образом, фактор Н, по всей видимости, обладает протективными свойствами в отношении эндотелия капилляров клубочка, но утрачивает эти свойства у пациентов с активным AAB.

В большинстве представленных исследований для оценки активности системы комплемента были использованы лабораторные и иммуногистохимические методы, которые до настоящего времени не вошли в повседневную практику. В обычной лечебной работе врачам доступно преимущественно определение уровня С3 и С4 компонентов системы комплемента или ее





общей активности (CH₅₀). В последние годы были опубликованы результаты исследований, в которых оценивалась взаимосвязь этих тестов с особенностями течения ААВ. Согласно полученным данным, гипокомплементемия может быть фактором риска тяжелого поражения внутренних органов и худшего прогноза. В ретроспективном исследовании у 81 пациента с ААВ оценивали частоту развития гипокомплементемии, которую диагностировали на основании снижения уровня хотя бы одного из показателей: С3, С4 или СНо. У 16 (20%) пациентов была выявлена гипокомплементемия в дебюте заболевания. Ее формирование по сравнению с группой пациентов с нормокомплементемией (n=65) было ассоциировано с достоверно более частым развитием геморрагического альвеолита (38% и 8%, соответственно, р=0,006) и тромботической микроангиопатии (19% и 0%, p=0,007) и снижением общей выживаемости (р =0,033) [36]. В другом исследовании снижение концентрации С3 компонента комплемента, выявленное у 20% пациентов с ААВ, также сопровождалось снижением почечной и общей выживаемости [37]. Взаимосвязь гипокомплементемии с тяжестью течения AAB была изучена в исследовании Crnogorac и соавт., в котором 75 пациентов были разделены на две группы в зависимости от концентрации С3 сыворотки: в первую группу вошли пациенты со снижением уровня С3 (менее 0,9 г/л), во вторую – с нормальной концентрацией СЗ (0,9-1,8 г/л). В группе пациентов с низкой концентрацией С3 сыворотки частота летального исхода была почти в четыре раза выше (относительный риск 4,315, 95% доверительный интервал 1,350-13,799; р=0,014), чем у пациентов с нормокомплементемией

Взаимосвязь тромбоэмболических осложнений и системы комплемента при ААВ

Пациенты с ААВ находятся в группе высокого риска развития тромбоэмболических осложнений [39]. Стиму ляция нейтрофилов С5а и АНЦА приводит к образованию активных форм кислорода, дегрануляции тканевых факторов и формированию нейтрофильных ловушек, что, в свою очередь, индуцирует активацию свертывающей системы крови и формирование тромбина. Различные компоненты свертывающей и противосвертывающей систем крови, включая тромбин, факторы XIa, Xa, IXa, плазмин, могут расщеплять С3 и С5, высвобождая биологически активные СЗа и С5а [40, 41]. Другим потенциальным механизмом реализации протромбогенного потенциала при ААВ является воздействие системы комплемента на тромбоциты [42], приводящее к их активации [43]. Тромбоциты экспрессируют рецепторы к компонентам С3а и С5а [44], а взаимодействие с комплексом C5b-9 может стимулировать высвобождение из клеток альфа-гранул и микрочастиц [45]. В свою очередь, активированные тромбоциты могут инициировать запуск системы комплемента путем повышения синтеза СЗа, СЗЬ и формирования C5b-9 [46]. В пользу этой гипотезы свидетельствует и

высокая частота развития тромбоцитоза у пациентов с активными формами AAB, а также взаимосвязь числа тромбоцитов с показателями активности заболевания [47].

Система комплемента — потенциальная мишень терапевтического воздействия

Использование стандартных схем иммуносупрессивной терапии, в частности циклофосфамида (ЦФ) в сочетании с высокими дозами глюкокортикостероидов (ГКС), привело к значительному увеличению 5-летней выживаемости больных с ААВ — примерно с 20% до 80% [48,49]. В качестве альтернативы возможно применение ритуксимаба (моноклональные антитела к CD20+ лимфоцитам) в сочетании с ГКС. Эффективность этой схемы индукционной терапии была сопоставимой с таковой ЦФ и ГКС в двух рандомизированных исследованиях (RAVE и RITUXVAS) [50,51].

Однако, несмотря на очевидные успехи в терапии ААВ, нельзя игнорировать тот факт, что в настоящее время в числе причин летального исхода осложнения иммуносупрессивной терапии по частоте не уступают проявлениям самого заболевания. Так, при ретроспективном анализе структуры причин смерти у пациентов с ГПА частота нежелательных эффектов проводимого лечения была сопоставима с вкладом поражения легких в рамках основного заболевания - 35,1% и 37,8%, соответственно, а в проспективной группе значительно превышала их - 47,1% и 17,6%, соответственно [52]. Основные нежелательные эффекты терапии ЦФ (инфекционные осложнения, гемор рагический цистит и рак мочевого пузыря, лимфопролиферативные заболевания, миелодисплазия, бесплодие) обусловлены его высокой токсичностью [52-54]. Применение ритуксимаба также сопряжено с высокой частотой нежелательных явлений (46%), в основном за счет развития инфекций [55]. При этом существенный вклад в развитие инфекционных осложнений вносит длительный прием и/или использование высоких доз ГКС. Поэтому одним из наиболее перспективных направлений является разработка новых схем лечения ААВ с использованием препаратов принципиально иного механизма действия, обладающих потенциальным стероидосберегающим эффектом.

В настоящее время существует несколько препаратов, способных подавлять активность системы комплемента при аутоиммунных заболеваниях. Одним из первых в клинической практике был использован экулизумаб для лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии и атипичного гемолитико-уремического синдрома. Однако эффективность этого препарата в лечении ААВ в клинических исследованиях не изучалась. Тем не менее, нами был описан опыт успешного использования экулизумаба в сочетании с иммуносупрессивной терапией у пациентки с сочетанием микроскопического полиангиита и атипичного гемолитико-уремического синдрома [56].

Непосредственно для лечения ААВ был разработан



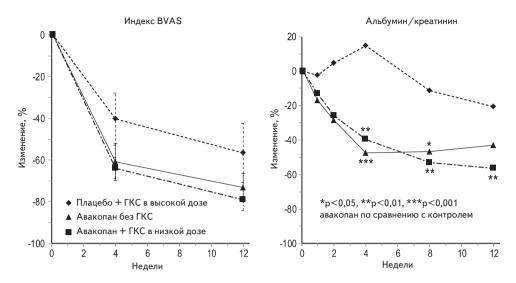


Рис. 1. Динамика индекса BVAS и отношения альбумин/креатинин в трех группах больных в исследовании CLEAR

препарат для перорального использования, блоки рующий рецепторы С5а (ССХ168, авакопан), эффективность и безопасность которого изучались много центровом клиническом исследовании CLEAR (NCT01363388) у 67 пациентов с ААВ. Одной из целей исследования было изучить возможность использования ССХ168 в сочетании с низкими дозами ГКС или без ГКС. Первичной конечной точкой было снижение активности васкулита (индекса BVAS по крайней мере на ≥50%) через 12 недель после начала терапии. Доля пациентов, достигших первичной конечной точки, была сопоставимой в группах пациентов, получавших авакопан в сочетании с низкими дозами ГКС и иммуносупрессивными препаратами (86,4%), авакопан сочетании с иммуносупрессивными препаратами без ГКС (81,0%) и стандартную иммуносупрессивную терапию с высокими дозами ГКС (70,0%). У значительного числа пациентов, получавших ССХ168, была достигнута ранняя ремиссия уже на 4-й неделе лечения с сохранением низкой активности заболевания к 12-й неделе. В частности, альбуминурия снизилась у 47% пациентов, получавших препарат без ГКС, и у 40% пациентов, получавших препарат в сочетании с низкими дозами ГКС (рис. 1). Степень снижения СКФ была сопоставимой в обеих группах пациентов, получавших авакопан. Полученные данные позволили сделать вывод о стероидсберегающем эффекте препарата.

В исследовании CLASSIC (NCT02222155), в котором оценивали безопасность использования ССХ168 в дозах 10 мг и 30 мг два раза в день в сочетании с полной дозой ГКС и ЦФ или ритуксимаба в течение 12 недель, частота и структура нежелательных явлений не отличались от таковой в контрольной группе [57]. Таким образом, авакопан представляется перспективным препаратом, который, вероятно, позволит снизить бремя нежелательных явлений, ассоциированных с примене-

нием ГКС, у пациентов с ААВ при сохранении высокой эффективности терапии.

IFX-1 — это еще один экспериментальный ингибитор системы комплемента, который представляет собой моноклональное антитело к С5а. В экспериментальных исследованиях была продемонстрирована высокая селективность препарата в отношении данного фактора комплемента, что обеспечивает возможность формирования МАК как защитного механизма неспецифического иммунитета в связи с отсутствием ингибирования С5b. В настоящее время планируется двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование с целью изучения стероидсберегающего эффекта IFX-1 на фоне стандартной терапии ЦФ или ритуксимабом у 80 пациентов с ААВ. В трех группах сравнения предполагается применение ГКС, IFX-1 в комбинации с ГКС в сниженной дозе или только IFX-1.

Заключение

Активация системы комплемента по альтернативному пути является одним из значимых звеньев патогенеза ААВ. При этом формируется порочный круг, предполагающий взаимное потенцирование патологических процессов, обусловленных привлечением и праймингом нейтрофилов под воздействием С5а с последующей опосредованной АНЦА активацией клеток, их дегрануляцией и высвобождением факторов, стимулирующих активацию альтернативного пути и образование еще большего количества С5а. В свою очередь, повреждение эндотелия и других тканей реализуется не только под действием активных форм кислорода и нейтрофильных внеклеточных ловушек, но и за счет образования МАК, а также опосредованной активации свертывающей системы крови. Принимая во внимание данные экспериментальных и клинических исследований, компоненты системы комплемента, в первую очередь, С3а, С5а,





растворимый MAK и Вb в сыворотке крови и их депозиты в ткани почки, представляются перспективными маркерами для оценки активности и прогноза ААВ, заслуживающими дальнейшего изучения. В свою очередь, подавление активации системы комплемента, в частности путем блокады рецепторов С5а, открывает новые возможности терапии ААВ, что позволит существенно снизить применяемые дозы ГКС и уменьшить частоту ассоциированных нежелательных явлений.

Конфликт интересов: нет.

- Jennette JC. Overview of the 2012 Revised International Chapel Hill Consensus
- Conference Nomenclature of Vasculitides. Clin Exp Nephrol 2013;17(5):603-6. Falk RJ, Terrell RS, Charles LA, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro. Proc Natl Acad Sci U S A 1990;87(11):4115-9. Weidner S, Carl M, Riess R, Rupprecht HD. Histologic analysis of renal leuko-
- cyte infiltration in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: importance of monocyte and neutrophil infiltration in tissue damage. Arthritis Rheum 2004;50(11):3651-7.
- Eisenberger U, Fakhouri F, Vanhille P et al. ANCA-negative pauci-immune renal vasculitis: histology and outcome. Nephrol Dial Transplant 2005;20(7):1392-9. Zagvozdkina E, Novikov P, Moiseev S. THU0338 Clinical presentation and out-
- comes of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: ANCA-negative versus ANCA-positive. Ann Rheum Dis 2017;76(Suppl 2):331.
- Pagnoux C. Updates in ANCA-associated vasculitis. Eur J Rheumatol 2016; 3(3):122-33
- Bansal PJ, Tobin MC. Neonatal microscopic polyangiitis secondary to transfer of maternal myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody resulting in neonatal pulmonary hemorrhage and renal involvement. Ann Allergy Asthma Immunol 2004;93(4):398-401.
- Schlieben DJ, Korbet SM, Kimura RE et al. Pulmonary-renal syndrome in newborn with placental transmission of ANCAs. Am J Kidney Dis 2005;45(4):
- Kain R, Rees AJ. What is the evidence for antibodies to LAMP-2 in the pathogenesis of ANCA associated small vessel vasculitis? Curr Opin Rheumatol 2013; 25(1):26-34.
- Kettritz R. How anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies activate neutrophils Clin Exp Immunol 2012:169(3):220-8
- Schreiber A, Xiao H, Jennette JC et al. C5a receptor mediates neutrophil activation and ANCA-induced glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol 2009;20(2):289-
- 12. Xiao H, Heeringa P, Hu P et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. J Clin Invest 2002;110(7):955-63
- 13. Xiao H, Schreiber A, Heeringa P et al. Alternative complement pathway in the pathogenesis of disease mediated by anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies. Am J Pathol 2007;170(1):52-64.
- 14. Huugen D, van Esch A, Xiao H et al. Inhibition of complement factor C5 protects against anti-myeloperoxidase antibody-mediated glomerulonephritis in mice. Kidney Int 2007;71(7):646-54.
- Xiao H, Dairaghi DJ, Powers JP et al. C5a receptor (CD88) blockade protects against MPO-ANCA GN. J Am Soc Nephrol 2014;25(2):225-31.
- 16. Camous L, Roumenina L, Bigot S et al. Complement alternative pathway acts as positive feedback amplification of neutrophil activation. Blood 2011;117(4):
- 17. Leffler J, Martin M, Gullstrand B et al. Neutrophil extracellular traps that are not degraded in systemic lupus erythematosus activate complement exacerbating the disease. J Immunol 2012;188(7):3522-31.
- 18. Wang H, Wang C, Zhao MH et al. Neutrophil extracellular traps can activate
- alternative complement pathways. Clin Exp Immunol 2015;181(3):518-27. Harris AA, Falk RJ, Jennette, JC. Crescentic glomerulonephritis with a paucity of
- glomerular immunoglobulin localization. Am J Kidney Dis 1998;32(1):179-84.
 20. Haas M, Eustace JA. Immune complex deposits in ANCA-associated crescentic glomerulonephritis: a study of 126 cases. Kidney Int 2004;65(6):2145-52.
- Neumann I, Regele H, Kain, R et al. Glomerular immune deposits are associated with increased proteinuria in patients with ANCA-associated crescentic nephritis. Nephrol Dial Transplant 2003;18(3):524-31.
- Xing GQ, Chen M, Liu G et al. Complement activation is involved in renal damage in human antineutrophil cytoplasmic autoantibody associated pauci-immune vasculitis. J Clin Immunol 2009;29(3):282-91.
- Chen M, Xing GQ, Yu F et al. Complement deposition in renal histopathology of patients with ANCA-associated pauci-immune glomerulonephritis. Nephrol Dial Transplant 2009;24(4):1247-52.
 Gou SJ, Yuan J, Chen M et al. Circulating complement activation in patients
- with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Kidney Int 2013:83(1):129-37
- Gou SJ, Yuan J, Wang C et al. Alternative complement pathway activation products in urine and kidneys of patients with ANCA-associated GN. Clin J Am S Nephrol 2013:8(11):1884-91.
- 26. Hilhorst M, van Paassen P, van Rie H et al. Complement in ANCA-associated
- glomerulonephritis. Nephrol Dial Transplant 2017;32(8):1302-13.

 27. Yuan J, Gou SJ, Huang J et al. C5a and its receptors in human anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. Arthritis Res The

- 28. Huey R, Hugli TE. Characterization of a C5a receptor on human polymorphonuclear leukocytes (PMN), J. Immunol 1985;135(3):2063-8.
- Walport MJ. Complement. First of two parts. N Engl J Med 2001;344:1058-66.
- Walport MJ. Complement. Second of two parts. N Engl J Med 2001;344(15):
- Ricklin D, Reis ES, Lambris JD. Complement in disease: a defence system turning offensive. Nat Rev Nephrol 2016;12(7):383-401
- Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. N Engl J Med 2009; 361(17):1676-87
- Servais A, Noel LH, Roumenina LT et al. Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomeru-
- lopathies. Kidney Int 2012;82(4):454-64.

