title4.QXD_title1.QXD 19.11.19 13:32 Page 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ

2019, том 28, номер 4. 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, эндокринологический центр, Москва*
А. ЗАНКЕТТИ *университет Милана, Италия*
В.Т. ИВАШКИН *профессор, акад. РАН, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва*
А.Я. ИВЛЕВА *профессор, Москва*
Р.С. КАРПОВ *профессор, акад. РАН, зав. кафедрой факультетской терапии СибГМУ, Томск*
Ж.Д. КОБАЛАВА *профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой внутренних болезней Российского университета дружбы народов, Москва*
В.Г. КУКЕС *профессор, акад. РАН, кафедра 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, Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва*
Р.Г. ОГАНОВ *профессор, акад. РАН, центр профилактической медицины, Москва*
В.И. ПЕТРОВ *профессор, акад. РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии мед. академии, Волгоград*
С.В. СИДОРЕНКО *профессор, НИИ детских инфекций, Санкт-Петербург*
Д.А. СЫЧЕВ *профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии РМАПО, Москва*
В.П. ФИСЕНКО *профессор, акад. РАН, зав. кафедрой фармакологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва*
В.В. ФОМИН *профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой факультетской терапии № 1 Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва*
Е.И. ЧАЗОВ *профессор, акад. РАН, научный руководитель НМИЦ кардиологии МЗ РФ, Москва*
А.Г. ЧУЧАЛИН *профессор, акад. РАН, НИИ пульмонологии, зав. кафедрой внутренних болезней РНИМУ им. Н.И.Пирогова, Москва*
М.В. ШЕСТАКОВА *профессор, акад. РАН, директор института диабета, зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва*

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

4 **Управление антимикробной терапией: зарубежный опыт и перспективы внедрения в российских стационарах**
Ю.А. Белькова, С.А. Рачина, Р.С. Козлов, Е.А. Рощина, И.А. Шевчик, Д.С. Заболотная

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

10 **Достаточно ли обоснованы цели, к которым мы стремимся?**
И.А. Литовский, А.В. Гордиенко, А.В. Сотников

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

24 **Исследование сывороточного уровня резистина у пациентов с морбидным ожирением**
И.Н. Бобкова, С.С. Гуссаова, Е.В. Ставровская, Л.А. Боброва, Ю.И. Яшков, Н.С. Бордан, Д.К. Бекузаров, В.В. Евдошенко, В.В. Феденко, А.И. Малыхина, А.В. Струве

30 **Сравнение клинико-иммунологических эффектов оригинального ритуксимаба (Мабтера) и его биоаналога (Ацеллбия) у больных ревматоидным артритом**
А.С. Авдеева, М.В. Черкасова, Д.А. Кусевич, В.В. Рыбакова, Е.Л. Насонов

НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

37 **Сарилумаб — новый блокатор рецепторов к интерлейкину-6: фармакологические свойства, клиническая эффективность и безопасность у больных ревматоидным артритом**
П.И. Новиков, С.В. Моисеев

43 ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВ

Цитохром P450-опосредованные взаимодействия моноклональных антител и малых молекул
Л.И. Емельянова, А.С. Колбин

title4.QXD_title1.QXD 19.11.19 13:32 Page 2

ЛЕКЦИИ

50 **Биоаналоги в лечении ревматических болезней: pro et contra**

И.О. Смитиенко, П.И. Новиков

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

56 **Лекарственно-индуцированная тромбоцитопения**

О.Д. Остроумова, Е.В. Кравченко, А.И. Кочетков

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

65 **Поражение верхних дыхательных путей при АНЦА-ассоциированных васкулитах**

И.Г. Смирнова, Н.М. Буланов, П.И. Новиков, С.В. Моисеев

76 **АНЦА-ассоциированные интерстициальные заболевания легких: актуальные вопросы диагностики и лечения**

Л.А. Акулкина, М.Ю. Бровко, В.И. Шоломова, А.Ш. Янакаева, Н.М. Буланов, П.И. Новиков С.В. Моисеев

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

83 **Клинико-экономический анализ применения ферментозаместительной терапии при болезни Фабри**

М.В. Журавлева, Т.В. Химич, Ю.В. Гагарина, В.А. Котровский

e-mail: avt420034@yahoo.com
www.clinpharm-journal.ru

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ

2020, 1-4

1 Гастроэнтерология, гепатология
Антитромботические средства
Ревматология

2 Антимикробная химиотерапия
Дерматология
Проблемы эндокринологии

3 Кардиология
Ревматология
Проблемы урологии

4 Пульмонология
Нефрология
Неврология и психиатрия

ИНДЕКСЫ 71305 и 47217 каталога Роспечати

www.clinpharm-journal.ru
e-mail: avt420034@yahoo.com

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.

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

title4.QXD_title1.QXD 21.11.19 0:04 Page 3

CLINICAL PHARMACOLOGY AND THERAPY

2019, VOL. 28, ISSUE 4

PERSPECTIVE

4 **Antimicrobial stewardship: international practices and implementation prospects in the Russian hospitals**

Y.A. Belkova, S.A. Rachina, R.S. Kozlov, E.A. Roshchina, I.A. Shevchik, D.S. Zabolotnaya

VIEW POINT

10 **Controversial issues of pathogenesis and lipid-lowering therapy of atherosclerosis**

I.A. Litovskij, A.V. Gordienko, A.V. Sotnikov

ORIGINAL ARTICLES

24 **Serum resistin levels in patients with morbid obesity**

I.N. Bobkova, S.S. Gussaova, E.V. Stavrovskaya, L.A. Bobrova, Yu.I. Yashkov, N.S. Bordan, D.K. Bekuzarov, V.V. Evdoshenko, V.V. Fedenko, A.I. Malykhina, A.V. Struve

30 **Clinical and immunological effects of the original and biosimilar rituximab in patients with rheumatoid arthritis**

A.S. Avdeeva, M.V.Cherkasova, D.A. Kusevich, V.V. Rybakov, E.L. Nasonov

NEW DRUGS

37 **Sarilumab, a new interleukin-6 receptor blocker: pharmacological properties, clinical efficacy, and safety in patients with rheumatoid arthritis**

P.I. Novikov, S.V. Moiseev

DRUG INTERACTION

43 **Cytochrome P450-mediated interactions of monoclonal antibodies and small-molecules drugs**

L.I. Emelianova, A.S. Kolbin

LECTURE

50 **Biosimilars in the treatment of rheumatic diseases: pro et contra**

I.O. Smitienko, P.I. Novikov

DRUG SAFETY

56 **Drug-induced thrombocytopenia**

O.D. Ostroumova, E.V. Kravchenko, A.I. Kochetkov

REVIEW

65 **Upper respiratory tract involvement in patients with ANCA-associated vasculitis**

I.G. Smirnova, N.M. Bulanov, P.I. Novikov, S.V. Moiseev

76 **Diagnosis and treatment of ANCA-associated interstitial lung disease**

L.A. Akulkina, M.Yu. Brovko, V.I. Sholomova, A.Sh. Yanakayeva, N.M. Bulanov, P.I. Novikov, S.V. Moiseev

PHARMACOECONOMICS

83 **Economic analysis of enzyme replacement therapy for Fabry disease**

M.V. Zhuravleva, T.V. Khimich, Yu.V. Gagarina, V.A. Kotrovskiy

e-mail: avt420034@yahoo.com

www.clinpharm-journal.ru

actual4_Layout 1 19.11.19 13:35 Page 4

Управление антимикробной терапией: зарубежный опыт и перспективы внедрения в российских стационарах

Ю.А. Белькова[1], С.А. Рачина[2], Р.С. Козлов[1], Е.А. Рощина[2], И.А. Шевчик[1], Д.С. Заболотная[2]

[1]ФГБОУ ВО "Смоленский государственный медицинский университет" Минздрава РФ, Смоленск, [2]ФГАОУ ВПО "Российский университет дружбы народов", Москва

Для корреспонденции: Ю.А. Белькова. Смоленский государственный медицинский университет. Смоленск, 214019, ул. Крупской, 28. yuliya.belkova@antibiotic.ru.

Для цитирования: Белькова Ю.А., Рачина С.А., Козлов Р.С. и др. Управление антимикробной терапией: зарубежный опыт и перспективы внедрения в российских стационарах. Клин фармакол тер 2019;28(4):4-9. DOI 10.32756/0869-5490-2019-4-4-9.

Активность антимикробных препаратов является ценным, но ограниченным ресурсом. Программа управления антимикробной терапией (*antimicrobial stewardship*) представляет собой совокупность продолжительных по времени многоплановых вмешательств по улучшению практики назначения антимикробных препаратов. В статье представлен зарубежный опыт внедрения подобных программ в США, Франции и Великобритании, изложены особенности отечественной программы "Стратегия контроля антимикробной терапии" (СКАТ), оценены результаты ее использования в клинической практике и перспективы дальнейшего внедрения в стационарах Российской Федерации.

Ключевые слова. *Антимикробная терапия, Стратегия контроля антимикробной терапии, СКАТ.*

Вклад антимикробных препаратов (АМП) в процесс оказания медицинской помощи невозможно переоценить. В то же время, широкое применение препаратов данной группы привело к росту устойчивости к ним микроорганизмов, что стало причиной значимого снижения эффективности терапии, повышения летальности, удлинения продолжительности госпитализации, а также возрастания потребности в использовании менее безопасных и более затратных альтернатив [1]. Так, в США летальность от инфекций, вызванных метициллинорезистентными штаммами *Staphylococcus aureus* (MRSA), уже превышает таковую от ВИЧ-инфекции, болезни Паркинсона, эмфиземы и убийств вместе взятых [2]. При этом, согласно прогнозам, в мировом масштабе к 2050 г. ежегодная смертность, ассоциированная с инфекциями, вызванными лекарственно устойчивыми штаммами микроорганизмов, может достичь 10 млн случаев [3] с возрастанием сопутствующих затрат системы здравоохранения до 1 триллиона долларов США [4].