 34. Chen SF, Wang FM, Li ZY et al. Plasma complement factor H is associated with disease activity of patients with ANCA-associated vasculitis. Arthritis Res Ther 2015;1 7:129.
- 35. Chen SF, Wang FM, Li ZY et al. Complement factor H inhibits anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-induced neutrophil activation by interacting with neutrophils. Front Immunol 2018;9:559.
- Fukui S, Iwamoto N, Umeda M et al. Antineutrophilic cytoplasmic antibodyassociated vasculitis with hypocomplementemia has a higher incidence of serious organ damage and a poor prognosis. Medicine (Baltimore) 2016;95(37):e4871.
- Molad Y, Tovar A, Ofer-Shiber S. Association of low serum complement C3 with reduced patient and renal survival in antimyeloperoxidase-associated small-vessel vasculitis. Nephron Clin Pract 2014;126(1):67-74.
- Crnogorac M, Horvatic I, Kacinari P et al. Serum C3 complement levels in ANCA associated vasculitis at diagnosis is a predictor of patient and renal outcome. J Nephrol 2018:31(2):257-62.
- Макаров Е.А., Новиков П.И., Шевцова Т.П. с соавт. Венозные тромбоэмболические осложнения при АНЦА-ассоциированных васкулитах. Клин фармакол тер 2017;26(3):37-42 [Makarov EA, Novikov PI, Shevtsova TP et al. Venous thromboembolic compications and ANCA-associated vasculitis. Clin Pharmacol Ther = Klinicheskaya farmakologiya i terapiya 2017;26(3):37-42 (In
- 40. Ekdahl KN, Teramura Y, Hamad OA et al. Dangerous liaisons: complement, coagulation, and kallikrein/kinin cross-talk act as a linchpin in the events leading to thromboinflammation. Immunol Rev 2016;274(1):245-69
- 41. Huber-Lang M, Sarma JV, Zetoune FS et al. Generation of C5a in the absence of
- C3: a new complement activation pathway. Nat Med 2006;12(6):682-7. Speth C, Rambach G, Wurzner R et al. Complement and platelets: Mutual interference in the immune network. Mol Immunol 2015;67(1):108-18.
- 43. Lood C, Tyden H, Gullstrand B et al. Platelet activation and anti-phospholipid antibodies collaborate in the activation of the complement system on platelets in systemic lupus erythematosus. PLoS One 2014;9(6):e99386.
- Martel C, Cointe S, Maurice P et al. Requirements for membrane attack complex formation and anaphylatoxins binding to collagen-activated platelets. PLoS One 2011;6(4):e18812.
- Sims PJ, Wiedmer T. Induction of cellular procoagulant activity by the membrane attack complex of complement. Semin Cell Biol 1995;6(5):275-82.
- 46. Del Conde I, Cruz MA, Zhang H et al. Platelet activation leads to activation and propagation of the complement system. J Exp Med 2005;201(6):871-79.
- Willeke P, Kumpers P, Schluter B et al. Platelet counts as a biomarker in ANCA-
- associated vasculitis. Scand J Rheumatol 2015;44(4):302-8.

 48. Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B et al. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. Ann Rheum Dis 2008;67(7):1004-10.
- 49. Flossmann O. Berden A. de Groot K et al Long-term patient survival in ANCAassociated vasculitis. Ann Rheum Dis 2011;70(3):488-94.
- Jones RB, Cohen Tervaert JW, Hauser T et al. Rituximab versus cyclophos-phamide in ANCA-associated renal vasculitis. N Engl J Med 2010;363(3):211-20.
- Stone JH, Merkel PA, Spiera R et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med 2010;363(3):221-32.
- 52. Novikov PI, Moiseev SV, Kuznetsova EI et al. Changing patterns of clinical severity and risk of mortality in granulomatosis with polyangiitis over four decades: the Russian experience. Rheumatol Int 2015;35(5):891-8.
- Faurschou M, Sorensen IJ, Mellemkjaer L et al. Malignancies in Wegener's granulomatosis: incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. J Rheumatol 2008;35(1):100-5.
- Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. Ann Intern Med 1992;116(6):488-98
- Новиков П.И., Зыкова А.С., Смитиенко И.О., Моисеев С.В. Лечение АНЦА-ассоциированных васкулитов: рекомендации EULAR/ERA-EDTA 2016 года. Клин фармакол тер 2017:26(1):80-7 [Novikov PI, Zykova Smitienko IO, Moiseev SV. Treatment of ANCA-associated vasculitis: EULAR/ ERA-EDTA 2016 guidelines. Clin Pharmacol Ther = Klinicheskava farmako logiya i terapiya 2017;26(1):80-7 (In Russ.)].
- Буланов Н.М., Козловская Н.Л., Моисеев С.В. с соавт. Сочетание АНЦАассоциированного васкулита и атипичного гемолитико-уремического синдрома v пациентки с мутацией гена диацилглицеролкиназы-эпсилон (клинический разбор). Нефрология и диализ 2018;20(2):212-24 [Bulanov NM, Kozlovskaya NL, Moiseev SV. ANCA-associated vasculitis and atypical hemolytic uremic syndrome in a patients with mutations of the diacylglycerol kinase-epsilon gene. Nephrology Dialysis = Nefrologiya i dializ 2018;20(2)212-24
- Jayne DR, Bruchfeld AN, Harper L et al. Randomized trial of C5a receptor inhibitor avacopan in ANCA-associated vasculitis. J Am Soc Nephrol 2017;28(9):





Complement in ANCA-associated vasculitis: from pathogenesis to treatment

A.S. Zykova^{1,2}, E.S. Vinogradova^{1,2}, E.M. Shchegoleva¹, N.M. Bulanov¹, P.I. Novikov¹, S.V. Moiseev^{1,2}

¹Tareev Clinic of Internal Disease, Sechenov First Moscow State Medical University, ²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Activation of neutrophils and monocytes by antineutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA) is regarded as the main mechanism of ANCA-associated vasculitis (AAV). However, accumulating evidence suggest that complement activation, particularly by alternative pathway, may play an important role in the development of AAV. In this review, we provide the experimental and clinical evidence for complement activation

in patients with AAV. Inhibition of complement system by targeted medications could be a promising approach to treatment of AAV. Phase 2 clinical trial showed that avacopan, a selective inhibitor of C5a receptor, was safe and effective in replacing high-dose glucocorticoids in treating vasculitis.

Key words. ANCA-associated vasculitis, complement system, avocopan, IFX-1.

Conflict of interest: none declared.

For correspondence: A.S. Zykova. Tareev Clinic of Internal Disease. Rossolimo, 11/5, 119435, Moscow, Russia. ansezy@gmail.com.

To cite: Zykova AS, Vinogradova ES, Shchegoleva EM, et al. Complement in ANCA-associated vasculitis: from pathogenesis to treatment. Clin Pharmacol Ther 2019;28(1):57-63. DOI 10.32756/0869-5490-2019-1-57-63.





Сравнительный анализ эффективности различных препаратов сурфактанта в лечении респираторного дистресс-синдрома у недоношенных новорожденных

С.В. Моисеев

Кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, клиника им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва

Для корреспонденции: С.В. Моисеев, клиника им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Россолимо, 11/5, Москва, 119435, Российская Федерация. clinpharm@mtu-net.ru Респираторный дистресс-синдром - это одна из основных причин смертности недоношенных новорожденных. Для лечения респираторного дистресс-синдрома применяют препараты сурфактанта в сочетании с респираторной поддержкой. Нативные препараты сурфактанта получают из ткани легких свиней (порактант альфа) или телят (берактант, сурфактант БЛ) или лаважной жидкости телят (бовактант). По данным мета-анализа рандомизированных контролируемых исследований берактант и бовактант не отличались по эффективности в лечении респираторного дистресс-синдрома у новорожденных, в то время как порактант альфа имел достоверные преимущества перед берактантом. В российском ретроспективном исследования была показана более высокая эффективность порактанта альфа по сравнению с сурфактантом БЛ. Возможность введения порактанта альфа в высокой дозе и в небольшом объеме делает его препаратом выбора при использовании стратегии LISA, когда сурфактант вводится с помощью катетера на фоне СРАР. Стратегии малоинвазивного применения препаратов сурфактантов (INSURE, LISA) позволяют уменьшить нежелательные эффекты механической вентиляции легких на новорожденных.

Ключевые слова. Респираторный дистресс-синдром новорожденных, порактант альфа, берактант, бовактант, сурфактант БЛ.

етскую смертность (в возрасте до 5 лет) считают одним из ключевых демографических показателей общего состояния здоровья и уровня жизни населения страны или региона, а ее снижение относят к числу приоритетных задач здравоохранения. На долю новорожденных (в первые 28 дней жизни), особенно родившихся недоношенными, приходится 40% всех случаев смерти детей в возрасте до 5 лет. В 2010 г. недоношенными (т.е. до 37 недель геста-

ции) в мире родились около 15 млн детей, из которых умерли более 1 млн [1]. Важную роль в структуре причин смерти недоношенных детей играет респираторный дистрессиндром новорожденных (РДСН). Если во время беременности не проводится профилактика глюкокортикостероидными гормонами, частота РДСН у новорожденных детей, родившихся на сроке гестации <30 недель и 30-34 недели, достигает 65% и 25%, соответственно. У недоношенных детей, родившихся на более поздних сроках гестации, частота РДСН не зависит от пренатальной профилактики и составляет менее 5% [2].

В 1929 году немеций физиолог Kurt von Neergaard, работавший в Швейцарии, показал, что легочный сурфактант снижает поверхностное натяжение альвеол и препятствует спадению альвеол во время выдоха [3], а несколько десятилетий спустя было установлено, что дефицит сурфактанта является непосредственной причиной развития РДСН [4]. Легочный сурфактант - это поверхностно активный липопротеидный комплекс, который синтезируется пневмоцитами II типа плода с 20-24-й недели внутразвития и образует на риутробного поверхности альвеол тонкую пленку, снижающую поверхностное натяжение. Кроме того, сурфактант оказывает бактерицидное, иммуномодулирующее и мембраностабилизирующее действие. Главная функция сурфактанта опосредуется входящими в его состав фосфолипидами, прежде всего ди паль митоилфосфатидилхолином, в то время как сурфактантные белки (SP) необходимы для адсорбции и распределения фосфолипидов (SP-В и SP-С) или определяют защитные свойства сурфактанта (SP-A и SP-D) [5].

Эффективность экзогенного сурфактанта в лечении РДСН установлена в многочисленных клинических исследованиях [6]. Например, в систематизированном обзоре

Для цитирования: Моисеев С.В. Сравнительный анализ эффективности различных препаратов сурфактанта в лечении респираторного дистресс-синдрома у недоношенных Клин фармакол тер 2018;27(5):64-69. DOI 10.32756/0869-5490-2018-5-64-69.





Сосһгапе в 2009 году были обобщены результаты 13 рандомизированных клинических исследований, в которых изучались нативные препараты сурфактанта (животного происхождения) у новорожденных с РДСН [7]. Лечение сурфактантом привело к значительному снижению риска смерти (на 32%), в том числе госпитальной (на 37%), и частоты развития бронхолегочной дисплазии или смерти в течение 28 дней (на 17%), а также риска других осложнений, включая пневмоторакс (на 57%) и интерстициальную эмфизему легких (на 55%).

При наличии симптомов РДСН недоношенным детям показано раннее введение сурфак танта, которое более эффективно, чем позднее его применение [8]. По данным мета-анализа 6 рандомизированных контролируемых исследований, раннее введение сурфактанта по сравнению с отложенным ассоциировалось с достоверным снижением риска смерти (на 16%) и хронического поражения легких (на 31%), а также снижением частоты острого повреждения легких, включая пневмоторакс и интерстициальную эмфизему легких, и тенденцией к снижению риска бронхолегочной дисплазии или смерти через 28 дней [9].

С целью дальнейшего улучшения результатов лечения РДСН в настоящее время разработаны менее инвазивные методы введения сурфактанта [10], например стратегия INSURE (intubation — surfactant — extubation), которая предполагает интубацию недоношенных детей, введение сурфактанта в трахею и после кратковременной вентиляции легких экстубацию и перевод больного на NCPAP (nasal continuous positive airway pressure — назальная вентиляция с постоянным положительным давлением в дыхательных путях). Применение этой стратегии позволяет избежать длительной механической вентиляции легких, которая оказывает повреждающее действие на легкие новорожденного. Недостаток метода — необходимость в интубации трахеи эндотрахеальной трубкой, которая может повредить гортань и трахею.

При использовании малоинвазивного метода применения сурфактанта (less invasive surfactant administration -LISA) ребенку, находящемуся на СРАР, препарат вводят под контролем прямой ларингоскопии через тонкий катетер болюсно в течение 5 минут. J. Aldana-Aguirre и соавт. провели мета-анализ 6 рандомизированных клинических исследований, в которых у 895 новорожденных сравнивали результаты LISA и введения сурфактанта через интубационную трубку [11]. При ме нение метода LISA сопровождалось достоверным снижением частоты комбинированной конечной точки, включавшей себя смерть или бронхолегочную дисплазию на 36-й неделе (относительный риск [ОР] 0,75; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,59-0,94; p=0,01), а также необходимости в механической вентиляции легких в течение 72 ч после родов (ОР=0,71; 95% ДИ 0,53-0,96, р=0,02) и во время пребывания в отделении интенсивной терапии (ОР=0,66; 95% ДИ 0,47-0,93; р=0,02), хотя достоверной разницы смертности между группами сравнения не выявили.

Препараты сурфактанта

Выделяют синтетические и природные (нативные) сурфактанты. Синтетические сурфактанты, в частности колфосерил (Экзосурф), получают из фосфолипидов, которые также могут быть синтетическими или имеют природное происхождение. По эффективности синтетические препараты уступают природным [12], поэтому в настоящее время колфосерил не применяется. Природные препараты сурфактанта получают из лаважной жидкости или ткани легких свиней или телят или амниотической жидкости рожениц. В отличие от синтетических препаратов, они содержат различные фосфолипиды, а также сурфактантные белки, в частности SP-В и SP-С, которые частично опосредуют биофизические свойства сурфактанта. Природные препараты сурфактанта разделяют на модифицированные и немодицированные. Берактант (Сюрванта) выделяют из ткани легкого телят, бовактант (Альвеофакт) - из лаважной жидкости телят, а порактант альфа (Куросурф) – из легкого свиньи. Последний, в отличие от других природных сурфактантов, содержит только фосфолипиды и сурфактантные белки (SP-B и SP-C), так как в процессе модификации нейтральные липиды и холестерин удаляют при хроматографии. Благодаря этому порактант альфа характеризуется самой высокой концентрацией кислых фосфолипидов среди нативных препаратов сурфактанта. Это позволяет вводить порактант альфа в более эффективной высокой дозе (200 мг/кг) и в меньшем объеме, чем другие сурфактанты, что может привести к снижению риска блокады эндотрахеальной трубки и других нежелательных явлений. Кроме того, порактант альфа лучше всего подходит для неинвазивного применения, учитывая возможность введения большой дозы в малом объеме. Препарат оказывает быстрое действие и уменьшает фракцию вдыхаемого кислорода (FiO₂) у новорожденных с РДСН в течение 5 минут. При этом он характеризуется более длительным интервалом дозирования по сравнению с берактантом (12 и 6 ч, соответственно), что нередко дает возможность ограничиться однократным введением дозы 200 мг/кг. В рандомизированном многоцентровом исследовании у 293 новорожденных с РДСН введение одной дозы сурфактанта оказалось достаточным, соответственно, у 73% и 50% детей, получавших порактант альфа и берактант (p<0,002) [13]. Порактант альфа вызывал более быстрое и выраженное снижение FiO₂, разница которой между группами была статистически значимой во всех точках (р<0,05).

Сравнительный анализ эффективности различных препаратов сурфактанта

Различные природные препараты сурфактанта изу - чались в рандомизированных клинических исследованиях, которые в 2015 г. были обобщены в систематизированном обзоре и мета-анализе, выполненном экспертами Cochrane [14]. В мета-анализ включали клинические исследования, в которых изучалась



-

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

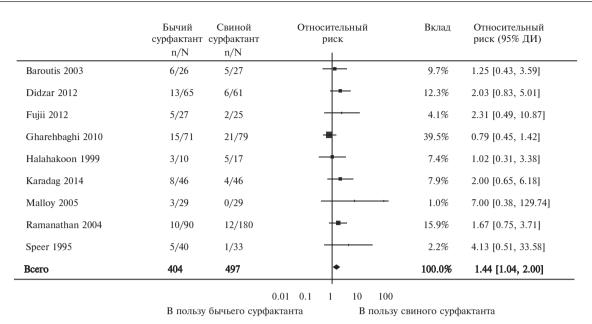


Рис. 1. Относительный риск смерти перед выпиской при применении сурфактантов, полученных из легких телят и свиней

эффективность профилактического и лечебного применения сурфактанта, соответственно, у недоношенных детей (менее 32 недель гестации) с угрозой развития РДСН и недоношенных детей (менее 37 недель гестации), у которых имелись клинические и рентгенологические признаки РДСН. Первичными конечными точками были неонатальная летальность (в возрасте до 28 дней), госпитальная летальность и хроническое поражение легких (необходимость в оксигенотерапии в возрасте 28-30 дней или постменструальном возрасте 36 недель). Кроме того, оценивали различные вторичные конечные точки, включая дозы сурфактанта, пневмоторакс, легочное кровотечение, открытый артериальный проток и др. В целом в мета-анализ были включены 16 рандомизированных клинических исследований.

Сравнение препаратов сурфактанта, выделенных из лаважной жидкости (калфактант или бовактант) или ткани легких (берактант или сурфактант ТА) телят. Эффективность различных препаратов бычьего сурфактанта сравнивали в 9 исследованиях (профилактика – 2, лечение – 7). Достоверной разницы частоты неблагоприятных исходов между группами сравнения выявлено не было, в частности риск смерти или развития хро нического поражения легких не отличался при при менении различных бычьих сурфактантов как с профилактической (относительный риск [ОР] 1,02; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,89-1,17; n=1123), так и с лечебной целью (ОР 0,95; 95% ДИ 0,86-1,07; n=2009). Риск отдельных первичных и вторичных конечных точек также был сопоставимым при назначении препаратов сурфактанта, выделенных из лаважной жидкости или ткани легких телят.

Сравнение препаратов сурфактанта, выделенных из ткани легких телят (берактант или сурфактант ТА) или свиней (порактант альфа). Сравнительных исследований профилактической эффективности бычьего и

свиного сурфактантов авторы не выявили, однако в 9 исследованиях сравнивали эффективность их лечебного применения у недоношенных детей с РДСН. В этих исследованиях введение берактанта ассоциировалось с более высоким риском госпитальной смертности (ОР 1,44, 95% ДИ 1,04-2,00; n=901, рис. 1), смерти или потребности в кислороде в постменструальном возрасте 36 недель (ОР 1,30, 95% ДИ 1,04-1,64; n=448) и открытого артериального протока, потребовавшего лечения (ОР 1,86, 95% ДИ 1,28-2,70). Вероятность введения более одной дозы препарата также была выше при применении бычьего сурфактанта (ОР 1,57, 95% ДИ 1,29-1,92). Частота других конечных точек достоверно не отличалась между группами сравнения. При анализе подгрупп, выделенных с учетом стартовой дозы сурфактанта, преимущества порактанта альфа перед берактантом были выявлены только у детей, которым свиной сурфактант вводили в более высокой стартовой дозе (>100 мг/кг). В этой выборке при применении берактанта отмечалось достоверное увеличение риска смерти перед выпиской (ОР 1,62, 95% ДИ 1,11-2,38) и смерти или потребности в кислороде в постменструальном возрасте 36 недель (ОР 1,39, 95% ДИ 1,08-1,79) по сравнению с таковым у детей, получавших порактант альфа.

Таким образом, результаты мета-анализа показали, что препараты сурфактанта, выделенные из лаважной жидкости или ткани легких телят, достоверно не отличались по эффективности в лечении или профилактике РДСН у недоношенных новорожденных. В то же время лечебное введение порактанта альфа по сравнению с берактантом привело к достоверному снижению риска ряда неблагоприятных исходов, включая госпитальную смерть, смерть или потребность в кислороде в постменструальном возрасте 36 недель или открытый артериальный проток, потребовавший лечения. При применении порактанта альфа достоверно



реже требовалось повторное введение сурфактанта. Преимущества порактанта альфа перед берактантом могли быть следствием различий биофизических или биохимических свойств сурфактантов или введения первого препарата в более высокой дозе. Подтвер ждением второй гипотезы был тот факт, что разница частоты неблагоприятных исходов между группами сравнения была выявлена только у детей, которым порактант альфа вводили в более высокой стартовой дозе (более 100 мг/кг). Кроме того, ранее было установлено, что порактант альфа в дозе 200 мг/кг дает более выраженный эффект, чем в дозе 100 мг/кг. Однако результаты мета-анализа не позволили исключить или подтвердить преимущества более низкой стартовой дозы порактанта альфа, так как выборка таких пациентов была небольшой. Следует отметить, что только порактант альфа может вводиться в дозе 200 мг/кг, в то время как однократные дозы других препаратов сурфактанта не превышают 100 мг/кг. Результаты настоящего систематизированного обзора согласуются с данными других авторов. Например, при мета-анализе 5 исследований, в которых сравнивали препараты сурфактанта разного происхождения у детей с РДСН, также было выявлено достоверное снижение госпитальной летальности при введении порактанта альфа в высокой дозе по сравнению с таковой при применении берактанта

Российский опыт сравнения препаратов сурфактанта

В Российской Федерации среди природных препаратов сурфактанта разрешены для клинического применения порактант альфа (Куросурф; Кьези Фармацевтичи, Италия), бовактант (Альвеофакт; Лиомарк, Германия), берактант (Сюрванта; Эббви, США) и сурфактант БЛ (ООО Биосурф, Россия). Рекомендуемая стартовая доза порактанта альфа составляет 100-200 мг/кг, при этом доза 200 мг/кг по эффективности превосходит дозу 100 мг/кг. При необходимости препарат можно ввести повторно в дозе не менее 100 мг/кг. Рекомендуемая стандартная доза бовактанта - 50 мг/кг. При этом лечебная доза бовактанта 100 мг/кг превосходит по эффективности дозу 50 мг/кг. Рекомендуемая стартовая доза берактанта составляет 100 мг/кг, сурфактанта БЛ – 50-75 мг/кг. В дозе 200 мг/кг бовактант, берактант и сурфактант БЛ не изучались, а использование их в такой дозировке у недоношенных новорожденных проблематично из-за большого объема раствора.

В Российской Федерации рандомизированные контролируемые исследования различных препаратов сурфактанта не проводились. Крупные клинические исследования, посвященные изучению эффективности препарата Сурфактант БЛ, отсутствуют. В связи с этим эффективность препарата при лечении детей с РДСН остается на сегодняшний день малоизученной и сомнительной [2]. Опубликованы результаты ретроспективного анализа опыта применения порактанта альфа и сурфактанта БЛ для лечения РДСН у недоношенных детей [16]. Критериями включения в исследование

были тяжелая степень РДСН (механическая вентиляция с фракцией ингаляционного кислорода ${\rm FiO}_2{\geq}0,6$), масса тела новорожденного от 700 до 2000 г, срок гестации до 32 недель, постнатальный возраст 2-15 ч. Из исследования исключали детей со значительными врожденными аномалиями развития.

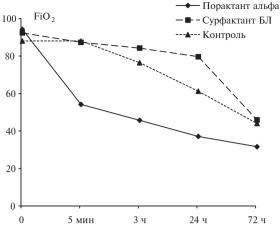
В исследование были включены 45 детей, которых распределили на три группы. Дети первой группы (n=18) получали терапию порактантом альфа, который вводили однократно болюсно в дозе около 100 мг/кг, отсоединяя пациента от контура аппарата. Возраст новорожденных на момент введения составлял 9,8±7,1 ч. Вторую группу составили новорожденные (n=13), получавшие отечественный сурфактант БЛ однократно в дозе в среднем 100 мг/кг в возрасте $12,0\pm6,2$ ч. Инстилляция препарата производилась в течение 1,5-3 ч на фоне продолжающейся искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Дети контрольной группы (n=14) не получали препараты сурфактанта. По основным клиническим показателям три группы были сопоставимы (табл. 1). Средняя масса тела при рождении во всех группах составляла около 1400 г, длина тела - около 39 см, срок гестации - 29 недель. Доля мальчиков и девочек была примерно одинаковой.

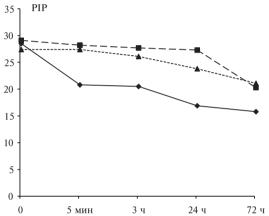
Исходные параметры ИВЛ в трех группах были практически одинаковыми и носили достаточно "жесткий" характер. Введение порактанта альфа уже через 5 мин привело к значительному снижению основных параметров ИВЛ, в том числе FiO ,, давления на вдохе (PIP) и среднего давления в дыхательных путях, в то время как при применении сурфактанта БЛ их динамика была сопоставимой с таковой в контрольной группе (рис. 2). Например, FiO₂ через 5 мин уменьшилась с 0,94 до 0,54 в группе порактанта альфа и с 0,92 до 0,87 в группе сурфактанта БЛ. Через 3 и 24 ч после введения порактанта альфа доля детей, у которых FiO , составляла ≤0,4, увеличилась до 44.4% и 66.7%, соответственно, в то время как в группе сурфактанта БЛ в те же сроки их доля была значительно ниже - около 8% и фактически не отличалась от таковой в контрольной группе (рис. 3). Сходные результаты были получены и при изучении изменений среднего давления в дыхательных путях и инспираторного давления, которые также удавалось достаточно быстро снизить в первые сутки после введения порактанта альфа. Динамика этих параметров ИВЛ у новорожденных, получавших сурфактант БЛ, и детей

ТАБЛИЦА 1. Клиническая характеристика трех групп

	contain mapain	-b	ж . ру
Параметры	Порактант альфа (n=18)	Сурфактант БЛ (n=13)	Контроль (n=14)
Мужской пол, п (%)	9 (50,0)	6 (46,2)	6 (42,9)
Масса тела	1401,0±282,0	1400,3±305,5	1368,6±330,6
при рождении, г			
Длина тела	$39,7\pm2,7$	$39,8\pm3,1$	$38,9\pm4,4$
при рождении, см			
Срок гестации, недели	$29,5\pm2,0$	$29,5\pm2,4$	$29,4\pm2,2$
Индекс Апгар, баллы			
1-я минута	$5,3\pm1,6$	$5,6\pm2,0$	$5,2\pm1,3$
5-я минута	7,1±0,8	$7,2\pm1,3$	7,1±0,3
	<u> </u>		







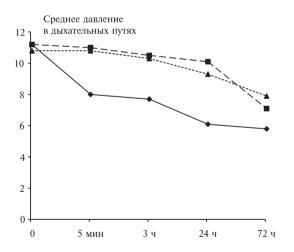


Рис. 2. Динамика показателей искусственной вентиляции легких у новорожденных с РДСН в трех группах

контрольной группы достоверно не отличалась. При менение порактанта альфа привело к сокращению длительности ИВЛ, кислородной зависимости и сроков пребывания в палате интенсивной терапии по сравнению с таковыми в двух других группах (табл. 2).

Среди осложнений в настоящем исследовании чаще всего встречались пневмоторакс, пневмония, внутриже-

ТАБЛИЦА 2. Длительность ИВЛ, оксигенотерапии и пребывания в палате интенсивной терапии и частота осложнений в трех группах

Параметры	Порактант альфа (n=18)	Сурфактант БЛ (n=13)	Контроль (n=14)
ИВЛ, сут	12,2±9,9	17,1±16,8	21,1±14,6
Оксигенотерапия, сут	$20,4\pm15,0$	$27,3\pm20,6$	$35,4\pm40,7$
Койко-день в ПИТ	$15,8\pm10,2$	$20,5\pm19,4$	$23,0\pm14,5$
Осложнения*, п (%)			
Пневмоторакс	0	3 (23,1)	2 (14,3)
Пневмония	7 (38,9)	7 (53,8)	10 (71,4)
Внутрижелудочковые	2 (11,1)	5 (38,5)	10 (71,4)
кровоизлияния			
Летальность, п (%)	2 (11,1)	5 (38,5)	3 (21,4)

Примечание: ПИТ - палата интенсивной терапии. Достоверные различия были выявлены только при сравнении частоты внутрижелудочковых кровоизлияий между группой порактанта альфа и контрольной группой (p<0.001)

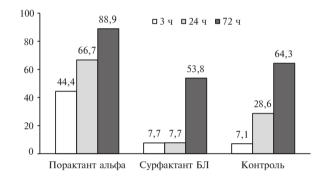


Рис. 3. Доля детей с FiQ≤0,4 в различные сроки после введения сурфактанта

лудочковые кровоизлияния. Частота их в группе порактанта альфа была ниже, чем в группах сравнения, хотя разница достигла статистической значимости только для частоты внутрижелудочковых кровоизлияний между группами детей, получавших порактант альфа и не получавших препараты сурфактанта (табл. 2). Отсут ствие достоверной разницы частоты различных исходов между группами, вероятно, отражало небольшое число больных, включенных в исследование. Летальность в группе порактанта также была недостоверно ниже, чем в группе сурфактанта БЛ и контрольной группе.

Проведенное исследование имеет очевидные ограничения, в том числе ретроспективный дизайн и отсутствие рандомизации. Тем не менее, оно показало преимущество порактанта альфа перед сурфактантом БЛ и контролем по эффективности в лечении тяжелого РДСН у недоношенных детей, находившихся на ИВЛ. Введение порактанта альфа позволяло быстрее и эффективнее восстановить механику легких и сократить длительность ИВЛ и оксигенотерапии. Кроме того, применение порактанта альфа ассоциировалось с тенденцией к снижению частоты осложнений и летальности новорожденных. Для улучшения состояния новорожденных оказалось достаточным однократного введения порактанта альфа.





Заключение

Заместительное введение сурфактанта в сочетании с респираторной поддержкой остается основным методом лечения РДСН у недоношенных детей. Результаты систематизированного обзора и мета-анализа Cochrane свидетельствуют о том, что наибольшей эффективностью в лечении РДСН обладает сурфактант свиного происхождения – порактант альфа (Куросурф), который имел достоверные преимущества перед сурфак тантом бычьего происхождения - берактантом. В российском ретроспективном исследования была показана более высокая эффективность порактанта альфа по сравнению с сурфактантом БЛ. который получают из ткани легких телят. Следует отметить, что эффективность последнего в лечении РДСН сомнительная, так как в адекватных исследованиях этот препарат, в отличие от других сурфактантов, не изучался. Пора ктант альфа характеризуется самой высокой концентрацией кислых фосфолипидов, что позволяет вводить препарат в более эффективной дозе 200 мг/кг и в меньшем объеме, чем другие сурфактанты. Возмож ность введения порактанта альфа в небольшом объеме делает его препаратом выбора при использовании стратегии LISA, когда сурфактант вводится с помощью тонкого катетера на фоне СРАР. Стратегии малоинвазивного применения пре паратов сурфактантов (INSURE, LISA) позволяют уменьшить нежелательные эффекты механической вентиляции легких на новорожденных.

Конфликт интересов: нет.

- Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. Lancet 2012;379: 2162-72.
- Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины. Принци пы ведения новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. Методические рекомендации под ред. акад. РАМН Н.Н.Володина. Москва, 2016, 1-24. [Russian Association of Perinatologists. Management of newborns with respiratory distress syndrome. Ed. N.N.Volodin. Moscow, 2016, 1-24 (In Russ.)].
- Von Neergaard K. Neue auffassungen uber einen grundbegriff der atemmechanik. Die retraktionskraft der lunge, abhangig von der oberflachenspannung in den alve olen. Z Gesamt Exp Med 1929;66:373–94.
- Avery ME, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. Am J Dis Child 1959;97:517–23.
- Parra E, Pérez-Gil J. Composition, structure and mechanical properties define performance of pulmonary surfactant membranes and films. Chem Phys Lipids 2015; 185:153-75.
- 6. Ионов О.В., Моисеев С.В. Фармакологические свои срва препаратов сурфактанта и их эффективность в лечении респираторного дистресс-синдрома новорожденных. Клин фармакол тер 2015;24(5):81-5. [Ionov OV, Moiseev SV. Pharmacological properties of different surfactants and their efficacy in the treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. Klinicheskaya Farmacologia Terapia = Clinical Pharmacology and Therapy 2015;24(5):81-5 (In Russ.)].
- Russ.)].
 Seger N, Soll R. Animal derived surfactant extract for treatment of respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2009;2:CD007836.
- Sweeta D, Carnielli V, Greisenc G: et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants – 2010 Update. Neonatology 2010;97:402–17.
- Bahadue FL, Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2012;11: CD001456.