Потеря эффективности АМП рассматривается как угроза национальной безопасности, тогда как разработка новых лекарственных средств уже не успевает компенсировать потребности системы здравоохранения [5]. Отсутствие альтернатив в лечении инфекций, вызванных поли- и панрезистентными возбудителями, представляет серьезную проблему не только в США [6], но и в нашей стране в связи с устойчивым ростом распространенности в российских стационарах полирезистентных микроорганизмов, в первую очередь энтеробактерий, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС), устойчивых к карбапенемам штаммов *Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumanii* и MRSA [7-10].

Так, уже к 2012 г. каждая 8-я нозокомиальная инфекция в российских стационарах была вызвана экстремально резистентными грамотрицательными бактериями [11]. По данным многоцентрового российского исследования МАРАФОН, охватывающего 49 стационаров 26 городов РФ, доля продуцентов БЛРС среди нозокомиальных штаммов энтеробактерий к 2015-2016 гг. составила 67,8% в сочетании с высокими уровнями

actual4_Layout 1 19.11.19 13:35 Page 5

устойчивости к традиционно используемым в терапии вызванных ими инфекций не-бета-лактамных АМП, таким как аминогликозиды (до 61,1%) и фторхинолоны (69,5%). Несмотря на то, что карбапенемы сохраняют активность в отношении большинства (89,5-90,0%) нозокомиальных штаммов энтеробактерий, тревожной тенденцией является увеличение доли изолятов, резистентных к препаратам данной группы, в том числе, в силу продукции карбапенемаз (14,4%) [7]. Распространение устойчивости к карбапенемам было отмечено и среди нозокомиальных изолятов *P. aeruginosa* (67,5% для имипенема и 55,5% для меропенема) [8] и *A. baumannii* (77,4% и 77,1%, соответственно) [9]. Более подробно результаты исследования представлены на онлайн платформе анализа данных резистентности к антимикробным препаратам в России – AMRmap (http://AMRmap.ru).

Возникновение резистентности связывают с селективным давлением, оказываемым АМП на микробную популяцию [12]. При этом зоной повышенного риска являются лечебно-профилактические учреждения (ЛПУ) стационарного типа, где больные в тяжелом состоянии аккумулируются и пребывают на ограниченной площади в контакте друг с другом и медицинским персоналом и подвергаются инвазивным манипуляциям, что способствует колонизации и инфицированию патогенными микроорганизмами изначально не инфицированных лиц.

Ситуация усугубляется не всегда рациональной системной антимикробной терапией (АМТ), на долю которой, по данным литературных источников, приходится до 50% всех назначений препаратов указанной группы [13-15]. В частности, по данным российского сегмента исследования GLOBAL-PPS, в котором оценивалась практика применения АМП в 7 стационарах РФ в 2017 г., частота следования рекомендациям при назначении указанной категории препаратов в отдельных стационарах составляла менее 55%, длительность периоперационной антибиотикопрофилактики в абсолютном большинстве случаев, а в 2 стационарах – в 100% случаев, превышала 1 сутки. При этом, в структуре назначений лидировали цефалоспорины III поколения, в том числе с профилактическими целями [16].

Стабильный рост устойчивости микроорганизмов к антибиотикам на фоне отсутствия перспектив появления в ближайшем будущем принципиально новых препаратов подчеркивает настоятельную необходимость рационального использования указанной группы лекарственных средств, особенно в условиях стационара.

Концепция управления антимикробной терапией: основные положения и мировой опыт внедрения

Понятие об управлении, или контроле АМТ (*antimicrobial stewardship*), было введено в 1996 г. сотрудниками Медицинской школы Университета Эмори (США) Джоном Макгоуэном и Дейлом Гердингом, которые предложили проведение крупномасштабных контролируемых исследований по регулированию применения антимикробных средств с использованием комплексных эпидемиологических методов, молекулярного типирования и выявления механизмов резистентности возбудителей для определения наилучших способов профилактики и контроля лекарственной устойчивости и обеспечения оптимальных подходов к АМТ. При этом оценка долгосрочного влияния выбора АМП, дозировки и продолжительности лечения на развитие резистентности должна быть неотъемлемой частью каждого назначения [17].

В 1997 г. Американское общество инфекционных болезней (Infectious Diseases Society of America, IDSA) и Американское общество эпидемиологии здравоохранения (Society for Healthcare Epidemiology of America, SHEA) опубликовали рекомендации по профилактике антимикробной резистентности [18], за которыми спустя 10 лет последовали рекомендации по разработке программ управления АМТ [19]. К настоящему моменту подобные руководства присутствуют в арсенале систем здравоохранения большинства стран мира.

Управление АМТ представляет собой совокупность продолжительных по времени многоплановых вмешательств по улучшению практики назначения АМП с целью повысить клиническую и экономическую эффективность, а также безопасность лечения. В понятие оптимальной фармакотерапии входит выбор наиболее подходящего в конкретной клинической ситуации препарата, режима его дозирования, пути введения и длительности лечения. В зависимости от диагноза, состояния пациента и свойств препарата может рассматриваться необходимость использования комбинированной, ступенчатой и/или деэскалационной терапии. При этом основной целью большинства программ управления АМТ является обеспечение эффективного лечения пациентов с инфекционными заболеваниями с минимизацией нежелательных последствий применения АМП [19-21].

Вмешательства по управлению АМТ проводятся как до, так и в процессе лечения и включают образовательные меры, разработку и внедрение стандартов/клинических рекомендаций/алгоритмов ведения пациентов, ограничение возможности назначения отдельных категорий АМП и их ротацию, а также контроль качества фармакотерапии в процессе ее проведения, раннюю отмену, использование деэскалационной и ступенчатой терапии.

Оптимальным считается комплексный мультидисциплинарный подход с продуманным и согласованным внедрением различных компонентов программы управления АМТ в клиническую практику с учетом потребностей конкретного ЛПУ. Для максимальной адаптации программы к локальным условиям ее разработке должны предшествовать фармакоэпидемиологические исследования по выявлению основных проблем АМТ в пределах стационара с целью найти пути их оптимального решения. Поскольку результаты практической реализации программы не всегда соответствуют ожи-

actual4_Layout 1 19.11.19 13:35 Page 6

даемым, необходим их промежуточный анализ с коррекцией видов и характера вмешательств при необходимости.

Систематический обзор и мета-анализ, включавший 221 исследование (58 рандомизированных и 163 нерандомизированных), проводившееся преимущественно в странах Северной Америки (n=96) и Европы (n=87), продемонстрировал положительное влияние мероприятий по управлению АМТ на соблюдение рекомендаций при назначении препаратов данной категории, а также сокращение длительности их использования и, вероятно, числа госпитализаций при отсутствии негативного влияния на летальность [22]. В то же время, по данным ряда других работ, внедрение программ управления АМТ сопровождалось отсутствием положительного эффекта или даже приводило к отрицательным последствиям [23-26], что обусловливает неоднозначное отношение к ним медицинской общественности.

Одной из причин затруднений в оценке эффективности программ управления АМТ является отсутствие универсальных и достоверных клинических и эпидемиологических критериев. В различных работах в качестве показателей эффективности используются изменение потребления АМП, затрат на фармакотерапию и лечение пациентов в целом, динамика клинических исходов и резистентности к целевым препаратам. Применимость вышеперечисленных показателей для оценки эффективности вмешательств остается дискутабельной, а широкий спектр не сопоставимых и не связанных между собой критериев не позволяет провести сравнительную оценку результатов различных исследований. Поскольку большинство программ значимо пролонгированы во времени, для развития как положительных, так и отрицательных эффектов в полном объеме требуются годы, а отсроченные последствия нередко остаются вне пределов исследования. Кроме того, в реальной клинической практике не представляется возможным оценить изолированный результат вмешательств в силу большого количества факторов, влияющих на него.

Несмотря на сопутствующие трудности, ряду стран удалось добиться успехов во внедрении программ управления АМТ. По данным выполненного в 2012 г. международного исследования, включавшего 665 стационаров в 67 странах мира, распространенность подобных программ не превышала 57%, однако в США данный показатель достигал 88%, во Франции – 81% и в Соединенном Королевстве – 77%, хотя, по мнению исследователей, приведенные доли могут быть завышенными в связи с целенаправленным отбором стационаров для участия в проекте [27]. Более детально опыт внедрения программ по управлению АМТ в данных странах рассмотрен ниже. Необходимо отметить, что использующиеся в разных странах и ЛПУ одной страны программы могут существенно различаться как по типу вмешательств, так и по подходам к их внедрению в клиническую практику.

США. Формально внедрение программ управления АМТ в США началось в 2007 г. с появлением соответствующих рекомендаций IDSA и SHEA [19], хотя попытки рационализации применения указанной группы лекарственных средств предпринимались и ранее. В 2009 г. Центрами по контролю и профилактике инфекционных заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) были выпущены первые образовательные программы, направленные на улучшение практики применения АМП в больницах неотложной помощи [28]. В 2013 г. необходимость улучшения использования данной категории препаратов была признана CDC одной из четырех ключевых стратегий, необходимых для решения проблемы лекарственной устойчивости в США [29], за этим в 2014 г. последовала рекомендация внедрить программы управления АМТ во всех стационарах страны [30].

В 2017 г. вступили в силу правила, утвержденные Объединенной комиссией в сфере здравоохранения США (Joint Commission), предписывающие наличие в каждом стационаре команды, включающей специалиста по инфекционному контролю, фармацевта и клинициста, для разработки и внедрения протоколов, ориентированных на надлежащее использование АМП [31].