- Sardesai S, Biniwale M, Wertheimer F, et al. Evolution of surfactant therapy for respiratory distress syndrome: past, present, and future. Pediatr Res 2017;81(1-2):240-8.
- Aldana-Aguirre JC, Pinto M, Featherstone RM, Kumar M. Less invasive surfactant administration versus intubation for surfactant delivery in preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2017:102(1):F17-23.
- Ardell S, Pfister RH, Soll R. Animal derived surfactant extract versus protein free synthetic surfactant for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2015;8:CD000144.
- Ramanathan R., Rasmussen M., Gerstmann D et al.; North American Study Group. A randomized, multicenter masked comparison trial of poractant alfa (Curosurf) versus beractant (Survanta) in the treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. Am J Perinatol 2004;21:109-19.
- Singh N, Halliday HL, Stevens TP, et al. Comparison of animal-derived surfactants for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2015;12:CD010249.
- Singh N, Hawley KL, Viswanathan K. Efficacy of porcine versus bovine surfactants for preterm newborns with respiratory distress syndrome: systematic review and metaanalysis. Pediatrics 2011;128(6):e1588-95.
- 16. Карпова А.Л., Царева Т.В., Жерлицына Л.Г. и др. Опыт применения натурального сурфактанта в терапии респираторного дистресс-синдрома в г. Ярославле. Интенсивная терапия 2006;4. http://icj.ru/journal/number-4-2006/89-retrospektivnyy-analiz-lecheniya-nedonoshennyh-novorozhdennyh-kurosurfom-i-surfaktantom-bl.html. Karpova AL, Tsareva TV, Zherlytsina LG, et al. The use of natural surfactan for the treatment of respiratory distress syndrome in Yaroslval. Intensivnaya terapia 2006;4 (In Russ.)].

Comparative analysis of surfactants for the treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants

S.V. Moiseev

¹Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow Medical University, Moscow, Russia

Respiratory distress syndrome (RDS) is one of the main causes of mortality in preterm infants. Surfactant treatment is a standard of care for infants who have RDS. Animal-derived surfactants in clinical use are obtained by organic extraction of porcine (poractant alfa) or bovine (beractant, surfactant-BL) minced lung or bovine lung lavage fluid (bovactant). Cochrane systematic review of randomised controlled clinical trials showed a similar efficacy of beractant and bovactant in infants with RDS, while poractant alfa was more effective than beractant. In retrospective clinical study, poractant alfa in efficacy had advantages over surfactant-BL. Poractant alfa delivers the highest level of surfactant in the lowest volume and can be administered through the Less Invasive Surfactant Administration (LISA) technique using a thin catheter. Less invasive surfactant therapy reduces the need for mechanical ventilation in preterm infants.

Key words. Respiratory distress syndrome, poractant alfa, beractant, bovactant, surfactant-БЛ.

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: Sergey Moiseev, MD, Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Rossolimo, 11/5, Moscow 119435, Moscow. clinpharm@mtu-net.ru.

To cite: Moiseev SV. Comparative analysis of surfactants for the treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. Clin Pharmacol Ther 2018;27(5):64-69. DOI 10.32756/0869-5490-2019-1-64-69.







Депрескрайбинг ингибиторов протонной помпы у пациентов пожилого и старческого возраста

О.Н. Ткачева, О.Д. Остроумова, Ю.В. Котовская, А.П. Переверзев, Г.С. Краснов

ФГБОУ ВО "РНИМУ им. Н.И. Пирогова" МЗ РФ — ОСП "Российский геронтологический научно-клинический центр"

Для корреспонденции: О.Д. Остроумова. Российский геронтологический научно-клинический центр. 129226, Москва, Россия, 1-я Леонова, 16. ostroumova.olga@mail.ru

Ингибиторы протонной помпы являются одними из самых часто назначаемых лекарственных средств. При этом ненадлежащий прием ингибиторов протонной помпы (не соответствующий клиническим рекомендациям) распространенное явление, которое приводит к увеличению риска развития нежелательных побочных реакций, особенно у людей пожилого и старческого возраста. В Канаде и Австралии разработаны специальные алгоритмы депрескрайбинга ингибиторов протонной помпы. В данном обзоре рассматривается доказательная база депрескрайбинга ингибиторов протонной помпы и основные положения этого алгоритма, включая режимы депрескрайбинга и методы контроля его эффективности

Ключевые слова. Депрескрайбинг, ингибиторы протонной помпы, пожилой и старческий возраст, полипрагмазия.

В последние годы в Российской Феде рации (РФ) увеличивается средняя продолжительность жизни: в 2016 году она составила 71,6 года [1], а в 2017 году достигла 72,6 лет [2]. Вследствие этого имеет место увеличение доли людей пожилого и старческого возраста, для которых характерно одновременное наличие ряда хронических заболеваний. Каждое заболевание требует лечения согласно разработанным протоколам и клиническим рекомендациям [3], что приводит к полипрагмазии и, как следствие, к повышенному риску развития нежелательных побочных реакций (НПР) [4].

Так, при персонифицированном метаанализе (5367 пациентов, 1304 НПР) у госпитализированных пациентов старших возрастных групп было выявлено достоверное увеличение риска НПР по сравнению с таковым в группе пациентов в возрасте ≤52 лет: в группе 65-76 лет отношение шансов (ОШ) составило 1,75 (95% доверительный интервал [ДИ] 1,40-2,19), в группе ≥77 лет − 2,12 (95% ДИ 1,70-2,65) [5]. В 2017 году доля россиян старше 65 лет в структуре населения составляла 14,4% [6], т.е. в группе повышенного риска развития НПР находятся более 13 миллионов жителей РФ.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются одними из самых часто назначаемых пациентам пожилого и старческого возраста групп лекарственных средств (ЛС). Так, по данным L. Serra-Prat и соавт. [7]. второе место в структуре потребления ЛС у больных старшего возраста занимали ИПП и антациды (229 из 252 пациентов, 8,5% ЛС), первое место заняла большая группа антигипертензивных препаратов – 17,6%. В разные годы текущего десятилетия ИПП занимали восьмое место по натуральному объему продаж в США (150 млн упаковок), пятое — в Англии (61 млн упаковок) и первое - в Испании (59 млн упаковок) [8]. Доля больничных закупок препаратов, оказывающих влияние на желудочно-кишечный тракт, в том числе ИПП, В 2017 году в РФ составила 6,6% (17 235 млн рублей) [9]. В Канаде в 2013 году затраты программы госгарантий на ИПП достигли 249,6 миллионов долларов [10].

При этом ненадлежащий прием ИПП (не соответствующий клиническим рекомендациям) является распространенным явлением: в исследованиях показано отсутствие показаний для постоянного приема ИПП у 50-65% госпитализированных пациентов в США и Австралии и у 40-55% пациентов первичного звена в США и Великобритании [11,12]. В США 26,99% из 355 600 пациентов, находящихся в учреждениях долговременного ухода, принимали ИПП, при этом у 48,59% из них прием ИПП был признан необоснованным [13].

Установлено, что лечение ИПП связано с повышенным риском развития различных побочных явлений и осложнений, включая нарушение всасывания витамина B_{12} и железа, гипомагниемию, падения, переломы, пневмонию и др. [14-20]. У пожилых людей риск развития этих нежелательных эффектов выше [21]. В когортном наблюдательном

Для цитирования: Ткачева О.Н., Остроумова О.Д., Котовская Ю.В. и др. Депрескрай бинг ингибиторов протонной помпы у пациентов пожилого и старческого возраста. Клин фармакол тер 2019;28(1):70-74. DOI 10.32756/0869-5490-2019-1-70-74.



исследовании Ү. Хіе и соавт [22] более чем у 3 млн человек было обнаружено повышение риска смерти при применении ИПП по сравнению с таковым в когорте пациентов, не принимающих ИПП (отношение рисков [ОР] 1,15, 95% ДИ 1,14-1,15). В исследовании анализировали 4 группы: (1) общая когорта, (2) пациенты, начавшие принимать блокаторы Н₂-гистаминовых рецепторов в ходе наблюдения, (3) пациенты, начавшие принимать ИПП в ходе наблюдения, и (4) пациенты, когда-либо принимавшие ИПП. Исследователи рассчитывали смертность на 100 человеко-лет: самой высокой она оказалась в третьей и четвертой группах: 5,6 (95% ДИ 5,51-5,61) и 5,45 (95% ДИ 5,41-5,49), соответственно. В общей когорте смертность на 100 человеко-лет составила 5,08 (95% ДИ 5,05-5,11), во второй группе — 4,40 (95% ДИ 4,35-4,45). Также риск смерти зависел от продолжительности лечения ИПП. У пациентов, принимавших ИПП в течение 31-90, 91-180, 181-360 и 361-720 дней, ОР смерти по сравнению с пациентами, продолжавшими лечение в течение 30 дней и менее, составило 1,04 (95% ДИ 1,01-1,07), 1,11 (95% ДИ 1,08-1,15), 1,18 (95% ДИ 1,15-1,22) и 1,28 (95% ДИ 1,24-1,31), соответственно [22].

Приведенные данные свидетельствуют о важности депрескрайбинга ИПП у больных пожилого и старческого возраста с клинических и социально-экономических позиций. Депрескрайбинг (от англ. deprescribing) это плановый и контролируемый процесс снижения дозы или прекращения приема ЛС, которое потенциально может причинить вред пациенту и/или не приносит ему пользы [23]. Цель депрескрайбинга - снизить лекарственную нагрузку и сохранить или улучшить качество жизни [24]. Разработаны специальные национальные алгоритмы депрескрайбинга ИПП, в частности, в Австралии [25] и Канаде [24]. У австралийских алгоритмов имеются преимущества в плане опыта проведения национальных исследований по данной проблеме, однако канадский алгоритм проработан детальнее. С позиции гериатрии большой интерес представляет австралийский алгоритм, так как он разработан специально для пожилых пациентов.

Согласно канадским алгоритмам депрескрайбинг ИПП может включать в себя прекращение приема препарата (отмену), снижение дозы, а также переход на класс ниже ("шаг ниже"), т.е. замена на блокатор H $_2$ -гистаминовых рецепторов [24]:

- Отмена препарата может выполнена и одномоментно, и в режиме постепенного снижения дозы (tape ring).
- Переход на класс ниже (stepping down) предполагает прекращение приема ИПП с дальнейшим переходом на блокатор Н₂-гистаминовых рецепторов (любой препарат в любой одобренной дозе с кратностью приема согласно аннотации)
- Снижение дозы включает в себя следующие подкатегории:
 - Прерывистый прием ИПП: ежедневный прием в течение заранее определенного, ограниченного

- периода времени (обычно 2-8 недель) с целью купирования симптомов, связанных с рефлюксом, и заживления повреждений слизистой оболочки пищевода при рецидиве заболевания [24].
- Прием по требованию: ежедневный прием препарата в течение периода, достаточного для купирования симптомов рефлюкса, после разрешения которых препарат отменяют; лечение повторяют в случае возобновления симптомов. [24].
- Более низкая доза снижение дозы от стандартной до поддерживающей [24].

Доказательная база депрескрайбинга ИПП

Доказательной базой для депрескрайбинга ИПП служат 3 систематических обзора. В двух обзорах Cochrane изучали режимы депрескрайбинга ИПП при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) [26,27], а в одном обзоре Т. Wilsdon и соавт. — возможность де прес крайбинга ИПП у пожилых пациентов (≥65 лет) [28].

В первый систематический обзор Cochrane [26] были включены 6 рандомизированных контролируемых иссле дований [29-34], в которых применяли эзомепразол [32], рабепразол [30,32] или пантопразол [31,33,34]. Изучали режимы приема препаратов по требованию и полной отмены ИПП. Депрес край бинг сопровождался снижением лекарственной нагрузки (первичная конечная точка), которую определяли как количество таблеток ИПП, используемых в течение недели (-3,79, 95% ДИ от -4,73 до -2,84). Вторичными конечными точками были неудовлетворенность терапией и возобновление симптоматики. При депрескрайбинге ИПП неудовлетворенными результатами лечения были 210 на 1000 человек, при постоянном приеме препаратов этой группы – 123 на 1000 (относительный риск [ОР] 1,82; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,26-2,65]). Возобнов ление симптоматики на фоне депрескрайбинга также отмечалось чаще, чем при постоянном лечении - у 157 и 92 на 1000 человек, соответственно (ОР 1,71; 95% ДИ 1,31-2,21). Результаты мета-анализа показали, что при депрескрайбинге ИПП 72,8-83,9% пациентов предположительно будут удовлетворены результатами лечения, а у 79,7-88,0% больных будет достигнуто стойкое купирование симптомов ГЭРБ. Качество доказательств было средним в отношении лекарственной нагрузки и низким в отношении других исходов. Тем не менее, авторы признали депрескрайбинг ИПП потенциально полезным и применимым в клинической практике, несмотря на "синдром рикошета" при отмене ИПП.

Во второй системаческий обзор, выполненных экспертами Cochrane [39], были включены 9 исследований [35-43], в которых оценивали 2 режима депрескрайбинга: переход на поддерживающую дозу и переход на "класс ниже" (блокатор H_2 -гистаминовых рецепторов). Первый режим изучали в 5 исследованиях. Рецидивом симптоматики считалось возобновление симптомов, вызывающее изменение нормальной активности в течение 3-7 дней подряд. В этих исследованиях не было



выявлено достоверной разницы частоты возобновления симптомов между группами пациентов, принимавших поддерживающие и высокие дозы ИПП (ОР 1,16, 95% ДИ 0,93-1,44). Тем не менее, в 7 исследованиях при использовании поддерживающих доз ИПП было выявлено увеличение риска рецидива эзофагита (ОР 1.54. 95% ДИ 1.25-1.89). Число больных, которых необходимо пролечить, чтобы развился один неблагоприятный исход, составило 13. Качество исследований, в которых оценивали риск развития эзофагита, было расценено как умеренное, но индекс неоднородности оказался высоким (I 2 = 48%). Результаты перехода на блокатор Н ,-гистаминовых рецепторов и продолжения приема ИПП в полных дозах сравнивали в 3 исследованиях. При переходе на лечение блокатором Н,-гистаминовых рецепторов наблюдалось повышение риска рецидива симптомов (ОР 1,92; 95% ДИ 1,44-2,58) и эзофагита (ОР 3.52: 95% ДИ 1.80-6.87). Число больных. которых необходимо пролечить, чтобы развился один неблагоприятный исход, составило 5 и 3, соответственно. Качество доказательств было умеренным.

Доказательная база депрескрайбинга ИПП у пациентов старших возрастных групп. В систематический обзор Т. Wilsdon и соавт. [28] было включено 21 исследование, в котором изучались результаты депрескрайбинга ИПП у пожилых пациентов (≥65 лет). В 6 исследованиях была подтверждена эффективность депрескрайбинга [44-49]. По мнению авторов обзора [28], вмешательство будет эффективным, если объяснить пациенту пользу депрескрайбинга и заинтересовать его. Два крупных исследования, включенных в систематический обзор, проводились в Австралии у ветеранов вооруженных сил, принимавших ИПП в высоких дозах [48,49]. Из первого исследования [48] исключали пациентов, умерших в ходе наблюдения, во втором исследовании критериев исключения не было [49]. В первом исследовании (n=70 688) депрескрайбинг ИПП у пожилых пациентов с ГЭРБ привел к снижению частоты использования препаратов этой группы на 20,9% (95% ДИ 7,8-33,9%) [48], во втором — снизился тренд на прием ИПП в высоких дозах, а 72% пожилых людей отметили пользу вмешательства [49]. Имелись и случаи отмены ИПП, которые не попали в описание исследований и отражены в обновленных показаниях к депрескрайбингу ИПП в новых Австралийских алгоритмах [25] проекта Veterans' Medicines Advice and Therapeutics Education Services (Veterans' MATES) [50]. Использовались разные стратегии депрескрайбинга ИПП, в том числе переход на прием блокаторов Н гис таминовых рецепторов [48]. В описаниях исследований отсутствуют данные о сопутствующей лекарственной терапии, например, о частоте приема нестероидных противовоспалительных препаратов, включая ацетилсалициловую кислоту в низких дозах, что может оказать существенное влияние на результаты.

В трех указанных выше систематических обзорах [35-37] представлены 5 рандомизированных контролируемых исследований, в которых изучались результаты

депрескрайбинга ИПП у пожилых пациентов [33,36,44-47]. В каждом исследовании показана эффективность депрескрайбинга, как на госпитальном уровне [46,47], так и в первичном звене здравоохранения [33,36,44,45].

Депрескрайбинг у пациентов старших возрастных групп в амбулаторной практике. В рандомизированном контролируемом исследовании OPTI-SCRIPT [44.45] v пациентов основной группы (n=99) проводили полидепрескрайбинг, в том числе ИПП, а больные контроль-(n=97)принимали группы препараты соответствии со стандартной практикой. Оценивали частоту применения ИПП в каждой группе через 4-6 мес [44] и 12 мес [45]. В основной группе она снизилась через 6 мес с 53,5% до 23,2%, а в контрольной — с 67,0%до 47,4% (отношение шансов 0,30; 95% ДИ 0,14-0,68; р=0,04). У 50% пациентов дозы ИПП были снижены до поддерживающих, у 20% - полностью прекращен прием этих препаратов, 11% больных были переведены на альтернативные схемы лечения (в том числе блокаторы Н₂-гистаминовых рецепторов), и только 20% продолжили прием ИПП в прежних дозах. Достигнутый эффект сохранялся через 12 мес (отношение шансов 0,40; 95% ДИ 0,70-0,94, р=0,04).

В исследование А. Pilotto и соавт. [33] были включены 164 пациента с ГЭРБ, которые в течение 8 недель получали пантопразол 40 мг/сут, а затем в дозе 20 мг/сут в течение еще 6 мес, после чего их переводили на прием плацебо (отмена ИПП) или продолжали лечение пантопразолом в дозе 20 мг/сут в течение 6 мес. При снижении дозы ИПП рецидив симптомов наблюдался только у 9 (5,5%) пациентов, однако после полной отмены препарата симптомы возобновились у 35 (62,5%) из 56 больных. Полученные результаты свидетельствуют о том, что почти у 40% пациентов, имеющих показания к депрексрайбингу, можно полностью отменить ИПП.

В рандомизированном контролируемом исследовании J. Dent и соавт. [36] принимали участие 204 пациента с ГЭРБ в возрасте в среднем 61±13 лет, в том числе 94 больных в возрасте 65-86 лет и 70 пациентов в возрасте 50-64 года. Во время первой открытой фазы исследования все участники принимали омепразол в дозе 20 мг/сут, а во время второй слепой фазы их рандомизировали на три группы: (1) постоянный прием омепразола в дозе 20 мг ежедневно утром (21 из 53 пациентов были в возрасте ≥65 лет), (2) омепразол в дозе 20 мг утром 3 дня (пятница-суббота-воскресенье) в неделю (27 из 55 пациентов были в возрасте ≥65 лет) и (3) ежедневный прием ранитидина по 150 мг 2 раза в день (26 из 51 пациента были в возрасте ≥65 лет). Длительность лечения составляла 12 мес. В конце периода наблюдения доля пациентов, находившихся в состоянии ремиссии, составила в трех группах 89% (95% ДИ 80-98), 32% (95% ДИ 19-46) и 25% (95% ДИ 13-38), соответственно. При анализе результатов этого исследования обращает на себя внимение частое наличие противопоказаний к депрескрайбингу, в том числе пищевода Барретта у 49 пациентов и тяжелого эзофаги-



-�

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

та класса III и IV по Savary-Miller — у 68 и 58 человек, соответственно. Кроме того, из первой и третьей группы были включены 10 и 3 пациента, соответственно, что могло повлиять на итоги исследования.

Депрескрайбинг у пациентов старших возрастных групп в условиях стационара. В 2 рандомизированных контролируемых исследованиях, проводившихся условиях стационара, изучали результаты отмены ненадлежаще назначенных ИПП на основании стоплиста FORTA [46,47]. В первом исследовании [46] исходно ИПП получали в основной группе 9 (15,5%) пациентов, в контрольной -20 (35,7%; p=0,098), при выписке -0 (0%) и 23 (41,0%) больных, соответственно (p=0,01) [46,47]. Во втором исследовании (n=409) [47] ненадлежаще назначенные ИПП в группе депрескрайбинга получали 45 пациентов, в контрольной - 58, перед выпиской -21 и 57, соответственно (p<0,0001). У 24 из 45 пациентов с ненадлежаще назначенными ИПП удалось успешно отменить ЛС с применением листа FORTA.

На основании результатов рандомизированных контролируемых исследований можно сделать следующие выволы:

- У пожилых людей возможно снижение лекарственной нагрузки ИПП.
- Снижение дозы ИПП эффективный режим деп рескрайбинга.
- Нельзя исключать прием ИПП по требованию.
- Депрескрайбинг ИПП применим и в стационаре, и в первичном звене.

Таким образом, на данный момент доказательная база депрескрайбинга ИПП у пожилых пациентов невелика, особенно для изолированного депрескрайбинга ИПП. Требуется проведение новых исследований, в которых критерии включения пациентов должны соответствовать показаниям к депрескрайбингу согласно разработанным алгоритмам. Однако имеющиеся литературные данные позволяют экстраполировать существующие алгоритмы [30,31] на пациентов пожилого и старческого возраста.

Контроль эффективности и безопасности депрескрайбинга ИПП

Согласно имеющимся алгоритмам депрескрайбинга ИПП через 4, 12, 24 и 48 недель рекомендуется оценивать рецидив следующих симптомов — изжога, боль в эпигастрии, диспепсия, регургитация [24,25]. В указанные сроки эффективность депрескрайбинга определяли в клинических исследованиях [24,29-34].

В случае стойкого рецидива указанных симптомов, которые сохраняются в течение 3-7 дней подряд, следует возобновить прием ИПП в прежней дозе [24]. В этом случае целесообразно также исключить наличие хеликобактерной инфекции и провести ее эрадикацию при необходимости. Если перечисленные симптомы возникают редко, то для их купирования можно использовать безрецептурные антациды или ИПП "по требованию" [24]. Частота и/или выраженность симптомов ГЭРБ

могут также уменьшиться под действием некоторых немедикаментозных мер, таких как снижение массы тела, последний прием пищи по крайней мере за 2-3 часа до сна, приподнятый головной конец кровати [51]. Следует также исключить из рациона продукты, способствующие повышению кислотности желудочного сока и/или снижению тонуса нижнего пищеводного сфинктера [52].

Заключение

Избыточное (необоснованное) использование ЛС, в том числе ИПП, признано ключевой причиной полипрагмазии и оказывает негативное влияние на состояние здоровья людей старшего возраста. Литературные данные свидетельствуют о том, что ИПП могут быть безопасно отменены у части пациентов. В настоящее время готовится российский протокол по депрескрайбингу ИПП, первый в серии рекомендаций, целью которых является помощь практикующим врачам в принятии решения о прекращении приема ряда ЛС. Внедрение подобных протоколов в практическое здравоохранение будет способствовать принятию лечащим врачом взвешенного решения о возможности отмены некоторых лекарственных препаратов и потенциально снизит негативный эффект полипрагмазии.

Конфликт интересов: нет.

- https://data.worldbank.org/indicator/SP.DYN.LE00.IN?locations=RU. Ссылка активна на 10.12.2018.
- https://www.rosminzdrav.ru/news/2017/11/11/6407-ministr-veronika-skvortsova-prodolzhitelnost-zhizni-rossiyan-dostigla-72-6-let Ссылка активна на 9.12.2018.
 Ушкалова Е.А., Ткачева О.Н., Рунихина Н.К. Особенности фармакотерапии
- Ушкалова Е.А., Ткачева О.Н., Рунихина Н.К. Особенности фармакотерапии у пожилых пациентов: введение в проблему. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(1):94-100. [Ushkalova EA, Tkacheva ON, Runikhina NK, et al. Pharmacotherapy in the elderly patients. Introduction to the problem. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2016;12(1):94-100. (In Russ.)].
- Сычев Д.А. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения. СПб.: ЦОП "Профессия", 2016, 224 с. [Sychev DA. Polypharmacy in clinical practice: problems and decisions. 2016. (In Russ.)].
 Boeker EB, Ram K, Klopotowska JE, et al. An individual patient data meta-
- Boeker EB, Ram K, Klopotowska JE, et al. An individual patient data metaanalysis on factors associated with adverse drug events in surgical and non-surgical inpatients. Br J Clin Pharmacol 2014;79(4):548-57.
- Население России: численность, динамика, статистика 11.03.2018. http:// www.statdata.ru/russia. Ссылка активна на 9.12.2018. [Population of Russia: number, dynamics, statistics. http://www.statdata.ru/russia. Last reviewed: 9.12.2018.].
- Campins L, Serra-Prat M, G ózalo I, et al. Randomized controlled trial of an intervention to improve drug appropriateness in community-dwelling polymedicated elderly people. Family Practice 2016;34(1):36–42.
- Mares-García E, Palaz ón-Bru A, Martínez-Martín Á, et al. Non-guideline-recommended prescribing of proton pump inhibitors in the general population. Curr Med Res Opin 2017;33(10):1725-29.
- Canadian Institute for Health Information. Prescribed drug spending in Canada, 2013: a focus on public drug programs. North York, ON: Canadian Institute for Health Information; 2015.
- Heidelbaugh JJ, Goldberg KL, Inadomi JM. Magnitude and economic effect of overuse of antisecretory therapy in the ambulatory care setting. Am J Manag Care 2010;16(9):e228-34
- Batuwitage BT, Kingham JG, Morgan NE, Bartlett RL. Inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in primary care. Postgrad Med J 2007;83(975):66-8.
- Schepisi R, Fusco S, Sganga F, et al. Inappropriate use of proton pump inhibitors in elderly patients discharged from acute care hospitals. J Nutr Health Aging 2015;20(6):665-70.
- Rane PP, Guha S, Chatterjee S, Aparasu RR. Prevalence and predictors of nonevidence based proton pump inhibitor use among elderly nursing home residents in the US. Res Soc Admin Pharm 2017;13(2):358-63.
- Naunton M, Peterson GM, Bleasel MD. Overuse of proton pump inhibitors. J Clin Pharm Ther 2008;25(5):333-40.
- Pilotto A, Franceschi M, Vitale D, et al. The prevalence of diarrhea and its association with drug use in elderly outpatients: a multicenter study. Am J Gastro enterol 2008;103(11):2816-23.
- Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. JAMA 2013; 310(22):2435–43
- 17. Pillans PI, Kubler PA, Radford JM, Overland V. Concordance between use of





- proton pump inhibitors and prescribing guidelines. Med J Aust 2000;172(1):16-8. US Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: Clostridium difficile-associated diarrhea can be associated with stomach acid drugs known as proton pump inhibitors (PPIs). Silver Spring, MD: US Food and Drug Admi nistration: 2013.
- 19. Kwok CS, Yeong JK, Loke YK. Meta-analysis: risk of fractures with acidsuppressing medication. Bone 2011;48(4):768-76.
- 20. Fohl AL, Regal RE, Proton pump inhibitor-associated pneumonia; not a breath of fresh air after all? World J Gastrointest Pharmacol Ther 2011;2(3):17–26
- Masclee GM, Sturkenboom MC, Kuipers EJ. A benefit-risk assessment of the use of proton pump inhibitors in the elderly. Drugs Aging 2014;31(4):263–82.
- 22. Xie Y, Bowe B, Li T, et al. Risk of death among users of proton pump inhibitors: a longitudinal observational cohort study of United States veterans. BMJ Open 2017;7(6):e015735
- 23. Thompson W, Farrell B. Deprescribing: what is it and what does the evidence tell us? Can J Hosp Pharm 2013:66(3):201-2
- 24. Farrell B, Pottie K, Thompson W, et al. Deprescribing proton pump inhibitors. Can Fam Phys 2017; 63(5):354-64.
- Is your patient's proton pump inhibitor still needed? (Veterans' Medicines Advice and Therapeutics Education Services. August 2018. https://www.veteransmates. net.au/topic-52-therapeutic-brief Ссылка активна на 9.12.2018. 26. Boghossian TA, Rashid FJ, Thompson W, et al. Deprescribing versus continuation
- of chronic proton pump inhibitor use in adults. Cochrane Database Syst Rev 2017:3:CD011969
- 27. Donnellan C, Sharma N, Preston C, Moayyedi P. Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease. Cochrane Database Syst Rev 2004;18(2):CD003245.
- Wilsdon TD, Hendrix I, Thynne TR, Mangoni AA. Effectiveness of interventions to deprescribe inappropriate proton pump inhibitors in older adults. Drugs Aging 2017:34(4):265-87
- Bayerdörffer E, Bigard MA, Weiss W, et al. Randomized, multicenter study: ondemand versus continuous maintenance treatment with esomeprazole in patients with non-erosive gastroesophageal reflux disease. BMC Gastroenterology 2016;
- Bour B, Staub J-L, Chousterman M, et al. Long-term treatment of gastro-oesophageal reflux disease patients with frequent symptomatic relapses using rabeprazole: on-demand treatment compared with continuous treatment. Aliment Pharmacol Ther 2005:21(7):805-12.
- 31. Janssen W, Meier E, Gatz G, Pfaffenberger B. Effects of pantoprazole 20 mg in mild gastroesophageal reflux disease: once-daily treatment in the acute phase, and comparison of on-demand versus continuous treatment in the long term. Curr Ther Res Clin Exper 2005;66(4):345–63.
- 32. Morgan DG, O'Mahony MFJ, O'Mahony WF, et al. Maintenance treatment of gastroesophageal reflux disease; an evaluation of continuous and on-demand therpy with rabeprazole 20 mg. Can J Gastroenterol 2007;21(12):820-6.
- 33. Pilotto A, Leandro G, Franceschi M. Short- and long-term therapy for reflux oesophagitis in the elderly: a multi-centre, placebo-controlled study with pantoprazole. Aliment Pharmacol Ther 2003;17(11):1399-406.
- Van der Velden AW, de Wit NJ, Quartero AO, et al. Pharmacological dependency in chronic treatment of gastroesophageal reflux disease: a randomized con-
- trolled clinical trial. Digestion 2010;81(1):43-52.

 35. Annibale B, Franceschi M, Fusillo M, et al. Omeprazole in patients with mild or moderate reflux esophagitis induces lower relapse rates than ranitidine during maintenance treatment. Hepatogastroenterology 1998;45:742–51.

 36. Dent J, Yeomans ND, Mackinnon M, et al. Omeprazole v ranitidine for preven-
- tion of relapse in reflux oesophagitis. A controlled double blind trial of their efficacy and safety. Gut 1994;1;35(5):590-8.
- 37. Gough AL, Long RG, Cooper BT, et al. Lansoprazole versus ranitidine in the maintenance treatment of reflux oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther 1996; 10(4):529-39
- Robinson M, Lanza F, Avner D, Haber M. Effective maintenance treatment of reflux esophagitis with with low-dose lansoprazole. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1996:124(10):859-67.
- Escourrou J, Deprez P, Saggioro A, et al. Maintenance therapy with pantoprazole 20 mg prevents relapse of reflux oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther 1999;13(11):1481–91.
- 40. Plein K, Hotz J, Wurzer H, et al. Pantoprazole 20 mg is an effective maintenance therapy for patients with gastro-oesophageal reflux disease. Eur J Clin Pharmacol 2000;12:425–32.
- 41. Baldi F, Bardhan K, Borman B, et al. Lansoprazole maintains healing in patients with reflux esophagitis. Gastroenterology 1996;110 (Suppl):A55.
 42. Poynard T, Staub J, Lemerez M, et al. Efficacy and safety of lansoprazole 15 mg
- oad or 30mg oad as one year maintenance treatment for erosive reflux esophagitis. A randomized trial. Gastroenterology 1995;108(4):A195

- 43. Hatlebakk JG, Berstad A. Lansoprazole 15 and 30 mg daily in maintaining healing and symptom relief in patients with reflux oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther 1997;11(2):365-72.
- Clyne B, Smith SM, Hughes et al; OPTI-SCRIPT study team. Effectiveness of a multifaceted intervention for potentially inappropriate prescribing in older patients in primary care: A cluster-randomized controlled trial (OPTI-SCRIPT Study). Ann Fam Med 2015;13(6):545-53
- Clyne B, Smith SM, Hughes CM, et al, on behalf of the OPTI-SCRIPT study team. Sustained effectiveness of a multifaceted intervention to reduce potentially inappropriate prescribing in older patients in primary care (OPTI-SCRIPT study). Implement Sci 2016;11 (1):79.
- Michalek C, Wehling M, Schlitzer J, Frohnhofen H. Effects of 'Fit fOR The Aged' (FORTA) on pharmacotherapy and clinical endpoints—a pilot randomized controlled study. Eur J Clin Pharmacol 2014;70(10):1261—7.
- 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):
- Pratt NL, Kalisch Ellett LM, Sluggett JK, et al. Use of proton pump inhibitors among older Australians: national quality improvement programmes have led to sustained practice change. Int J Qual Health Care 2016;29(1):75–82.
- Roughead EE, Kalisch Ellett LM, Ramsay EN, et al. Bridging evidence-practice gaps:improving use of medicines in elderly Australian veterans. BMC Health Serv
- https://www.veteransmates.net.au/home. Ссылка активна на 9.12.2018. Kaltenbach T, Crockett S, Gerson LB. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. Arch Intern Med 2006:166(9):965-71
- Raghunath AS, Hungin AP, Mason J, Jackson W. Helicobacter pylori eradication in long-term proton pump inhibitor users in primary care: a randomized controlled trial. Aliment Pharmacol Ther 2007;25(5):585-92.