Франция. Согласно приказу Министерства здравоохранения Франции, использование программ управления АМТ в стационарах является обязательным с 2002 г. В 2007 г. были законодательно регламентированы стандарты их внедрения [32,33]. ЛПУ Франции ежегодно отчитываются об уровне соответствия действующих в них программ рекомендованным критериям, включая наличие в стационаре специалиста по назначению АМП, локальных рекомендаций по их использованию в лечебных и профилактических целях, ограничительных мер и оценки практики назначения указанной категории препаратов, образовательных программ для персонала и др. С 2010 г. действует система штрафов (до 0,1% бюджета стационара) за сокрытие информации о соответствии указанным критериям от пациентов и общественности [34], что создает дополнительную мотивацию к внедрению и следованию мерам по рациональному использованию АМП.

В 2016 г. был одобрен национальный план по борьбе с антимикробной резистентностью, включающий повышение уровня осведомленности о проблеме среди населения и медицинских работников, профилактику инфекционных заболеваний и внедрение программ управления АМТ, исследования, инновации, мониторинг и надзор, а также межведомственное взаимодействие в данной сфере [35].

Великобритания. С начала XXI века правительство Соединенного Королевства уделяет особое внимание проблеме контроля частоты возникновения внутрибольничных инфекций. Сочетание добровольной и обязательной отчетности об этих инфекциях позволило Национальной службе здравоохранения определить масштабы проблемы, а затем разработать меры по улучшению результатов [36-38].

В 2003 г. Министерство здравоохранения выделило

actual4_Layout 1 19.11.19 13:35 Page 7

финансирование на трехлетнюю инициативу по обеспечению стационаров госпитальными фармацевтами с целью улучшить мониторинг и контроль использования АМП, а также снизить риск развития внутрибольничных инфекций [39]. Результатами инициативы стали пересмотр и обновление локальных рекомендаций по использованию данных препаратов, улучшение взаимодействия между микробиологами, фармацевтами и клиницистами и образовательные мероприятия для медицинских работников [40], позволившие рационализировать АМТ, сократить продолжительность пребывания пациентов в стационаре и улучшить клинические показатели, в том числе снизить частоту развития бактериемий, вызванных MRSA, на 57% и *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи на 41% [41-43].

В это же время в стационарах страны начали внедряться первые программы по управлению АМТ, изначально организованные по образцу таковых в США. С 2008 г. в Великобритании действует Закон об охране здоровья и социальном обеспечении, декларирующий необходимость обязательного наличия в стационарах действующих программ управления АМТ [45]. В 2011 г. выпущена локальная версия рекомендаций под названием “Start Smart – Then Focus”, обновленная в 2015 г. [44]. В большинстве стационаров организованы комитеты по разработке и внедрению указанных программ на локальном уровне, включающие специалистов по инфекционному контролю в сотрудничестве с фармацевтами, клиницистами и микробиологами [46].

Программа “Стратегия контроля антимикробной терапии” (СКАТ) и перспективы ее внедрения в стационарах РФ

Проблема распространения резистентности к АМП среди возбудителей инфекций в стационарах нашей страны и сопутствующих негативных последствий является крайне актуальной. Ситуация усугубляется нерациональным и бесконтрольным использованием данной категории препаратов как в здравоохранении, так и в сельском хозяйстве, погрешностями инфекционного контроля в стационарах, недостаточной доступностью средств диагностики для выявления возбудителя и определения его чувствительности к АМП, а также отсутствием межведомственного взаимодействия по мониторингу антимикробной резистентности и предупреждению ее распространения [47].

Все вышеуказанное диктует необходимость разработки и внедрения эффективных программ для сдерживания развития резистентности микроорганизмов, что нашло отражение в рамках программы СКАТ (Стратегия контроля антимикробной терапии), представляющей комплекс мероприятий по рационализации использования АМП в условиях стационара [10]. Программа СКАТ реализуется с 2011 г., в 2012 г. вышли первые российские клинические рекомендации [48], обновленные в 2018 г. [49].

Главными целями программы СКАТ являются оптимизация применения АМП и сдерживание антибиотикорезистентности в стационарах РФ, что достигается путем выполнения следующих задач [49]:

- профилактика распространения возбудителей нозокомиальных инфекций, резистентных к антибиотикам;
- рациональное применение АМП с лечебной и профилактической целью, повышение эффективности эмпирической антибактериальной терапии;
- оптимизация (снижение) расходов ЛПУ на антимикробные средства, пребывание пациента в стационаре, лечение нозокомиальных осложнений.

Внедрение программы СКАТ в клиническую практику проводится сотрудниками лечебного учреждения (главный врач, заместители главного врача, клинические фармакологи, эпидемиологи, микробиологи, специалисты отделений лечебного учреждения) и доступно в условиях ограниченных ресурсов. К настоящему моменту программа СКАТ реализована примерно в 60 стационарах из разных регионов РФ [49]. Доступные публикации результатов внедрения свидетельствуют об ее эффективности.

В июне 2013 г. программа СКАТ была внедрена в Национальном медико-хирургическом Центре им. Н.И. Пирогова. Основной предпосылкой данного события стал существенный рост резистентности нозокомиальных возбудителей, главным образом грамотрицательных бактерий. В публикациях В.Г. Гусарова и соавт. представлены результаты оценки эффективности ее реализации с помощью клинических и микробиологических показателей, предложенных в рамках самой программы. Использование протокола эмпирической АМТ в указанном многопрофильном стационаре позволило сократить потребление антибиотиков с 48,1 в 2012 г. до 40,6 DDD/100 пациенто-дней в 2014 г., а также затраты на закупку этой группы лекарственных препаратов на 4039126 руб. Положительным итогом внедрения программы стало сокращение средней длительности курса АМТ (с 15,7 до 12,6 дней), количества дней терапии на 1 больного (с 7,7 до 5,6 дней), длительности пребывания больных с инфекционными заболеваниями в отделениях реанимации и интенсивной терапии (с 11,4 до 9,5 дней) и уровня летальности от инфекций (с 13,6% до 10,0%) [50].

Внедрение программы привело также к изменению структуры госпитальных возбудителей, в том числе к достоверному снижению частоты выделения MRSA (с 16,2% до 10,4%), грамотрицательных микроорганизмов, продуцирующих БЛРС (с 61,8% до 57,5%) и устойчивых к карбапенемам (с 28,0% до 20,6%), а также позволило достичь снижения индекса лекарственной устойчивости для основных проблемных грамотрицательных возбудителей [51].

В другой публикации представлены промежуточные итоги внедрения программы СКАТ в работу службы реанимации и интенсивной терапии многопрофильного стационара г. Екатеринбурга. В результате использования программы за период с 2012 г. до 2016 г. было отмечено снижение общего потребления антибактери-

actual4_Layout 1 19.11.19 13:35 Page 8

альных препаратов почти в 2 раза (с 5938 до 3113 DDD/1000 койко-дней), преимущественно за счет карбапенемов, цефоперазона/сульбактама, ампициллина/сульбактама и аминогликозидов, а также затрат на закупку средств данной категории с 6669 до 2625 тыс. рублей при отсутствии негативного влияния на частоту возникновения нозокомиальных инфекций среди пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии. Было показано снижение частоты выявления *P. aeruginosa* (с 36,0% до 19,4%) в целом, а также доли карбапенеморезистентных штаммов *P. aeruginosa* (с 61,0% до 43,5%) и доли MRSA (с 63,4% до 4,5%) в структуре возбудителей нозокомиальных инфекций, тогда как доля продуцентов БЛРС среди энтеробактерий не претерпела существенных изменений (61,3% и 57,8%). Необходимо отметить отсутствие положительного влияния предпринятых мер на летальность, что, по мнению исследователей, может быть обусловлено более тяжелым контингентом пациентов, влиянием других факторов интенсивной терапии или состоянием инфекционного контроля [52].

К сожалению, информация о результатах использования программы СКАТ в стационарах России является крайне ограниченной. Оценка эффективности проведенных мероприятий в динамике с использованием универсальных критериев и создание системы отчетности позволит должным образом проанализировать имеющийся опыт для усовершенствования программы и оптимизировать подходы к ее внедрению в масштабах страны.

Заключение

Грамотно спланированная и реализованная стратегия управления АМТ является эффективным средством влияния на потребление АМП, способствует снижению селекции лекарственной устойчивости, повышению клинической и экономической эффективности, а также безопасности лечения пациентов в условиях как зарубежного, так и отечественного здравоохранения. Опыт внедрения подобной стратегии в нашей стране на примере программы СКАТ ограничивается единичными попытками, положительные результаты которых свидетельствуют о необходимости более широкого использования указанных мер в отечественной медицинской практике.

Эффективная программа управления АМТ нуждается в мультидисциплинарном подходе, продуманном и согласованном внедрении различных ее компонентов в клиническую практику с учетом потребностей ЛПУ, а также в проведении регулярного мониторинга результатов с коррекцией видов и характера вмешательств при необходимости. Основой успешной реализации программы в стационаре является сотрудничество и поддержка со стороны всех заинтересованных лиц: лечащих врачей, специалистов, отвечающих за разработку программы, и администрации ЛПУ.

Повсеместное внедрение в медицинскую практику информационных технологий, а также непрерывный мониторинг потребления АМП и уровней лекарственной устойчивости ключевых возбудителей инфекций, в том числе на локальном уровне, могут стать основой для создания новых более эффективных стратегий управления АМТ.

Конфликт интересов: нет.