Deprescribing of proton pump inhibitors in the elderly

O.N. Tkacheva, O.D. Ostroumova, Yu.V. Kotovskaya, A.P. Pereverzev, G.S. Krasnov

Russian Scientific Clinical Center for Gerontology, Moscow, Russia

Proton pump inhibitors are among the most commonly prescribed drugs. Improper use of proton pump inhibitors (not according to clinical recommendations) is a common phenomenon that results in an increased risk of adverse reactions, particularly in the elderly. Algorithms of proton pump inhibitor deprescribing have been developed in Canada and Australia. The authors review the evidence for the proton pump inhibitor deprescribing and the main provisions of this algorithm, including the regimens of deprescribing and monitoring its effectiveness.

Keywords. Deprescribing, proton pump inhibitors, older age, polypragmasia.

Conflict of interest: none declared.

For correspondence: O.D. Ostroumova. Russia Scientific Clinical Center for Gerontology. Leonova, 16, Moscow 129226, Russia. ostroumova.olga@mail.ru

To cite: Tkacheva ON, Ostroumova OD, Kotovskaya YuV, et al. Deprescribing of proton pomp inhibitors in the elderly. Clin Pharmacol Ther 2019;28(1):70-74. DOI 10.32756/0869-5490-2019-1-70-74.



-

НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Перспективные направления терапии системных васкулитов: в фокусе авакопан, пероральный селективный ингибитор C5a рецептора

Т.В.Бекетова

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва

Для корреспонденции: Т.В.Бекетова. НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой. 115522, Москва, Каширское шоссе, 34A. tvbektvbek@rambler.ru. На основе данных литературы обсуждаются перспективы нового направления терапии системных васкулитов (СВ), ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), основанного на селективном ингибировании С5а рецептора компонента комплемента. В рандомизированном плацебоконтролируемом клиническом исследовании II фазы CLEAR у пациентов с АНЦА-CB включение перорального селективного ингибитора С5а рецептора авакопана (ССХ 168) в схему индукционной терапии циклофосфамидом или ритуксимабом как в сочетании с низкими дозами глюкокортикоидов (ГК), так и без ГК позволяло достичь ремиссии через 12 недель чаще (86% и 81%, соответственно), чем при индукционной терапии циклофосфамидом или ритуксимабом в сочетании с высокими дозами ГК и плацебо (70%, р≤0,01). Профиль безопасности авакопана был удовлетворительным. Случаев смерти в группах сравнения не зарегистрировали, а частота серьезных инфекций варьировалась в пределах 4-5%. В группах авакопана отмечено снижение частоты нежелательных реакций, обусловленных приемом ГК. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на уточнение отдаленной эффективности и безопасности применения ингибитора С5а рецептора в качестве стероидсберегающего средства для индукции и поддержания ремиссии у пациентов с АНЦА-CB.

Ключевые слова. Авакопан, CCX168, селективный ингибитор C5a рецептора, системные васкулиты, антинейтрофильные цитоплазматические антитела.

а последние десятилетия наблюдается существенное изменение целей терапии системных васкулитов (СВ), ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА),

в соответствии с современной концепцией лечения "до достижения цели" (Treat to target) [1]. В настоящее время они включают в себя не только сохранение жизни пациентов, но и поддержание стабильной ремиссии АНЦА-СВ, снижение риска нежелательных эффектов лечения, контроль сопутствующих заболеваний и достижение высокого качества жизни. Улучшение результатов терапии АНЦА-СВ стало возможным благодаря появлению инновационных лечебных стратегий.

Прогресс в лечении АНЦА-СВ прежде всего связан с внедрением анти-В-клеточной терапии ритуксимабом (РТМ), который имеет определенные преимущества перед циклофосфамидом (ЦФ) как по эффективности, так и безопасности [2]. Вместе с тем, неотъемлемой частью индукционной и поддерживающей терапии АНЦА-СВ, в том числе с применением РТМ, остаются глюкокортикоиды (ГК), в том числе в сверхвысоких дозах, которые во многом определяют спектр нежелательных эффектов лечения. Следует подчеркнуть, что монотерапия ГК не оказывает существенного влияния на прогноз АНЦА-СВ [3]. Например, по данным К. Sada и соавт. [4], во всех случаях летального исхода, обусловленного активностью АНЦА-СВ, пациенты получали ГК без ЦФ. Частота и сроки развития рецидива АНЦА-СВ не зависят от дозы ГК [5,6]. Тем не менее, ГК способны быстро подавлять воспалительные реакции, предотвращать необратимое повреждение органов и создавать "коридор возможностей" для эффектов ЦФ и РТМ, реализующихся постепенно. Одновременно ГК существенно повышают риск инфекционных и других осложнений, таких как сахарный диабет, остеопороз, катаракта, сердечно-сосудистые заболевания и желудочно-кишечные осложнения [3,7].

Для цитирования: Бекетова Т.В. Перспективные направления терапии системных васкулитов: в фокусе авакопан, пероральный селективный ингибитор С5а рецептора. Клинфармакол тер 2019;28(1):75-79. DOI 10.32756/0869-

5490-2019-1-75-79.



У пациентов с АНЦА-СВ по сравнению с общей популяцией повышен риск развития инфекций, включая септицемию различной этиологии (отношение рисков [OP] 3,49-4,55), пневмонию (OP 3,27), острые инфекции верхних дыхательных путей (OP 8,88), поражение кишечника, вызванное Clostri dium difficile (OP 5,35), кожные инфекции (OP 5,35) [8]. Большинство инфекционных осложнений развиваются в первые месяцы лечения [8,9], когда используются более агрессивные схемы, включающие сверхвысокие дозы ГК. При АНЦА-СВ высокие кумулятивные дозы ГК и ЦФ относят к основным факторам риска инфекционных нежелательных реакций [10,11].

На фоне стандартной терапии ЦФ и высокими дозами ГК риск смерти больных АНЦА-СВ повышен в 2,6 раза по сравнению с общей популяцией. В течение первого года основной причиной смерти являются инфекции (48%), в дальнейшем с ними конкурируют сердечно-сосудистые заболевания и опухоли (10%, 26% и 22%, соответственно) [12]. При применении РТМ среди нежелательных реакций также преобладают инфекции, прежде всего респираторные (38-70%) [13-15]. Так, по данным А. Kronbichler и соавт. [14], обобщивших опыт лечения РТМ у 192 больных АНЦА-СВ со средней длительностью наблюдения 22 месяца, частота серьезных инфекционных нежелательных реакций составила 25,5% (26 на 100 пациентов-лет).

Важность снижения доз ГК при лечении АНЦА-СВ подчеркивают данные крупного европейского исследования, в котором была выявлена зависимость индекса VDI (vasculitis damage index), отражающего выраженность необратимого поражения внутренних органов и тканей, от длительности применения ГК, наряду с возрастом пациентов, тяжестью АНЦА-СВ и частотой рецидивов [7]. На фоне поддерживающего лечения

преднизолоном в дозе >5 мг/сут отмечено достоверное повышение частоты инфекционных нежелательных реакций (р<0,0001) по сравнению с таковой у пациентов, у которых через 6 месяцев доза преднизолона была менее 5 мг/сут [5]. По данным многоцентрового исследования [6], у 104 пациентов в возрасте старше 65 лет с различными СВ (включая 94 больных АНЦА-СВ) применение модифицированной схемы индукционной терапии, предполагавшей назначение низкой дозы ЦФ (внутривенно 500 мг) и прием ГК в течение менее 9 месяцев, по сравнению со стандартной схемой способствовало снижению частоты серьезных нежелательных реакций (60% и 78%, соответственно; p=0.04) и летальных исходов (17% и 24%, p=0,41), но не влияло на частоту достижения ремиссии (89% и 86%, р=0,71). При этом в обеих группах частота рецидивов АНЦА-СВ в течение 3 лет оставалась высокой (44% и 29%, p=0,15).

Таким образом, ключевым направлением современных клинических исследований при АНЦА-СВ становится поиск терапевтических стратегий, направленных на минимизацию применения ГК для индукции и поддержания ремиссии.

Механизм действия авакопана

За последние годы в ходе фундаментальных и клинических исследований были выявлены новые потенциальные молекулы-мишени, включая рецептор С5а компонента комплемента, интерлейкин-6, фактор активации В-клеток. В качестве наиболее перспективного направления стероид-сберегающей стратегии можно рассматривать применение авакопана (ССХ168) [16-19], являющегося пероральным низкомолекулярным селективным ингибитором С5а рецептора (рис. 1). С5а компонент комплемента представляет собой небольшой пептид, отщепляемый в процессе активации компле-

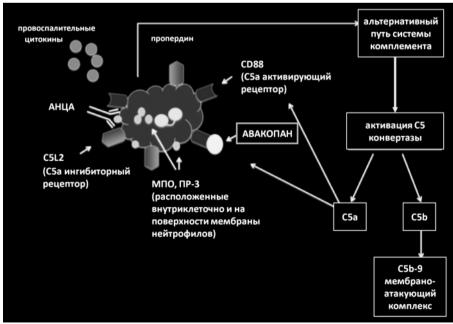


Рис. 1. Схема альтернативного пути активации комплемента при АНЦА-СВ и точка приложения авакопана [17]

мента от молекул-предшественников. После связывания с рецептором С5а (CD88) он проявляет себя как мощный медиатор воспаления [20], хемоаттрактант, активатор нейтрофилов, способствующий повышению экспрессии на клеточной мембране нейтрофильных протеиназы-3 (ПР3) и миелопероксидазы (МПО), против которых направлены АНЦА. С5а способен активировать эндотелиальные клетки и повышать проницаемость капилляров [21,22].

Активация альтернативного пути комплемента приводит к расщеплению С5 и образованию анафилотоксина С5а и субкомпонента С5ь, инициирующего формирование мембрано-атакующего комплекса (МАК) за счет последовательного присоединения к С5ь С6, С7, С8 и дальнейшего связывания образующегося комплекса с С9, что катализирует полимеризацию С9. В результате в клеточной мембране образуются трансмембранные каналы, нарушающие целостность ее структуры и пропускающие в клетку низкомолекулярные компоненты цитоплазмы [23], что приводит к повреждению клеток иммунной системы или их активации с высвобождением арахидоновой кислоты, усилением окислительного метаболизма, дегрануляцией и продукцией провоспалительных цитокинов.

Получены убедительные доказательства участия системы комплемента в патогенезе АНЦА-СВ. Взаи модействие АНЦА с соответствующим антигеном сопровождается активацией альтернативного пути комплемента, приводящей к повышению уровня С5а [24]. При иммуногистологическом исследовании биоптатов почек больных АНЦА-СВ с гломерулонефритом (ГН) в большинстве случаев обнаруживали C3d, C4d, C5b-9, при этом в биоптатах, которые окрашивались на С3d и пропердин, наблюдалось больше клеточных полулуний и меньше неповрежденных клубочков, чем в образцах, в которых отсутствовали реакции на C3d и пропердин (p<0.05) [25]. Установлено, что v C5-дефицитных мышей, в отличие от С4-дефицитных, не развивается ГН с полулуниями при введении IgG антител к МПО [26].

Обсуждая патогенез АНЦА-СВ, для которых свойственно развитие ГН с полулуниями вследствие некротизирующего васкулита мелких сосудов клубочков, патогенетически обусловленного АНЦА, следует подчеркнуть, что активация комплемента по альтернативному пути усугубляет повреждение почек. В частности, компоненты комплемента могут присутствовать в просвете канальцев, генерировать продукты активации и МАК, способствуя тубулоинтерстициальному повреждению [27,28], которое у больных АНЦА-СВ может сопутствовать ГН с полулуниями. Установлено, что альтернативный путь ответственен за активацию комплемента на щеточной каемке проксимальных канальцев [29]. Отложение C5b-9 в канальцах почек ассоциируется с инфильтрацией моноцитами интерстиция [30], что при фокальном сегментарном гломерулосклерозе может содействовать перитубулярной аккумуляции миофибробластов [31]. При этом у пациентов с неселективной

протеинурией нефротического уровня, которая характерна для АНЦА-ассоциированного ГН, отмечается наиболее высокая экскреция С5b-9 с мочой [27]. Интересно, что инги бирование С5 и С5а в экспериментальных моделях приводит к уменьшению тубулоинтерстициального повреждения [28]. В экспериментальных моделях АНЦА-СВ на животных показано, что блокада С5а и нейтрофильного рецептора С5а предотвращает развитие МПО-ассоциированного ГН с полулуниями [32].

Клинические исследования авакопана

За последние годы опубликованы результаты двух рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований авакопана при АНЦА-СВ, включая микроскопический полиангиит (МПА) и гранулематоз с полиангиитом (ГПА). В исследование II фазы CLEAR были включены 67 больных АНЦА-СВ, которые на фоне индукционной терапии ЦФ или РТМ получали авакопан в течение 12 недель в сочетании с ГК или плацебо [18]. В исследовании II фазы CLASSIC [19] у 42 пациентов с активным АНЦА-СВ изучали профиль безопасности различных доз авакопана, который присоединяли на 12 недель к индукционной терапии РТМ или ЦФ. В 2019 г планируется завершение 26-недельного исследования III фазы ADVOCATE [33], в котором у 300 больных АНЦА-СВ сравнивается эффективность авакопана в комбинации с РТМ или цитостатиками (ЦФ, азатиоприн) и ГК в сочетании с РТМ или цитостатиками.

Ключевое значение для понимания роли альтернативного пути активации комплемента в развитии АНЦА-СВ, в том числе с поражением почек, имеют результаты исследования CLEAR [18]. Критериями включения в это исследование были дебют или обострение АНЦА-СВ (ГПА или МПА), возраст старше 18 лет, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) >20 мл/мин. У подавляющего большинства больных имелся ГН (97%). Число пациентов с ГПА или МПА было одинаковым, хотя доля пациентов, у которых определялись антитела к МПО, несколько превышала долю больных с антителами к ПРЗ (52% и 43%, соответственно). У всех пациентов индукционная терапия включала ЦФ (5 внутривенных инфузий 15 мг/кг с интервалом в 2-4 недели и последующим назначением азатиоприна 2 мг/кг/сут) или РТМ (4 внутривенных инфузии 375 мг/м² с интервалом в 1 неделю). При назначении индукционного лечения пациенты были рандомизированы на три группы: (1) плацебо в сочетании преднизолоном в стартовой дозе 60 мг/сут (контрольная группа); (2) авакопан (30 мг два раза в сутки) в сочетании с преднизолоном в сниженной до 20 мг/сут дозе; (3) авакопан (30 мг два раза в сутки) без преднизолона. Длительность лечения составила 12 недель. Первичной конечной точкой исследования было снижение индекса активности BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score) ≥50% от исходного уровня. Основные результаты CLEAR представлены в табл. 1 и на рис. 2.



НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

ТАБЛИЦА 1. Результаты изучения эффективности и безопасности авакопана у больных АНЦА-СВ по данным исследования CLEAR [18], %

Группы	ЦФ или РТМ + плацебо + преднизолон 60 мг/сут (n=23)	ЦФ или PTM + авакопан 60 мг/сут + преднизолон 20 мг/сут (n=22)	ЦФ или РТМ + авакопан 60 мг/сут + плацебо (n=22)
Клинический ответ через 12 недель	70	86	81
Отсутствие АНЦА через 12 недель	9	23	27
Серьезные инфекции	4	5	5
Летальный исход	0	0	0

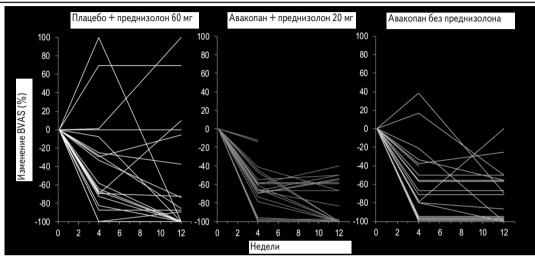


Рис. 2. Изменение показателя активности системного васкулита (BVAS) в процентах в трех группах

В ходе рандомизированного плацебо-контролируемого исследования CLEAR была достигнута первичная конечная точка и установлено, что применение перорального ингибитора рецептора С5а в качестве компонента индукционного лечения АНЦА-СВ эффективно, безопасно и способно заменить высокие дозы ГК. Применение авакопана как в сочетании с низкими дозами глюкокортикоидов (ГК), так и без ГК позволило достичь ремиссии через 12 недель чаще (86% и 81%, соответственно). чем при индукционной терапии циклофосфамидом или ритуксимабом в сочетании с высокими дозами ГК и плацебо (70%, p<0.01). Как показал анализ динамики индекса BVAS, у некоторых пациентов лечение авакопаном может способствовать усилению клинического эффекта индукционной терапии. Кроме того, в результате терапии авакопаном прекращение гиперпродукции АНЦА через 12 недель отмечалось чаще, чем в контрольной группе (23-27% и 9%, соответственно). Авакопан способствовал достоверному стойкому снижению альбуминурии, которая ухудшает почечный прогноза при АНЦА-СВ [34,35]. О быстром снижении активности ГН в группах авакопана свидетельствовало более значительное снижение в моче уровня моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1), маркера активного воспалительного повреждения почек. СКФ и гематурия улучшились в одинаковой степени в трех группах. Полученные данные позволяют обсуждать нефропротективный потенциал авакопана.