1. Barenfanger J, Short MA, Groesch AA. Improved antimicrobial interventions have benefits. J Clin Microbiol 2001;39:2823–8.
2. Klevens R.M, Morrison M.A, Nadle J, et al. Invasive methicillin resistant Staphylococcus aureus infections in the United States. JAMA 2007;298:1763–71.
3. O'Neill J. Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. Rev Antimicrob Resist 2014;20:1–16.
4. Jonas OB, Irwin A, Berthe FCJ, et al. Drug-resistant infections: a threat to our economic future (Vol. 2): final report (English). HNP/Agriculture Global Antimicrobial Resistance Initiative. Washington, D.C.: World Bank Group. 2017. http://documents.worldbank.org/curated/en/323311493396993758/final-report.
5. World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance, 2014. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/ 10665/112642/1/ 9789241564748_eng.pdf ?ua=1.
6. CDC. New carbapenem-resistant Enterobacteriaceae warrant additional action by healthcare providers. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2013.
7. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Иванчик Н.В. и др. Антибиотикорезистентность, нозокомиальных штаммов *Enterobacterales* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН 2015-2016. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2019;21(2):147-59 [Sukhorukova MV, Edelstein MV, Ivanchik NV, et al. Antimicrobial resistance of nosocomial *Enterobacterales* isolates in Russia:results of multicenter epidemiological study MARATHON 2015–2016. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya 2019;21(2):147-59. (In Russ.)].
8. Эйдельштейн М.В., Шек Е.А., Сухорукова М.В. и др. Антибиотикорезистентность, продукция карбапенемаз и генотипы нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН 2015-2016. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2019;21(2): 160-70. [Edelstein MV, Shek EA, Sukhorukova MV, et al. Antimicrobial resistance, carbapenemase production and genotypes of nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study MARATHON 2015–2016. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya 2019;21(2):160-70 (In Russ.)].
9. Шек Е.А, Сухорукова М.В, Эйдельштейн М.В. и соавт. Антибиотикорезистентность, продукция карбапенемаз и генотипы нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp. в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН 2015-2016. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2019;21(2):171-80 [Shek EA, Edelstein MV, Sukhorukova MV, et al. Antimicrobial resistance, carbapenemase production, and genotypes of nosocomial *Acinetobacter* spp. isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study MARATHON 2015–2016. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya 2019;21(2):171-80 (In Russ.)].
10. Романов А.В., Дехнич А.В, Сухорукова М.В. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН 2013-2014. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2017;19(1):57-62 [Romanov AV, Dekhnich AV, Sukhorukova MV, et al. Antimicrobial resistance of nosocomial *Staphylococcus aureus* isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study MARATHON 2013-2014. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya 2017;19(1):57-62 (In Russ.)].
11. Skleenova E, Sukhorukova M, Timokhova A, et al. Sharp increase in carbapenem-non-susceptibility and carbapenemase production rates in nosocomial gram-negative bacteria in Russia over the last decade. Proceedings of 53rd ICAAC; 2013 Sep 10-13; Denver, USA. C2-1092.
12. Livermore DM. The zeitgeist of resistance. J Antimicrob Chemother 2007;60 Suppl 1:i59–61.
13. Lieberman JM. Appropriate antibiotic use and why it is important: the challenges of bacterial resistance. Pediatr Infect Dis J 2003;22:1143-51.
14. Паравина Е.В., Жестков А.В., Кулагин О.Л. Комплексный анализ и возможности оптимизации системной антимикробной терапии в многопрофильном стационаре. Известия Самарского научного центра Российской академии наук 2010;12(1):1865-70 [Paravina EV, Zhestkov AV, Kulagin OL. Complex analysis and opportunities of optimization of systemic antimicrobial therapy in multy-field hospital. Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossijskoj akademii nauk. 2010;12(1):1865-70 (In Russ.)].
15. Белькова Ю.А., Рачина С.А., Козлов Р.С. и др. Потребление и затраты на системные антимикробные препараты в многопрофильных стационарах Российской Федерации и Республики Беларусь: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2012;14(4):322-41 [Belkova YA, Rachina SA, Kozlov RS, et al. Systemic antimicrobials consumption and expenditures in multi-profile hospitals in Russian Federation and Republic of Belarus: the results of multicenter pharmacoepidemiological trial. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya2012;14(4):322-41 (In Russ.)].
16. Рачина С.А., Белькова Ю.А., Козлов Р.С. и др. Одномоментное многоцент-

actual4_Layout 1 19.11.19 13:35 Page 9

ровое исследование использования антимикробных препаратов в российских стационарах: результаты проекта GLOBAL-PPS 2017. Антибиотики и химиотерапия 2019;64(5-6):54-63 [Rachina SA, Belkova YA, Kozlov RS, et al. Point prevalence multicenter survey of antimicrobial utilization in Russian hospitals: the results of GLOBAL-PPS 2017. Antibiotiki i himioterapiya 2019;64(5-6): 54-63. (In Russ.)].
17. McGowan JE, Gerding DN. Does antibiotic restriction prevent resistance? New Horiz. 1996;4(3):370–6.
18. Shlaes DM, Gerding DN, John JF, et al. Guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. Infect Control Hosp Epidemiol 1997;18(4):275–91.
19. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. Clin Infect Dis 2007;44(2):159-77.
20. MacDougall C, Polk RE. Antimicrobial stewardship programs in health care systems. Clin Microbiol Rev 2005;18(4):638-56.
21. Society for Healthcare Epidemiology of America, Infectious Diseases Society of America, Pediatric Infectious Diseases Society. Policy statement on antimicrobial stewardship by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), and Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS). Infect Control Hosp Epidemiol 2012;33:322–27.
22. Davey P, Marwick CA, Scott CL, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. Cochrane Database Syst Rev 2017;2: CD003543.
23. Saizy-Callaert S, Causse R, Furhman C, et al. Impact of a multidisciplinary approach to the control of antibiotic prescription in a general hospital. J Hosp Infect 2003;53(3):177–82.
24. Cook PP, Catrou PG, Christie JD, et al. Reduction in broad-spectrum antimicrobial use associated with no improvement in hospital antibiogram. J Antimicrob Chemother 2004;53(5):853–9.
25. Martin C, Ofotokun I, Rapp R, et al. Results of an antimicrobial control program at a university hospital. Am J Health Syst Pharm 2005;62(7):732–8.
26. Mach R, Vlcek J, Prusova M, et al. Impact of a multidisciplinary approach on antibiotic consumption, cost, and microbial resistance in a Czech hospital Pharm World Sci 2007;29(5):565–72.
27. Howard P, Pulcini C, Levy Hara G, et al. First global survey of antimicrobial stewardship (AMS). Oral presentation O475. 23rd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Berlin, Germany, 27–30 April 2013; P1056.
28. Centers for Disease Control and Prevention. Get Smart: Know When Antibiotics Work. https://www.cdc.gov/antibiotic-use/healthcare/.
29. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013 Atlanta, GA: CDC; 2013.
30. Fridkin SK, Baggs J, Fagan R, et al. Vital signs: improving antibiotic use among hospitalized patients. MMWR 2014;63.
31. Joint Commission. New Antimicrobial Stewardship Standard. Joint Commission Perspectives, July 2016, Volume 36, Issue 7.
32. French Ministry of Health. 2011–2016 National antibiotic plan, English version, 2011. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/presentation_plan_2011_2016_ anglais_ 21122011.pdf.
33. High Health Authority (Haute autorite ´de sante). Antibiotic therapy and prevention of bacterial resistance in healthcare organisations — guidelines 2008 (update of the 2002 ministerial guidance, in English). http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/antibiotic_therapy_and_prevention_of_bacterial_resistance_-_guidelines.pdf.
34. Dumartin C, Rogues AM, Amadeo B, et al. Antibiotic stewardship programmes: legal framework and structure and process indicator in southwestern French hospitals, 2005–2008. J Hosp Infec 2011;77:123–28.
35. Interministerial Committee on Health. Interministerial roadmap for controlling antimicrobial resistance – 13 overarching interministerial measures 40 actions. 17 November 2016.
36. Department of Health. Getting ahead of the curve: a strategy for combating infectious diseases (including other aspects of health protection). 2002.
37. Department of Health. Winning ways: working together to reduce healthcare associated infection in England. 2003.
38. National Audit Office. Reducing healthcare associated infections in hospitals in England. 2009.
39. Department of Health. PL CMO (2003) 3: Hospital Pharmacy initiative for promoting prudent use of antibiotics in hospitals. 2003.
40. Wickens H.J, Jacklin A. Impact of the hospital pharmacy Initiative for promoting prudent use of antibiotics in hospitals in England. J Antimicrob Chemother 2006; 58:1230–7.
41. Weeks C, Jones G, Wylie S. Costs and health care benefits of an antimicrobial management programme. Hosp Pharm 2006;13:179–82.
42. Talpaert MJ, Rao GG, Cooper BS, et al. Impact of guidelines and enhanced antibiotic stewardship on reducing broad-spectrum antibiotic usage and its effect on incidence of *Clostridium difficile* infection. J Antimicrob Chemother 2011;66: 2168–74.
43. Thakkar K, Gilchrist M, Dickinson E, et al. A quality improvement programme to increase compliance with an anti-infective prescribing policy. J Antimicrob Chemother 2011;66:1916–20.
44. Antimicrobial stewardship: Start Smart–Then Focus. https://www.gov.uk/government/publications/antimicrobial-stewardship-start-smart-then-focus.
45. UK Department of Health. The Health and Social Care Act 2008. Code of practice on the prevention and control of infections and related guidance. http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20130107105354/http://dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digital assets/documents/digitalasset/dh_123923.pdf.
46. Howard P, Cooke J, Stockley J, et al. 2086 Start Smart then Focus—a survey of implementation in England. Federation of Infection Societies poster, November 2012.
47. Распоряжение правительства РФ от 25.09.2017 №2045-р "Об утверждении стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации".
48. Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России: Россиийские национальные рекомендации. Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда, С.В. Яковлева. М.: ООО Компания БОРГЕС, 2012, 92 с. [Strategy and tactics of antimicrobial agents usage in Russian hospitals: Russian national guidelines. Savelyev VS, Gelfand BR, Yakovlev SV, editors. Moscow: BORGES Company, 2012, 92 p. (In Russ.)].
49. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Россиийские клинические рекомендации. Под ред. С.В. Яковлева, Н.И. Брико, С.В. Сидоренко, Д.Н. Проценко. М.: Издательство "Перо", 2018, 156 с. [Programm SCAT (Control strategy of antimicrobial therapy) for inpatient medical aid: Russian clinical guidelines. Yakovlev SV, Briko NI, Sidorenko SV, Prozenko DN, editors. Moscow: Publishing house Pero, 2018, 156 p. (In Russ.)].
50. Гусаров В.Г., Нестерова Е.Е., Оприщенко И.В. и др. Клинические и фармакоэкономические результаты использования протокола эмпирической антимикробной терапии в многопрофильном стационаре. Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова 2015;10(4): 100-4. [Gusarov VG, Nesterova EE, Oprishhenko IV, et al. Clinical and pharmaco economic results of the use of the protocol empiric antimicrobial therapy in a multidisciplinary hospital. Vestnik nacionalnogo medico-hirurgicheskogo centra im. N.I. Pirogova 2015;10(4):100-4. (In Russ.)].
51. Гусаров В.Г, Нестерова Е.Е, Лашенкова Н.Н, и др. Изменение антибиотикорезистентности нозокомиальной микрофлоры: результаты внедрения стратегии контроля антимикробной терапии в многопрофильном стационаре. Эпидемиология и инфекционные болезни 2015;20(5):11–8. [Gusarov VG, Nesterova EE, Lashenkova NN, et al. Change of antibiotic-resistant nosocomial microflora: results of implementation of the strategy for control of antimicrobial treatment in multi speciality in-patient hospital. Epidemiologiya i infekcionnie bolezni 2015;20(5):11–8. (In Russ.)].
52. Руднов В.А, Колотова Г.Б, Багин В.А, и др. Роль управления антимикробной терапией в службе реанимации и интенсивной терапии многопрофильного стационара. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2018;20(2):132-40. [Rudnov VA, Kolotova GB, Bagin VA, et al. The role of antimicrobial therapy stewardship in intensive care service. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya 2018;20(2):132-40. (In Russ.)].

Antimicrobial stewardship: international practices and implementation prospects in the Russian hospitals

Y.A. Belkova[1], S.A. Rachina[2], R.S. Kozlov[1], E.A. Roshchina[2], I.A. Shevchik[1], D.S. Zabolotnaya[2]

[1]Smolensk State Medical University, Smolensk
[2]RUDN University, Moscow

Activity of antimicrobial agents is a precious, however limited, resource. Antimicrobial stewardship is a complex of ongoing multidisciplinary interventions to improve antimicrobial use among hospitalized patients. In this review, we present the international experience on antimicrobial stewardship programs in USA, France and UK and discuss the results of the Russian national program "Control strategy of antimicrobial therapy".

Keywords. *Antimicrobial therapy, antimicrobial stewardship, SCAT.*

Conflict on interest: none declared.

Correspondence to: Y.A. Belkova. Smolensk State Medical University. Krupskaya, 28, Smolensk, 214019, Russia. yuliya.belkova@antibiotic.ru.

To cite: Belkova YA, Rachina SA, Kozlov RS, et al. Antimicrobial stewardship: international practices and implementation prospects in the Russian hospitals. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2019;28(4):4-9. DOI 10.32756/0869-5490-2019-4-4-9.

view4_Layout 1 19.11.19 13:48 Page 10

Достаточно ли обоснованы цели, к которым мы стремимся?

И.А. Литовский, А.В. Гордиенко, А.В. Сотников

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

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

Для цитирования: Литовский И.А., Гордиенко А.В., Сотников А.В. Достаточно ли обоснованы цели, к которым мы стремимся? Клин фармакол тер 2019;28(4):10-23. DOI 10.32756/0869-5490-2019-4-10-23.

Среди многочисленных факторов риска формирования атеросклероза наиболее важную роль играют возрастные инволютивные изменения. С учетом данного обстоятельства в статье обсуждаются наиболее дискуссионные вопросы гиполипидемической терапии атеросклероза и ассоциированных с ним заболеваний.

Ключевые слова. *Атеросклероз, возрастные инволютивные изменения, апоптоз, гиполипидемическая терапия, статины.*

"Даже если все держатся одного мнения, все могут ошибаться". Бертран Рассел

Роль возрастных инволютивных изменений в патогенезе атеросклероза

Среди многочисленных причин смерти на Земле двумя главными на протяжении последних десятилетий остаются обусловленные атеросклерозом ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инсульт. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2012 году в мире умерли 55 843 142 человека, в том числе от инфекционных болезней – 12 821 070 и от неинфекционных – 37 878 046. От ИБС умерли 7 352 705 человек (около 12,8% всех случаев смерти в мире), от инсульта – 6 669 383 (около 10,8%) и от артериальной гипертонии – 1 140 304 [http://www.who.int/healthinfo/morttables]. В подавляющем большинстве случаев смерть от данных заболеваний отмечается в зрелом возрасте. В этом же возрасте люди чаще умирают и от онкологических заболеваний, а также сахарного диабета.

В прошлом выдвигался большой ряд гипотез о механизмах возникновения и прогрессирования атеросклероза, однако общепринятого представления по данному вопросу нет до настоящего времени. Наибольшее распространение получили инфильтрационная теория Н.Н. Аничкова и гипотеза R. Ross "ответа на эндотелиальное повреждение" [1,2]. Авторы инфильтрационной теории считали, что в основе возникновения атеросклероза лежит накопление холестерина (ХС) в сосудистой стенке, в то время как гипотеза "ответа на эндотелиальное повреждение" в качестве основной причины предполагала первичное нарушение защитных свойств эндотелия и выделение его медиаторов.

С учетом данных литературы и результатов собственных исследований нами предложена примерная схема патогенеза атеросклероза [3]. Суть ее заключается в том, что в норме у здорового человека обмен липопротеинов, в частности низкой плотности (ЛНП), не сопровождается их проникновением в субэндотелиальное пространство. Проникновение ЛНП под эндотелий возможно в результате их модификации и модификации эндотелия. Повреждать липопротеины и эндотелий могут различные биологические субстраты, включая многочисленные медиаторы воспаления и продукты апоптоза. Наличие множества причин модификации липопротеинов и эндотелиоцитов, вероятно, является главной причиной существования многочисленных гипотез патогенеза атеросклероза. Этим можно объяснить и тот факт, что липидные пятна и полоски можно обнаружить уже у грудных детей. Модификация ЛНП возможна и при увеличении продолжительности их циркуляции в крови, что может быть обусловлено увеличением вязкости клеточных мембран в

view4_Layout 1 19.11.19 13:48 Page 11

результате увеличения в них количества насыщенных жирных кислот. До 50-55 лет накопление ХС ЛНП в субэндотелии происходит медленно (доклиническая стадия атеросклероза). Стремительное увеличение содержания ЛНП в крови у мужчин отмечается в возрасте старше 55 лет [4], после чего могут регистрироваться клинические признаки ИБС, цереброваскулярной болезни и других заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом. Данный факт свидетельствует об особой роли возраста в патогенезе полигенного атеросклероза.

Чтобы понять и объяснить данный факт, следует учитывать, что в биологии различают два типа клеточной смерти: апоптоз и некроз. Считается, что выделение этих типов в чистом виде возможно лишь *in vitro*. В реальной же жизни в различных тканях может одновременно протекать и апоптоз, и некроз. Апоптоз – это процесс программируемой клеточной смерти, или регулируемой самоликвидации на клеточном уровне. Апоптоз существует на протяжении всей жизни человека. При этом ежедневно у здорового человека возникает от 50 до 70 миллиардов новых клеток, и такое же количество их гибнет за счет апоптоза. За год обновляется столько клеток, что их общая масса равна массе тела.

В отличие от апоптоза, при некрозе смерть клетки наступает в результате “насильственных” действий внешних патогенных факторов. Гибель клетки сопровождается необратимыми биохимическими и структурными изменениями. Этот вид гибели клеток генетически не контролируется. Важным отличием некроза от апоптоза является и тот факт, что некроз – это смерть группы клеток, прежде всего, вследствие их повреждения внешними по отношению к клеткам повреждающими агентами [5]. При этом некроз сопровождается воспалительной реакцией.

В 1961 г. L. Hayflick и P. Moorhead опубликовали данные о том, что при пересевах клеток фибробласты эмбриона человека способны делиться только ограниченное число раз (50±10). После этого их способность к пролиферации исчерпывается, и в таком неделящемся состоянии клетки способны находиться достаточно длительное время [6,7]. После появления работ L. Hayflick было установлено, что все клеточные культуры можно разделить на две группы: с ограниченным пролиферативным потенциалом (смертные, мортальные) и иммортальные (бессмертные). Последняя фаза жизни клеток в культуре была уподоблена клеточному старению, а сам феномен получил по имени автора название “предела Хейфлика”. Установлено, что с увеличением возраста донора число делений, которые были способны совершить клетки организма, существенно уменьшалось. Это позволило предположить существование гипотетического счетчика делений, ограничивающего общее их число [8].

Изучением механизма функционирования указанного счетчика деления клеток занималось множество специалистов из разных стран. К настоящему времени установлено, что роль “молекулярных часов” выполняют теломеры линейных хромосом эукариотических клеток. В 2009 г. за работы в области исследования механизмов старения клеток и защиты хромосом от деградации при помощи теломер и фермента теломеразы Элизабет Блэкберн, Джек Шостак и Кэрол Грейдер были награждены Нобелевской премией. Авторы установили, что концы линейных хромосом с 3'-конца ДНК заканчиваются повторяющимися последовательностями нуклеотидов, получившими название теломер, которые синтезируются специальным ферментом теломеразой. Теломераза – сложный рибонуклеопротеид, достраивающий в клетках эукариот теломерные концы хромосом, укорачивающиеся из-за недорепликации ДНК. Активность теломеразы не проявляется в соматических клетках и тканях человека. За редким исключением структура теломер у всех позвоночных одинаковая и оканчивается последовательностью (TTAGGG)n, повторенной в теломерах сотни и тысячи раз [9,10]. Основным предназначением теломерного повтора является защита хромосом от деградации и склеивания [11,12]. С каждым делением число нуклеотидных последовательностей теломера уменьшается (минимум на 30-50 пар при каждом делении) и, достигнув определенной критической точки, укороченные фрагменты теломер больше не препятствуют склеиванию хромосом. В результате склеивания хромосом происходит повреждение генетического материала и остановка клеточного деления, что приводит к естественной гибели клетки – апоптозу. Таким образом, длина теломер может служить мерой пролиферативного потенциала клеток [13]. Важно подчеркнуть, что по мере старения, с накоплением возрастных инволютивных изменений, стремительно растет и количество многочисленных модифицирующих факторов.