Важным результатом исследования CLEAR является удовлетворительный профиль безопасности Авакопана. Летальные исходы отсутствовали во всех группах, а частота серьезных инфекционных нежелательных реакций варьировалась в пределах 4-5%. В группах пациентов, получавших авакопан, по сравнению с контрольной группой отмечено снижение частоты нежелательных эффектов ГК, таких как впервые возникший/прогрессирующий сахарный диабет (5-0% и 17%, сответственно), психические расстройства (5-9% и 26%), увеличение массы тела >10 кг (0-5% и 9%), переломы (0% и 4%), катаракта (0% и 4%). Интересно, что лимфопения при лечении авакопаном без ГК встречалась чаще (28%), чем при применении авакопана в комбинации с ГК (9%) или ГК без авакопана (4%), что, видимо, объясняется смягчением под действием ГК цитопении, вызываемой ЦФ и РТМ.

В рандомизированное плацебо-контролируемое исследование II фазы CLASSIC [19] были включены 42 пациента с активным АНЦА-СВ, которые при назначении индукционной терапии РТМ (в 93% случаев) или ЦФ (7%) были рандомизированы на три группы: (1) плацебо; (2) авакопан 10 мг два раза в сутки; (3) авакопан 30 мг два раза в сутки. В течение 12 недель лечения частота серьезных нежелательных реакций в трех группах составила 15%, 15% и 19%, соответственно. Клиническая эффективность зависела от дозы препарата: ранняя полная ремиссия на 4-й неделе терапии была достигнута, соответственно, у 15%, 8% и 31% пациентов. Оптимальной схемой дозирования авакопана названо пероральное применение 30 мг два раза в сутки.

При предварительной оценке безопасности авакопана (30 мг два раза в сутки) у здоровых добровольцев



НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

также отмечена его удовлетворительная переносимость [32]. Серьезные нежелательные реакции отсутствовали, наблюдались случаи диареи, головокружения, тошноты, болей в нижней части живота и в горле.

Заключение

Результаты применения авакопана открывают новую эру в лечения АНЦА-СВ, предполагающую существенное ограничение применения ГК или полный отказ от их назначения. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на уточнение отдаленной эффективности и безопасности применения ингибиторов С5а рецептора в качестве стероид-сберегающей стратегии для индукции и поддержания ремиссии при АНЦА-СВ.

Конфликт интересов: нет.

- Luqmani RA. Treat-to-target in vasculitis: is this a sensible approach? Clin Exper Rheumatol 2012; 30 (Suppl. 73):149–53.
- Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. Ann Rheum Dis 2016; 75(9):1583-94
- Семенкова Е.Н. Системные некротизирующие васкулиты. М.: Русский врач, 2001, 95 с. [Semenkova EN. Systemic necrotizing vasculitides. M., 2011, 95 p. (In Russ.)1.
- Sada KE, Yamamura M, Harigai M, et al. Different responses to treatment across classified diseases and severities in Japanese patients with microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis: a nationwide prospective inception cohort study. Arthritis Res Ther 2015;17:305.
- McGregor JG, Hogan SL, Hu Y, et al. Glucocorticoids and relapse and infection rates in anti-neutrophil cytoplasmic antibody disease. Clin J Am Soc Nephrol 2012:7(2):240-7.
- Pagnoux C, Quemeneur T, Ninet J, et al. Treatment of systemic necrotizing vasculitides in patients aged sixty-five years or older: results of a multicenter, open label, randomized controlled trial of corticosteroid and cyclophosphamide-based induction therapy. Arthritis Rheumatol 2015;67(4):1117-27.
- Robson J, Doll H, Suppiah R, et al. Glucocorticoid treatment and damage in the anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitides: long-term data from the European Vasculitis Study Group trials. Rheumatology (Oxford) 2015; 54(3):471-81
- Mohammad AJ, Segelmark M, Smith R, et al. Severe infection in antineutrophil
- cytoplasmic antibody-associated vasculitis. J Rheumatol 2017;44:1468-75 McGregor JG, Negrete-Lopez R, Poulton CJ, et al. Adverse events and infectious burden, microbes and temporal outline from immunosuppressive therapy in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with native renal func-tion. Nephrol Dial Transplant 2015;30(Suppl 1):171–81.
- 10. Kronbichler A, Jayne DR, Mayer G. Frequency, risk factors and prophylaxis of infection in ANCA-associated vasculitis. Eur J Clin Invest 2015;45(3):346-68.
- 11. Charlier C. Henegar C. Launay O, et al. Risk factors for major infections in Wegener granulomatosis: analysis of 113 patients. Ann Rheum Dis 2009;68:
- 12. Flossmann O, Berden A, de Groot K, et al. Long-term patient survival in ANCAsociated vasculitis. Ann Rheum Dis 2011;70(3):488-94
- Harper L, Savage CO. ANCA associated renal vasculitis at the end of the twenti-eth century—a disease of older patients. Rheumatology 2005;44:495–501.
- Kronbichler A, Kerschbaum J, Gopaluni S, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis prevents severe/life-threatening infections following rituximab in antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. Ann Rheum Dis 2018;
- 15. Cartin-Ceba R, Golbin JM, Keogh KA, et al. Rituximab for remission induction and maintenance in refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): ten-
- year experience at a single center. Arthritis Rheum 2012;64:3770–8.

 16. Xiao H, Dairaghi DJ, Powers JP, et al. C5a receptor (CD88) blockade protects against MPO-ANCA GN. J Am Soc Nephrol 2014;25(2):225-31
- Kettritz R. Vasculitis: A CLEAR argument for targeting complement in ANCA vasculitis. Nature Rev Nephrol 2017;13:448-50.
- 18. Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, et al. Randomized trial of C5a receptor inhibitor avacopan in ANCA-associated vasculitis, J Am Soc Nephrol 2017.
- 19. Merkel PA, Niles J, Jimenez R, et al. A randomized clinical trial of CCX168, an orally administered C5aR inhibitor for treatment of patients with ANCA-associa ted vasculitis. Amer Coll Rheumatol, 2016, 978. Available from: http://acrabstracts.org/abstract/a-randomized-clinical-trial-of-ccx 168-an-orally-administered-c5ar-inhibitor-for-treatment-of-patients-with-anca-associated-vasculitis/
- 20. Gerard C, Gerard NP. C5A anaphylatoxin and its seven transmembrane-segment receptor. Annu Rev Immunol 1994;12:775-808
- Foreman KE, Vaporciyan AA, Bonish BK, et al. C5a-induced expression of Pselectin in endothelial cells. J Clin Invest 1994;94(3):1147-55.
- Schraufstatter IU, Trieu K, Sikora L, et al. Complement c3a and c5a induce different signal transduction cascades in endothelial cells. J Immunol 2002;169(4):
- 23. Cole DS, Morgan BP, Beyond lysis; how complement influences cell fate. Clin

- Sci (Lond) 2003;104:455-66.
- Schreiber A, Xiao H, Jennette JC, et al. C5a receptor mediates neutrophil activation and ANCA-induced glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol 2009;20:289-98.
- 25. Hilhorst M, van Paassen P, van Rie H, et al. Complement in ANCA glomerulonephritis, Nephrol Dial Transplant 2017;32(8):1302-13
- Xiao H, Schreiber A, Heeringa P, et al. Alternative complement pathway in the pathogenesis of disease mediated by anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies Am J Pathol 2007:170:52-64
- Morita Y, Ikeguchi H, Nakamura J, et al. Complement activation products in the
- urine from proteinuric patients. J Am Soc Nephrol 2000;11:700-7.
 Boor P, Konieczny A, Villa L, et al. Complement C5 mediates experimental tubulointerstitial fibrosis. J Am Soc Nephrol 2007;18:1508-15.
- Camussi G, Tetta C, Mazzucco G, Vercellone A. The brush border of proximal tubules of normal human kidney activates the alternative pathway of the complement system in vitro. Ann N Y Acad Sci 1983;420:321-4.
- Mosolits S, Magyarlaki T, Nagy J. Membrane attack complex and membrane cofactor protein are related to tubulointerstitial inflammation in various human glomerulopathies. Nephron 1997;75:179-87.
- 31. Rangan GK, Pippin JW, Couser WG. C5b-9 regulates peritubular myofibroblast accumulation in experimental focal segmental glomerulosclerosis. Kidney Int 2004:66:1838-48.
- 32. Bekker P, Dairaghi D, Seitz L, et al Characterization of pharmacologic and pharmacokinetic properties of CCX168, a potent and selective orally administered complement 5a receptor inhibitor, based on preclinical evaluation and randomized phase 1 clinical study. PLoS One 2019 Jan 4;14(1):e0210593.
- ChemoCentryx. A phase 3 clinical trial of CCX168 (Avacopan) in patients with ANCA-associated vasculitis (ADVOCATE). ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02994927?term=NCT02994927rank=1 ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02994927.
- Kaplan-Pavlovcic S, Cerk K, Kveder R, et al. Clinical prognostic factors of renal outcome in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody(ANCA)-associated glome-rulonephritis in elderly patients. Nephrol Dial Transplant 2003;18 Suppl 5:v5-7.
- Stangou M, Asimaki A, Bamichas G, et al. Factors influencing patient surviva and renal function outcome in pulmonary-renal syndrome associated with ANCA (+) vasculitis: a single-center experience. J Nephrol 2005;18(1):35-44.

New treatments for systemic vasculitis: focus on avacopan, an oral selective C5a receptor inhibitor

T.V. Beketova

Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

The author reviews the available evidence showing the possible role of selective c5a complement receptor inhibition in the treatment of ANCA-associated vasculitis (AAV). In the randomized, placebo-controlled, phase 2 study (CLEAR), the addition of avacopan, a new oral C5a receptor inhibitor, to the remission induction treatment with cyclophosphamide or rituximab with or without glucocorticoids in patients with AAV resulted in a higher remission rate at 12 weeks (86% and 81%, respectively) compared with that in patients treated with cyclophosphamide or rituximab in combination with high dose glucocorticoids and placebo (70%, p≤0.01). The safety profile of avacopan was favorable. There were no deaths, while the occurence of serious infections was 4-5%. The rate of adverse effects of glucocorticoids in the avacopan groups was lower than in the control group. Additional studies are needed to evaluate the long-term outcomes of treatment with avacopan as a steroid-sparing agent in patients with AAV.

Key words. Avacopan, CCX168, selective C5a receptor inhibitor, systemic vasculitis, ANCA.

Conflict of interest: none declared.

For correspondence: T.V. Beketova. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Kashirskoye sh., 34A, Moscow 115522, Russia. tvbektvbek@rambler.ru.

To cite: Beketova TV. New treatments for systemic vasculitis: focus on avacopan, an oral selective C5a receptor inhibitor. Clin Pharmacol Ther 2019;28(1):75-79. 10.32756/0869-5490-2019-1-75-79.



-

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

Матвей Яковлевич Мудров — один из основателей русской терапевтической школы

Я.С. Циммерман

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

Для корреспонденции: Я.С. Циммерман. Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера. 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26.

Изучение болезни без книг — есть плавание по морю без карты, а изучение книг без больных — отсутствие всякого плавания. Уильям Ослер (1849—1919 гг.)

атвей Яковлевич Мудров (1776—1831 гг.) родился 23 марта (3 апреля) 1776 года в городе Вологде в семье священника девичьего монастыря. В семье было четверо сыновей — Иван, Алексей, Кирилл и младший — Матвей, которые по традиции должны были пойти по стопам отца. Матвей был красивым юношей — высокий, статный, курчавый, с черными бровями, — он невольно привлекал к себе внимание окружающих, особенно вологодских девиц.

Он начал учебу в качестве семинариста и попутно подрабатывал, переплетая тетради своих соучеников, научившись переплетному делу у соседа — переплетчика. Вскоре он стал незаменимым помощником переплетчика, продлевая существование старым книгам. С ранних лет отец приучил своего младшего сына к грамоте и привил ему любовь к чтению книг, которую он сохранил на всю жизнь. Кроме того, Матвей освоил латынь и выступал в роли чтеца во время богослужений. Таким образом отец готовил его к священническому сану. Но судьбе было угодно другое.

Их сосед штаб-лекарь Осип Иванович Кирдан был отцом двух сыновей — Ильи и Аполлона, которых он готовил к врачебной профессии, предполагая отправить их на учебу в Москву. Для подготовки сыновей к поступлению в университет он пригласил молодого семинариста Матвея Мудрова в качестве учителя русского и латинского языков.

Идея отказаться от священнического сана для своего младшего сына исходила от его отца. Как-то, беседуя с Матвеем, он сказал: "Вот я знаю три языка, все псалмы и молит-

вы, умею врачевать, а остаюсь бедняком". После беседы с отцом Матвей решил отказаться от подготовки к сану священника и учиться на врача. Изучив латинский язык, он прежде всего прочитал сочинения Гиппократа и Цельсия, которые произвели на него сильное впечатление. Это и определило выбор его будущей профессии. Кроме того, он рассматривал медицину как заботу о ближнем и его счастье, что сродни и заповедям религии.

Штаб-лекарь Кирдан, узнав о решении Матвея стать врачом, решил ему помочь, написав рекомендательное письмо своему сокурснику и другу, профессору Московского университета Францу Францевичу Керастури, венгру по национальности, с просьбой оказать содействие в поступлении в университет. Вместе с Матвеем Мудровым он направил на учебу в Москву и обоих своих сыновей.

Московский университет был основан в 1755 году и состоял из трех факультетов, одним из которых был медицинский факультет, организованный в 1764 году (в наше время это Первый Московский государ - ственный медицинский университет им. И.М. Сеченова).

Профессор Ф.Ф. Керастури сразу повез трех молодых людей в Московский университет и познакомил их с его директором Павлом Ивановичем Фонвизиным. Побе седовав с Матвеем Мудровым о языках древности, в том числе латинском языке, который Матвей знал досконально, директор университета оценил ум и эрудицию молодого человека и отнесся к нему весьма доброжелательно. Согласно существовавшим правилам, до поступления в университет абитуриент должен был пройти годичный испытательный курс в гимназии при университете. Матвея Мудрова определили сразу же (в виде исключения) в старший класс гимназии, обеспечив бесплатным прожива-

Для цитирования: Циммерман Я.С. Матвей Яковлевич Мудров один из основателей русской терапевтической школы. Клин фармакол тер 2019;28(1):80-84, DOI 10.32756/0869-5490-2019-1-80-84.





нием и оплатой стипендии из фонда университета.

В то время в Московском университете обучалось всего 100 студентов. Четырехэтажное здание университета было спланировано таким образом, что жилье для студентов располагалось на втором этаже, на третьем этаже размещался зал для различных торжеств и хора, а также кабинеты естественной истории, математики и физики, а четвертый этаж предназначался для гимназии. В левом крыле университетского здания находились аудитории юридического, философского и медицинского факультетов, а также размещалась гимназия для детей дворянского сословия.

После годичной учебы в гимназии Матвей Мудров успешно закончил ее и ему вручили, как завершившему обучение, шпагу. Вручение шпаги произвел в торжественной обстановке старейший российский литератор — куратор гимназии — Михаил Матвеевич Херасков (автор книги "Россиада"), не догадываясь, конечно, что перед ним будущий выдающийся врач и учитель врачевания, прославивший впоследствии российскую медицину.

Наконец, Матвей Мудров стал студентом медицинского факультета Московского университета. Препо давание медицины в то время осуществлялось чисто теоретически, а практические занятия с больными в клинике вообще не проводились. Профессоров медицины было мало, поэтому каждый из них читал лекции по нескольким предметам. Больше всего заинтересовали Матвея Мудрова лекции выдающегося врача Степана Герасимовича Зыбелина (1735-1802 гг.), который считал себя последователем М.В. Ломоносова и впервые стал читать лекции не на латинском, а на русском языке. М.Я. Мудров считал его своим клиническим учителем. Значительное влияние на формирование взглядов Матвея Мудрого на медицину и врачевание профессора Федор также Герасимович Политковский, читавший лекции по семиотике, терапии, диетологии и гигиене, и Франц Францевич Керастури, который читал лекции по патологической анатомии и вивисекции.