К настоящему времени нет общепринятого представления о механизмах старения. Имеются сторонники точки зрения, согласно которой старение является результатом функционирования “молекулярных часов”, сопряженных с процессом укорочения теломер. Другие авторы считают, что клеточное старение возможно при участии различных факторов окружающей среды. У каждой из двух версий есть весомые аргументы. В то же время возникает вопрос, а почему они должны противопоставляться друг другу? Наиболее логичным представляется объяснение, учитывающее роль обоих факторов. В таком случае становится понятно, что скорость угасания теломеразной активности определяет потенциально возможные сроки старения различных тканей, в том числе и общую, теоретически возможную, продолжительность жизни. Однако в реальной жизни на человека действует огромное количество факторов окружающей среды, которые, разумеется, вносят существенные изменения в эту изначально заложенную программу. Нет сомнений в том, что в течение жизни каждый человек или животное неоднократно сталкиваются с факторами, которые в определенной ситуации могут играть более важную и даже роковую роль в механизме смерти человека. Они способны радикально

view4_Layout 1 19.11.19 13:48 Page 12

сокращать потенциально возможную продолжительность жизни. Но при этом средняя продолжительность жизни популяции все же определяется степенью теломеразной активности, выступающей в роли “молекулярных часов”. Таким образом, сочетание генетически обусловленных и внешних факторов в конечном счете определяет индивидуальную продолжительность жизни человека и всех живых существ.

В первые 30-40 лет жизни, несмотря на наличие многочисленных, но преходящих по продолжительности действия факторов риска, атеросклероз прогрессирует достаточно медленно. Это может объясняться тем, что количество погибших в результате апоптоза клеток восполняется адекватным количеством вновь образованных. При этом количество модифицирующих факторов, прежде всего, свободных радикалов и продуктов свободнорадикального и перекисного окисления различных клеточных субстратов, в том числе липопротеинов, находится на минимальном уровне. Эстрогены, повышающие уровень ЛВП, прямо и/или опосредованно действуют как антиоксиданты и, таким образом, замедляют прогрессирование атеросклероза [3].

После 40-50 лет, на фоне угасания теломеразной активности, клетки во многих тканях переходят в качественно новое состояние – “предел Хейфлика”. Они достаточно продолжительное время сохраняют жизнеспособность и адекватную функциональную активность. Но абсолютное количество живых клеток прогрессивно уменьшается [3]. Апоптоз без адекватного восполнения погибших клеток сопровождается накоплением значительного количества активных форм кислорода (АФК) и других модифицирующих факторов. В активно регенерирующих тканях АФК эффективно нейтрализуются системой антиоксидантной защиты [14]. При прогрессивном же уменьшении количества живых клеток увеличение содержания прооксидантов в организме не уравновешивается адекватным ростом антиоксидантной активности. АФК и другие прооксиданты способствуют модификации всех типов липопротеинов и мембран эндотелиоцитов. С началом системных инволютивных изменений в организме активность прооксидантов неуклонно растет, а антиоксидантной защиты – неуклонно падает. Особенно ярко это изменения проявляются у женщин. С наступлением менопаузы, на фоне угасания активности и прекращения функционирования яичников, уровень эстрогенов в организме, а, следовательно, уровень ЛВП и степень антиоксидантной защиты снижаются до минимума. Обратно пропорционально степени снижения содержания эстрогенов в крови растет содержание прооксидантов и многочисленных других факторов, модифицирующих липопротеины и эндотелиоциты. Инволютивные изменения в различных тканях, в том числе и в яичниках, начинаются не одновременно, но в близкие временные отрезки. В практическом плане это означает, что по мере прогрессирования инволютивных изменений прооксидантная активность в крови и тканях начинает расти лавинообразно, в геометрической прогрессии. На этом фоне резервы антиоксидантной защитной системы очень быстро истощаются, после чего накопление в интиме аорты и артерий модифицированных ЛНП и прогрессирование атеросклероза приобретают стремительный характер. Модифицированные ЛНП после поглощения макрофагами и гладкомышечными клетками расщепляются лизосомальными ферментами этих клеток. Поскольку в организме человека отсутствуют ферментные системы, разрушающие гетероциклическую структуру холестерина, последний, после гибели макрофагов, накапливается в интиме артерий, сначала в виде липидных пятен и полосок, а, затем в виде фиброзных бляшек. С наступлением климакса течение атеросклероза у женщин так же, как и у мужчин приобретает неуклонно прогрессирующий характер. Поскольку эстрогены являются мощным фактором защиты организма, продолжительность жизни женщин примерно на 10,5-13,5 лет больше, чем у мужчин. За последнее время у женщин отмечено снижение смертности от сердечно-сосудистых болезней, за исключением женщин моложе 50 лет [3].

С учетом изложенного узловые этапы патогенеза полигенного атеросклероза кратко можно сформулировать следующим образом:

- Формированию липидных пятен, полосок и фиброзных бляшек способствует предшествующая модификация липопротеинов (прежде всего ЛНП) и эндотелиоцитов.
- Повреждать липопротеины и эндотелий могут самые различные биологические субстраты, включая многочисленные медиаторы воспаления и продукты апоптоза, поэтому формирование липидных пятен и полосок возможно уже у грудных младенцев.
- Главная же роль в формировании и прогрессировании атеросклероза принадлежит возрастным инволютивным изменениям, поскольку именно на этом этапе жизни накапливается максимальное количество субстратов, модифицирующих ЛНП и эндотелиоциты [3].

Общие принципы медикаментозной гиполипидемической терапии

При атеросклерозе холестерин, накапливающийся в стенках артерий, играет роль “мусора”, в связи с чем фармакологи и клиницисты постоянно ведут активный поиск немедикаментозных и медикаментозных способов снижения содержания холестерина в интиме. Опосредованно на обмен липидов в крови влияют самые различные группы препаратов (ингибиторы и блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, антагонисты кальция, антагонисты альдостероновых рецепторов, блокаторы β-адренорецепторов, гипогликемические препараты, диуретики и др.). Однако в данной статье обсуждаются только препараты, которые влияют преимущественно на метаболизм липидов и используются для лечения полигенных дислипидемий. К основным липидкорригирующим медикаментозным средствам относятся ингибиторы

view4_Layout 1 19.11.19 13:48 Page 13

ГМГ-КоА-редуктазы (статины), ингибитор кишечной абсорбции холестерина (эзетимиб), ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9), фибраты, препараты, содержащие ω-3 полиненасыщенные жирные кислоты. Рамки использования секвестрантов желчных кислот и никотиновой кислоты замедленного высвобождения значительно уже, к тому же они отсутствуют в Российской Федерации.

В конце 2013 г. были опубликованы рекомендации экспертов American College of Cardiology и American Heart Association по контролю холестерина крови (далее – ACC/AHA, 2013) [15]. В них предложено отказаться от достижения целевых значений ЛНП. В то же время отмечено, что повторные исследования липидного спектра необходимы, так как врачи должны учитывать целевые значения как важнейший показатель приверженности к лечению. В рекомендациях американских экспертов указано, что уровень доказательной базы нестатиновых гиполипидемических препаратов в настоящее время является низким (лишь IIb/C). Для каждой из 4 приведенных ниже групп пациентов предусмотрена определенная “интенсивность” терапии статинами, которая необходима для достижения относительного снижения уровня ХС ЛНП [15]:

• Пациентам с клиническими проявлениями атеросклероза рекомендована терапия статинами высокой интенсивности – розувастатин 20-40 мг/сут или аторвастатин 40-80 мг/сут – с целью снижения исходного уровня ХС ЛНП по крайней мере на 50%;

• Пациентам с повышением концентрации ХС ЛНП ≥190 мг/дл (≥5,0 ммоль/л), т.е. по существу больным с семейной гиперхолестеринемией, предпочтительно назначать терапию статинами высокой интенсивности с целью достижения снижения уровня ХС ЛНП по крайней мере на 50%.

• Пациентам в возрасте 40–75 лет с сахарным диабетом и уровнем ХС ЛНП в крови от 70 до 189 мг/дл (от 1,8 до 4,9 ммоль/л), у которых отсутствуют клинические проявления атеросклеротического поражения сосудов, рекомендована терапия статинами средней интенсивности, обеспечивающая снижение уровня ХС ЛНП на 30-50%.

• Пациентам без клинических проявлений атеросклероза и сахарного диабета 2 типа, у которых уровень ХС ЛНП составляет от 70 до 189 мг/дл (от 1,8 до 4,9 ммоль/л), а ожидаемый риск развития клинических проявлений заболевания в течение 10 лет – 7,5% и более, рекомендован умеренно интенсивный режим приема статинов с целью снижения концентрации ХС ЛНП на 30-50%.

Подсчет ожидаемого 10-летнего риска развития сердечно-сосудистого заболевания, связанного с атеросклерозом, проводится с помощью специального калькулятора, доступного online (http://my.americanheart.org/cvriskcalculator). При этом риск возникновения сердечно-сосудистого заболевания, связанного с атеросклерозом, ≥7,5% соответствует риску сердечно-сосудистой смертности в течение 10 лет ≥2,5%, рассчитанному по шкале SCORE. Обращает на себя вниманиие, что необходимость в терапии статинами с целью первичной профилактики у пациентов последней группы предполагает пожизненное применение этих препаратов у очень широкого круга лиц, начиная с 40 лет. В данной ситуации врачу и пациенту желательно иметь твердую уверенность в том, что при подобном режиме гиполипидемической терапии частота побочных эффектов не будет возрастать. При использовании статинов рекомендуется контролировать их возможное токсическое действие на поперечнополосатые мышцы и печень, а также развитие сахарного диабета.

Важным элементом рекомендаций последних лет можно считать выделение группы лиц, у которых в соответствии с имеющимися данными нет оснований для приема статинов. К ним относят следующих пациентов:

1) лица старше 75 лет, у которых отсутствуют клинические проявления сердечно-сосудистого заболевания, обусловленного атеросклерозом;

2) больные, находящиеся на лечении гемодиализом;

3) больные с сердечной недостаточностью II-IV функциональных классов по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) [15].

С учетом рекомендаций ACC/AHA (2013) в 2016 г. были сформулированы европейские, а в 2017 г. российские рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза [16,17]. Рекомендуемые российские целевые уровни ХС ЛНП, в зависимости от категории риска, несколько отличаются от европейских, но в целом являются сходными. Узловые моменты предлагаемой стратегии европейских и российских рекомендаций можно сформулировать следующим образом. При общем риске развития смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, рассчитанном с помощью индекса SCORE, <5% лечение может не потребоваться или его следует начать с изменения образа жизни и лишь при необходимости подключать лекарственную терапию. При высоком (от >5 до <10 %) и очень высоком общем риске (≥10%) изменение образа жизни можно сразу сочетать с медикаментозной терапией.

Следует отметить, что обсуждая параметры снижения уровня липопротеинов, мы до настоящего времени не имеем убедительного обоснования возможности безопасного снижения уровня ЛНП в крови до какой-то определенной величины.

По мнению большинства российских экспертов, практикующим врачам достигать целевых уровней ХС ЛНП следует, используя статины в дозах, предлагаемых в американских рекомендациях. В таком случае лечение статинами в адекватных дозировках, в первую очередь оригинальными аторвастатином и розувастатином, позволит бо̀льшему количеству пациентов достичь целевых уровней ХС ЛНП. Необходимо учитывать, что каждое гиполипидемическое средство имеет свой предел степени снижения уровня ХС ЛНП. В связи с тем, что терапия статинами может оказаться недостаточной,

view4_Layout 1 19.11.19 13:48 Page 14

ТАБЛИЦА 1. Классификация гиполипидемической терапии с учетом необходимой интенсивности снижения уровня ХС ЛПНП [15,18]

Низкая интенсивность ↓ХС ЛНП на <30%	Умеренная интенсивность ↓ХС ЛНП на 30–49%	Высокая интенсивность ↓ХС ЛНП на 50–60%	Очень высокая интенсивность ↓ХС ЛНП на >60%
Симвастатин 10 мг Правастатин 10–20 мг Ловастатин 10–20 мг Флувастатин 40 мг Питавастатин 1 мг	Аторвастатин 10–20 мг Розувастатин 5–10 мг Симвастатин 20–40 мг Правастатин 40-80 мг Ловастатин 40 мг Флувастатин XL 80 мг Питавастатин 2–4 мг	Аторвастатин 40–80 мг Розувастатин 20–40 мг	-
Эзетимиб 10 мг	*Эзетимиб 10 мг в сочетании со статинами:* Симвастатин 10 мг Правастатин 20 мг Ловастатин 20 мг Флувастатин 40 мг Питавастатин 1 мг	*Эзетимиб 10 мг в сочетании со статинами:* Симвастатин 20–40 мг Правастатин 40 мг Ловастатин 40 мг Флувастатин 80 мг Питавастатин 2–4 мг Аторвастатин 10–20 мг Розувастатин 5–10 мг	*Эзетимиб 10 мг в сочетании со статинами:* Аторвастатин 40–80 мг Розувастатин 20–40 мг

необходимо помнить о возможности комбинированной лекарственной терапии (табл. 1) [15,18].

В 2018 г. Научной сессией АНА предложены новые рекомендации по коррекции уровня холестерина [19]. Структура новых рекомендаций в целом соответствует предложенным в 2013 г., однако ряд базовых положений документа существенно пересмотрен и детализирован:

1. Подчеркивается, что в основе профилактики возникновения заболеваний, обусловленных атеросклерозом, лежит соблюдение здорового образа жизни. Приверженность к здоровому образу жизни снижает риск сердечно-сосудистых осложнений независимо от возраста. Улучшение образа жизни лежит в основе первичной профилактики метаболического синдрома независимо от возраста.

2. Пациентам с клиническими проявлениями заболеваний, обусловленных атеросклерозом, показано снижение уровня ЛНП с помощью интенсивной терапии статинами (аторвастатин 40-80 мг или розувастатин 20-40 мг). Чем ниже уровень ЛНП, тем ниже риск сердечно-сосудистых осложнений. Необходимо назначать максимальные переносимые дозы статинов с целью снижения содержания ЛНП по крайней мере на 50%.

3. У пациентов с заболеваниями, обусловленными атеросклерозом, и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, уровень ЛНП на фоне терапии должен составлять менее 1,8 ммоль/л (70 мг/дл); если достичь этого целевого показателя не удается, целесообразно добавление к статинам иных гиполипидемических препаратов. К категории пациентов с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений относятся лица с повторными ишемическими событиями в анамнезе или с сочетанием одного события и нескольких дополнительных факторов риска. На первом этапе к статину в максимальной переносимой дозе добавляют эзетемиб. Если уровень ЛНП остается выше 1,8 ммоль/л, следует добавить к терапии ингибиторы PCSK9. Важно отметить, что безопасность долгосрочного приема этих препаратов (более 3 лет) не известна, а экономическая эффективность их применения довольно низкая.

4. Пациентам с высокой первичной гиперхолестеринемией (ЛНП >4,9 ммоль/л [>190 мг/дл]) показано назначение интенсивной терапии статинами без предварительной оценки десятилетнего риска сердечно-сосудистых осложнений. Если уровень ЛНП не удастся снизить менее 2,6 ммоль/л (100 мг/дл), к терапии следует добавить эзетимиб. Если у пациентов с сопутствующими множественными факторами риска ишемических осложнений не удастся достичь указанных выше целевых значений ЛНП, целесообразно добавить к терапии ингибиторы PCSK9.

5. Пациентам в возрасте 40-75 лет с сахарным диабетом и уровнем ЛНП более 1,8 ммоль/л показано назначение умеренно интенсивной терапии статинами без предварительной оценки десятилетнего риска сердечно-сосудистых осложнений. Пациентам с сахарным диабетом, относящимся к группе высокого риска, особенно в возрасте 50-75 лет с множественными факторами риска, целесообразно назначать интенсивную терапию статинами с целью снижения уровня ЛНП на 50% и более.

6. Для определения показаний к назначению статинов с целью первичной профилактики заболеваний, обусловленных атеросклерозом, показана оценка риска и обсуждение факторов риска с пациентом (курение, артериальная гипертония, уровни ЛНП и гликированного гемоглобина, а также расчетный десятилетний риск сердечно-сосудистых осложнений и факторы, усугубляющие влияние факторов риска). Необходимо обсудить преимущества здорового образа жизни и приема статинов, а также потенциальные побочные эффекты, риск взаимодействия с другими препаратами и стоимость терапии. Решение о назначении статинов следует принимать совместно с подробно информированным пациентом.

7. Взрослым пациентам в возрасте 40-75 лет без сахарного диабета с уровнем ЛНП более 1,8 ммоль/л и расчетным риском сердечно-сосудистых осложнений

view4_Layout 1 19.11.19 13:48 Page 15

≥7,5% в течение 10 лет следует назначить терапию статинам средней интенсивности. Наличие дополнительных факторов, усугубляющих негативное влияние факторов риска, также служит аргументом в пользу терапии статинами. Если риск сердечно-сосудистых осложнений не ясен, для уточнения показаний к терапии статинами целесообразно оценивать индекс кальциноза коронарных артерий по данным компьютерной томографии. Если терапия статинами показана, необходимо снижать уровень ЛНП по крайней мере на 30%, а у пациентов с риском сердечно-сосудистых осложнений за последующие 10 лет >20% – по крайней мере на 50%.

8. К дополнительным факторам, усугубляющим негативное влияние основных факторов риска, относятся семейный анамнез раннего развития заболеваний, обусловленных атеросклерозом, постоянно повышенный уровень ЛНП более 4,1 ммоль/л, метаболический синдром, хроническая болезнь почек, преэклампсия или ранняя менопауза (ранее 40 лет), хронические воспалительные заболевания (например, ревматоидный артрит, псориаз, хроническая ВИЧ-инфекция), принадлежность к некоторым этническим группам (например, Южная Азия), уровни триглицеридов более 1,97 ммоль/л, аполипопротеина В >130 мг/дл, высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) >2 мг/л, лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) <0,9 и уровень липопротеина (а) ≥50 мг/дл (≥125 нмоль/л). Наличие этих состояний может указывать на целесообразность назначения статинов пациентам с промежуточным значением риска сердечно-сосудистых осложнений за последующие 10 лет (5-7,5%).

9. У пациентов в возрасте 40-75 лет без сахарного диабета с уровнем ЛНП 1,8-4,8 ммоль/л и десятилетним риском сердечно-сосудистых осложнений ≥7,5-19,9% для принятия решения о назначении статинов может быть целесообразным определение индекса кальциноза коронарных артерий. Если кальций в коронарных артериях не определяется, можно не назначать или отложить терапию статинами (за исключением курильщиков и пациентов с отягощенным семейным анамнезом). Если индекс кальциноза составляет 1-99, назначение статинов скорее целесообразно, особенно у лиц старше 55 лет, а при индексе ≥100 следует назначать статины.