Уже после окончания первого курса Матвей Яков - левич Мудров за успехи в учебе был награжден золотой медалью и с 1796 года начал изучать курс врачебных наук. Однако теоретическое преподавание клинической медицины, оторванное от практической деятельности, диагностической и лечебной работы с больными, вызвало разочарование. Это неестественное положение вещей стало основанием для М.Я. Мудрова высказать впоследствии такое суждение: "Мы учились танцевать, не видя, как танцуют".

В годы учебы в университете Матвей Мудров сблизился с новым ректором И.П. Тургеневым и его семейством. Отличаясь религиозностью, он пел в церковном хоре. И.П. Тургенев, посещая богослужения, обратил внимание на прекрасный голос Матвея Мудрого и пригласил его к себе в дом, познакомив со своими друзьями — поэтом В.А. Жуковским — учителем А.С. Пуш кина и дядей великого поэта — тоже поэтом

Василием Львовичем Пушкиным. Знакомство с этими выдающимися литераторами заставило М.Я. Мудрова засесть за книги, чтобы расширить свои кругозор и общее образование.

Однажды профессор Ф.Г. Политковский попросил студента Матвея Мудрова вскрыть нарывы на лице одиннадцатилетней дочери профессора Х.А. Чеботарева — Софьи, перенесшей оспу, которая впоследствии стала женой М.Я. Мудрова.

Вскоре благодаря содействию X.A. Чеботарева М.Я. Муд ров получил возможность войти в круг привилегированного общества, приобрести клиентуру и войти в масонскую ложу.

В 1800 году М.Я. Мудров окончил медицинский факультет Московского университета с золотой медалью и за достигнутые успехи в учебе получил возможность поехать на стажировку за границу — в Вену, Париж и Берлин. Предварительно Софья Чеботарева, с которой он обручился, помогла ему освоить иностранные языки. Он оказался способным учеником.

В это время тяжело заболел и скончался в г. Санкт-Петербурге его старший брат Алексей, работавший чиновником в одном из столичных министерств. Осталась без средств к существованию его малолетняя дочь Софья. М.Я. Мудров взял на себя заботу об этой девочке, ее образовании и дальнейшей судьбе.

У М.Я. Мудрова было на руках рекомендательное письмо его будущего тестя — профессора Х.А. Чебо - тарева к А.Ф. Лобзину, занимавшему должность конференц-секретаря Академии художеств, который был известным масоном и привлек в этот тайный орден М.Я. Мудрова. Следует заметить, что масоны всю жизнь покровительствовали М.Я. Мудрову.

В это время в связи со смертью императора Павла I, задушенного 1 марта 1801 года заговорщиками, были на 1,5 года отменены командировки стипендиатов за границу. В связи с этими событиями М.Я. Мудров начал работать врачом в морском госпитале, где получил, наконец, возможность практической врачебной деятельности. Одновременно он счел для себя полезным прослушать лекции профессоров Санкт-Петербургской медико-хирургической академии, сравнив методику преподавания медицинских наук в Москве и Санкт-Петербурге. Большое впечатление на него произвели лекции профессора П.А. Загорского (1764—1846 гг.).

Выехав, наконец, в марте 1801 года за границу, М.Я. Мудров в Берлине записался в клинику выдающегося врача и ученого — профессора Кристофа Гуфеланда, а затем переехал в г. Бомберг в клинику профессора Решлауба. Вскоре он решил использовать основное время пребывания за границей для совершенствования в практической врачебной деятельности, ознакомления с постановкой врачебного дела в лейпцигском и дрезденском университетах. Затем он в г. Геттингене, заплатив 30 талеров, получил возможность освоить повивальное искусство и изучить акушерство. В г. Вюрцбурге он получил практические навыки по анатомии и хирургии, оперируя больных вместе с профес-





сором Зибельтом, ознакомился с глазной клиникой профессора Беера.

Переехав в г. Париж, он подрабатывает у князя Голицына, занимаясь с его дочерью русским языком. Этот приработок позволяет ему посещать лекции выдающихся французских профессоров — Пинеля, Бойе, Порталя и др.

Возвратившись из Франции в Германию, М.Я. Муд ров в 1804 году завершает работу над своей докторской диссертацией, озаглавленной "Самопроизвольное от хождение плаценты" и направляет ее в московский университет. В Париже он получает известие, что его докторская диссертация утверждена советом московского университета и ему присвоено ученое звание экстраординарного профессора за опубликованные за рубежом научные труды, пересланные затем в Россию.

В том же году профессор Х.А. Чеботарев — будущий тесть М.Я. Мудрова был избран ректором московского университета, а попечитель университета М.Н. Му ра - вьев поручает М.Я. Мудрову подготовить программу реорганизации обучения на медицинском факультете, опираясь на свои знания и знакомство с преподаванием медицины на медицинских факультетах ведущих университетов Германии, Франции и Австрии.

Воспользовавшись этим поручением, М.Я. Мудров предлагает осуществить переход с теоретических лекций по медицине к усвоению практических умений и навыков, к обучению студентов искусству врачевания. В преамбуле к своим рекомендациям он приводит "чертеж практических врачебных наук", отражающий методику преподавания медицины в ведущих университетах Германии и Франции, подчеркнув необходимость "соединения теории с практикой", являющейся основой обучения врачебному делу как науки, которая неразрывно связана с искусством врачевания. Значительная часть предложений М.Я. Мудрова была внедрена в учебный процесс на медицинском факультете Московского университета.

В июле 1807 года (вскоре после поражения враждебной Наполеону Бонапарту коалиции европейских государств с участием России в битве под Аустерлицем) М.Я. Мудров возвращается в Россию. Проезжая через г. Вильно (ныне город Вильнюс), он по просьбе российского правительства участвует в лечении кровавого поноса (дизентерии) у солдат и офицеров в главном госпитале Российской армии.

М.Я. Мудров в том же году пишет и публикует на французском языке научный труд, озаглавленный "Принципы военной патологии", где излагает основы военно-полевой хирургии. Это было первое научное издание по военно-полевой хирургии, принадлежащее перу русского врача. Его основные положения использовались врачами русской армии во время Оте чественной войны 1812 года против вторгшихся в Россию армий Наполеона.

За научные труды и практическую врачебную деятельность царское правительство выделило М.Я. Мудрову денежную премию (2 тысячи рублей) и наградило

чином надворного советника, а руководители Мос ковского университета презентовали ему квартиру в ведомственном доме на улице Никитской.

В те годы в Московском университете почти все профессорские должности занимали профессора из Германии, приглашенные в Россию попечителем университета М.Н. Муравьевым. Засилье немецких профессоров (в количестве 11) привело к тому, что для М.Я. Мудрова не нашлось кафедры для преподавания. В связи с этим военный министр граф А.А. Аракчеев, инспектор военной медицины Я. Виллье и друг семьи М.Я. Мудрова профессор Ф.Ф. Керастури предложили новому ректору университета профессору Ф.Г. Браузе организовать специальный курс военной гигиены и военных болезней, поставив во главе его профессора М.Я. Мудрова. Таким образом, начиная с 17 августа 1808 года (в возрасте 32 лет), М.Я. Мудров стал профессором Московского университета, с которым уже не расставался до конца жизни.

В том же 1808 году он женился на дочери профессора X.А. Чеботарева Софье, достигшей совершеннолетия. У четы Мудровых родились 3 ребенка — два мальчика и девочка, но оба мальчика умерли еще в младенчестве.

М.Я. Мудров начал читать лекции по военной гигиене для студентов медицинского факультета в 1808 году. Его книга "Принципы военной патологии" трижды переиздавалась (в 1809, 1813 и 1826 гг.). Интересно отметить, что именно в эти годы у него учился будущий великий русский хирург Николай Иванович Пирогов.

15 апреля 1809 года, с уходом в отставку одного из его учителей – профессора Ф.Г. Политковского, М.Я. Мудрова избирают на должность ординарного профессора кафедры патологии и терапии, а в 1813 году ему дополнительно поручают возглавить московское отделение Санкт-Петербургской медико-хирургической академии, которой он руководил вплоть до 1817 года. В декабре 1811 года М.Я. Мудров был награжден орденом Владимира IV степени, а в 1812 году его назначили деканом медицинского факультета. Возглавив кафедру терапии, М.Я. Мудров создает свою научную школу, из которой вышли многие ученые-профессора и выдающиеся практические врачи. Он впервые ввел в процесс обучения студентов-медиков практические занятия, проводившиеся в клинике с участием больных, а также изучение патологической анатомии, оснастил кафедру наглядными учебными пособиями.

М.Я. Мудров рассматривал болезнь не как местный патологический процесс, а как страдание целостного организма, подчеркивая первостепенную роль выяснения ее причины (этиологии) и комплексного лечения, важность проведения профилактики заболеваний. Большое внимание М.Я. Мудров уделял изучению массовых инфекционных заболеваний — дизентерии, холеры и др.

В 1812 году во время пребывания Наполеона в Москве в результате пожара было уничтожено множество зданий в городе, в том числе и здание Мос-





ковского университета, что стало тяжелой утратой для М.Я. Мудрова. Вопреки протестам жены, он пожертвовал денежные средства на восстановление университетских зданий и выделил часть книг из своей библиотеки и библиотеки своего тестя — профессора Х.А. Чебо тарева для восполнения сгоревших книг университетской библиотеки.

Удачей для М.Я. Мудрова после изгнания Наполеона из Москвы стало назначение на должность попечителя Московского университета князя Андрея Петровича Оболенского, который был его покровителем и пациентом, а также на должность министра народного просвещения князя Александра Ивановича Голицына, с которым он был близко знаком. Благодаря их поддержке к 1819 году удалось построить новое здание анатомического театра, получить разрешение императора Александра I и средства на строительство университетской учебной больницы, явившейся прообразом медицинского института. В сентябре 1820 года было завершено строительство нового здания Московского университета. По предложению ученого совета на должность первого директора медицинского института была предложена кандидатура М.Я. Мудрова, как наиболее авторитетного ученого и педагога. К этому времени у него была и обширная частная врачебная практика, он стал семейным врачом многих именитых сановников российской империи.

Именно в эти годы М.Я. Мудров начинает записывать в тетради истории болезни своих пациентов. Эти истории болезни ежегодно переплетались и помещались в специальный шкаф. К моменту его трагической кончины за 22 года врачебной практики накопилось 40 томов историй болезней, которыми он мог при необходимости в любое время воспользоваться при лечении пациента, первоначально обратившегося к нему много лет назад.

В 1823 году выходит из печати его известная книга "Практическая медицина", в которой приведены классификация внутренних болезней и принципы их диагностики с использованием новых методов обследования больных — перкуссии (Ауэнбруггер) и аускультации (Лаэннек). В частности, он указывает, что "язык — это зеркало желудка".

При открытии медицинского института М.Я. Мудров читает знаменитую лекцию "Слово о способе учить и учиться медицине практической при постелях больных". В этом труде он предлагает рассматривать болезнь как страдание целостного организма, указывает на первостепенное значение выяснения причины (этиологии) заболевания и механизма его развития (патогенеза), роль "нервных процессов" в возникновении ряда болезней, необходимость индивидуализации лечебных мероприятий.

Начиная с 1825 года, после восшествия на престол Николая I и восстания декабристов, в стране началась политическая реакция, поэтому реализация передовых идей встречала непреодолимые препятствия. В этих условиях М.Я. Мудров принимает решение подать в

отставку с должности директора медицинского института

В мае 1829 года в Поволжье началась эпидемия холеры, проникшей в Россию из Персии (Ирана). Смерт ность достигала 50%. 4 октября 1829 года М.Я. Муд ров был назначен председателем центральной комиссии по борьбе с холерой. К весне 1831 года эпидемия холеры достигла Санкт-Петербурга, вызвав панику среди населения. Как специалиста, знающего способы предот вращения этого инфекционного заболевания, М.Я. Мудрова часто приглашали к больным. К великому сожалению, ему не удалось предотвратить заражения, — он заболел холерой и умер. Его похоронили на холерном кладбище, а установленный на могиле памятник затерялся. Так, в возрасте 55 лет трагически законжизнь выдающегося врача-труженика чилась новатора.

Важнейшие заслуги М.Я. Мудрова

- 1. Основоположник московской терапевтической школы.
- Впервые ввел в клинику метод расспроса больного (собирания анамнеза) и разработал схему истории болезни.
- Впервые указал на необходимость индивидуализации лечебных мероприятий.
- 4. Впервые ввел в учебный процесс практические занятия со студентами в палатах больных.
- 5. Впервые указал на важность всестороннего обследования больного, проведения комплексного лечения с включением физических методов (водолечение, движение и др), отметил роль профилактики заболеваний, значение гигиенических процедур.
- 6. Указывал, что в подготовке врача, помимо теоретических знаний, необходим практический опыт, умение реализовывать свои знания в умения на практике.
- Подчеркивал значение личных качеств врача и его морального облика при общении с больными.
- 8. Стал одним из основоположников военной гигиены.

Афористические высказывания в трудах М.Я. Мудрова

- 1. Так и медиков много по имени, а на деле очень мало.
- 2. Врачу необходимы гуманное отношение к больному, бескорыстие, правдивость, ученость, скромность, трудолюбие, культурность, коллегиальность, участие в общественной жизни, постоянное совершенствование своих знаний и любовь к Родине.
- 3. Первое надо познать больного, ибо познание болезни есть уже половина лечения.
- 4. Я намерен сообщить Вам новую истину, которой многие не поверят и которую, может быть, не все из вас постигнут Врачевание состоит не в лечении болезни Врачевание состоит в лечении самого больного.
- 5. Врач посредственный более вреден, нежели полезен: больные, оставленные без медицинской помощи,





ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

- могут выздороветь, а пользованные этим врачом умрут.
- 6. История болезни должна иметь достоинство точного повествования о случившемся, следовательно, должна быть справедлива, подобно живописцу, малейшие черты и тени изображающему на лице человека.
- 7. Врач без книг, что рабочий без рук Во врачебном искусстве нет врачей, окончивших свою науку.
- Каждый больной, по различию строения своего, требует особого лечения, хотя болезнь одна и та же.
 Лечить надо не болезнь, а больного.
- 9. Опытная врачебная наука терапия учит основательному лечению самой болезни, а врачебное искусство, практика или клиника учат лечить собственно самого больного Книжное лечение болезней легко, а лечение больных трудно. Иное наука, иное искусство, иное знать, иное уметь.
- Задача врача не столько лечить больного, сколько предупреждать болезни, а наиболее беречь свое здоровье.
- 11. Кто хочет преуспеть в науке предвидения, коей нет труднее, полезнее и славнее для врача, тот имеет для сего два средства: первое изучение семиотики, или науки о знаках, второе ежедневное наблюдение перемен при постели больного.

- 12. Взять на свои руки людей здоровых, предохранить их от болезней наследственных или угрожающих, предписывать им надлежащий образ жизни есть честно и для врача покойно, ибо легче предупредить от болезней, нежели их лечить. И в том состоит первая его обязанность.
- 13. Важное значение имеет воздействие на психику больного и лечебное действие слова врача.
- 14. Есть и душевные лекарства, которые врачуют тело сим искусством сообщается та твердость духа, которая побеждает телесные боли, тоску, метания, и которая самые болезни покоряет воле больного.
- 15. Теперь ты изучил болезнь и знаешь больного, но ведай, что и больной тебя испытал и знает, каков ты. Из сего ты заключить можешь, какого нужно терпения, благоразумия и напряжения ума при постели больного, чтобы выиграть всю его доверенность и любовь к себе, а сие для врача всего важнее.
- 16. Наука не стоит на одном месте, а подобно великой реке, беспрестанно течет вперед и ни в чем остановлена быть не может.
- 1. Мудров М.Я. Избранные произведения. М., АМН СССР, 1949.
- 2. Гукасян А.Г. Предисловие. В кн.: М.Я. Мудров, Избранные произведения, М. 1949 с. 3-27
- Шойфет М.С. Мудров (1776 -1831). В кн.: 100 великих врачей. М., 2011, с. 197-206
- Мудрые мысли о медицине и врачевании: изречения, афоризмы, цитаты. Автор композиции Я.С. Циммерман. М., 2009, 2015.