10. Через 4-12 недель после назначения статинов или изменения их дозы следует повторно определить уровень ЛНП с целью оценки приверженности к лечению и степени снижения ЛНП. В дальнейшем ЛНП следует определять каждые 3-12 месяцев.

В августе 2019 г. на конгрессе Европейского общества кардиологов в Париже обсуждены и предложены новые клинические рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Ключевая стратегия этих рекомендаций – чем более низких значений ЛНП удастся добиться, тем лучше [20]. У пациентов с острым коронарным синдромом, у которых несмотря на прием максимальных переносимых доз статина и эзетимиба через 4-6 недель не удается достичь целевых значений ХС ЛНП, следует рассмотреть раннее назначение ингибитора PCSK9 (если возможно, во время госпитализации).

В новом руководстве с целью вторичной профилактики рекомендуется целевой уровень ХС ЛНП <1,4 ммоль/л. Пациентам, перенесшим второе сердечно-сосудистое событие в течение 2 лет, предлагается еще более жесткий контроль уровня ХС ЛПН – менее 1,0 ммоль/л. Для достижения целевых значений рекомендуется назначать статины в высоких дозах, к которым можно добавить эзетимиб и ингибиторы PCSK9. Важным изменением в руководстве стал отказ от разницы в подходах к проведению первичной и вторичной профилактики. Теперь рекомендации по лечению не зависят от анамнеза пациента, а зависят только от уровня его риска. В случае первичной профилактики пациентам с очень высоким сердечно-сосудистым риском рекомендуется целевой уровень ХС ЛНП <1,4 ммоль/л, высоким – <1,8 ммоль/л, умеренным – <2,6 ммоль/л, низким – <3,0 ммоль/л.

Пациентам в возрасте до 75 лет лечение дислипидемии статинами для первичной профилактики рекомендуется в зависимости от степени риска. Лицам старше 75 лет можно рассмотреть возможность назначения статинов для первичной профилактики при высоком и очень высоком риске.

Лечение статинами должно быть начато в низкой дозе, если имеются значительное нарушение функции почек и/или угроза лекарственного взаимодействия. Затем дозу постепенно увеличивают, пока не будут достигнуты целевые значения ХС ЛНП [20].

Несмотря на наличие нюансов, позволяющих отличать одни национальные подходы от других, во всех рекомендациях по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза имеются и принципиально совпадающие положения. Во-первых, во всех рекомендациях подчеркивается, что в основе профилактики возникновения заболеваний, обусловленных атеросклерозом, лежит соблюдение здорового образа жизни. Кроме того, при обсуждении медикаментозной терапии в американских, европейских и российских рекомендациях выделяются сходные группы пациентов:

- пациенты с клиническими проявлениями атеросклероза, нуждающиеся во вторичной профилактике осложнений, связанных с атеросклерозом;
- пациенты с семейной гиперхолестеринемией;
- пациенты с сахарным диабетом и ЛНП более 1,8 ммоль/л без клинических проявлений атеросклероза;
- пациенты без клинических проявлений атеросклероза, у которых имеются дислипидемия и средний (в американских) или высокий (в европейских и российских рекомендациях) риск сердечно-сосудистых осложнений.

Для медикаментозной коррекции указанных патологических состояний предлагается использование нескольких классов медикаментозных препаратов,

view4_Layout 1 19.11.19 13:48 Page 16

замедляющих различными способами прогрессирование атеросклероза. В настоящее время снизить концентрацию ХС ЛНП в крови наиболее эффективно, безопасно и с относительно небольшими финансовыми затратами можно с помощью статинов, подавляющих синтез холестерина в организме. Ингибиторы кишечной абсорбции холестерина, затрудняя всасывание в кишечнике пищевого и билиарного холестерина, поступающего с пищей и из желчи, потенцируют действие статинов. Максимального же снижения уровня ХС ЛНП удается достичь путем добавления к предыдущим двум препаратам еще одного – ингибитора PCSK9, увеличивающего число активных рецепторов к ЛНП на поверхности гепатоцитов, что способствует усилению захвата гепатоцитами ХС ЛНП из кровотока и снижению его содержания в плазме крови.

Принципиально важным и универсальным условием, обозначенным во всех рекомендациях, для всех групп пациентов является требование пожизненного приема гиполипидемических препаратов. В качестве обоснования данного требования используются результаты огромного количества исследований, продемонстрировавших “безопасность” и эффективность основных гиполипидемических средств. В большом числе исследований показано, что прекращение приема статинов неблагоприятно влияет на прогноз. В крупном британском популяционном исследовании прекращение приема статинов в остром периоде инфаркта миокарда (ИМ) ассоциировалось с почти двукратным повышением смертности в течение ближайшего года [21]. В исследовании PRISM у больных с острым коронарным синдромом, у которых по разным причинам статины были отменены во время госпитализации, общая смертность и риск нефатального ИМ оказались почти в 3 раза выше, чем у пациентов, продолжавших прием статинов [22]. В ретроспективном исследовании у больных, прекративших прием статинов по разным причинам в первые сутки госпитализации, суммарный риск смерти, обратимой остановки кровообращения и кардиогенного шока во время госпитализации был почти в 2 раза выше, чем у больных, которые продолжали лечение этими препаратами [23].

Когда алгоритмы гиполипидемической терапии сходным образом формулируются авторитетными экспертами из множества стран и разных континентов, они воспринимаются не как рекомендация, а как указание поступать таким образом, а никак иначе. Однако при более широком знакомстве с литературой возникают вопросы, ответы на которые в рекомендациях формально имеются, однако обоснованность их представляется сомнительной и тенденциозно подобранной. Можно согласиться с точкой зрения, что начинать медикаментозную терапию атеросклероза можно еще на доклинической стадии. Однако, вызывает сомнения утверждение о возможности безопасного, непрерывного приема гиполипидемических препаратов уже с 40 лет. Сомнения вызывают и целевые уровни ЛНП, к достижению которых мы должны стремиться.

Чтобы понять, насколько убедительными выглядят приведенные аргументы, обратимся к некоторым фактам. Средняя продолжительность жизни человека во всем мире различается довольно существенно. В нашей стране она равняется 73 годам, а во многих странах Европы составляет 80 и более лет. Если сопоставить рекомендуемый срок начала профилактической гиполипидемической терапии со средней продолжительностью жизни, становится понятно, что она теоретически должна проводиться в течение 30-40 и более лет. Уместно напомнить, что первая статья о снижении уровня общего ХС у пациентов, страдавших ИБС, на фоне применения первого статина – компактина была опубликована в 1980 г. [24]. К настоящему времени, срок, прошедший с момента публикации первой статьи, меньше рекомендуемой продолжительности приема статинов. С учетом того, что никто и никогда не проводил столь продолжительных исследований, нет оснований утверждать, что неопределенно длительный прием статинов для большинства людей является безопасным.

Возникает вопрос, а насколько обоснованной чисто теоретически выглядит данная рекомендация? Чтобы найти ответ на данный вопрос, следует учитывать, что у гиполипидемической терапии, как и у медали, имеется вторая сторона, которая по недоразумению или сознательно замалчивается. Рекомендация стремиться к достижению как можно более низких значений ЛНП могла бы считаться обоснованной, если бы холестерин в организме играл роль бесполезного или вредного балласта. Однако, в этой роли он начинает выступать преимущественно последние 10-15-20 лет жизни. Бóльшую же часть жизни он выполняет ряд важнейших физиологических функций в организме человека и животных:

Во-первых, ХС является обязательным структурным компонентом любых клеточных мембран, обеспечивая их важнейшие биофизические показатели, в том числе жесткость, стабильность в широком интервале температур, проницаемость, и создает условия для функционирования ассоциированных с мембраной ферментов. В клеточной мембране холестерин образует каркас, занимая свободное пространство между гидрофобными “хвостами” липидов (фосфолипидов и гликолипидов) и не позволяя им изгибаться. Мембраны с малым содержанием холестерина более гибкие, а с большим – более жесткие и хрупкие.

Во-вторых, из ХС в печени синтезируются желчные кислоты, которые необходимы для эмульгации пищевых жиров, активации панкреатической липазы и абсорбции расщепленных жиров в тонкой кишке.

В-третьих, ХС является предшественником стероидных гормонов коры надпочечников (кортизола и альдостерона), половых гормонов (эстрогенов и андрогенов), витамина D3.

Приведенные факты позволяют сделать вывод о том, что при продолжительном, выраженном снижении в организме содержания холестерина человек погибнет точно так же, как без кислорода, воды, еды, витаминов, микроэлементов и множества других незаменимых суб-

view4_Layout 1 19.11.19 13:48 Page 17

стратов.

Возвращаясь к проблеме атеросклероза можно предположить, что на фоне неопределенно продолжительной и агрессивной гиполипидемической терапии у лиц без клинических проявлений атеросклероза, но с высокой степенью риска сердечно-сосудистых осложнений можно выделить период, в течение которого риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний будет снижаться. Однако, поскольку холестерин является незаменимым биологическим субстратом, есть основания ожидать спустя годы после начала лечения наступления второго этапа, во время которого будет регистрироваться увеличение риска смерти от осложнений, связанных уже с самим процессом лечения. Подобной информации нет в официальных рекомендациях, но косвенные данные, свидетельствующие о возможности развитиях подобных событий, в литературе имеются.

К числу наиболее крупных и известных исследований по использованию статинов с целью первичной профилактики возникновения ИБС, цереброваскулярной болезни и смерти от связанных с ними осложнений, можно отнести ASCOT-LLA, в котором пациенты основной группы получали аторвастатин в дозе 10 мг [25], и JUPITER, в котором продемонстрирован профилактический эффект розувастатина в дозе 20 мг по сравнению с приемом плацебо [26]. Следует уточнить, что изучение эффектов аторвастатина и розувастатина в исследованиях ASCOT-LLA и JUPITER вместо запланированных 5 лет наблюдения было прекращено досрочно, спустя менее 3,5 лет, “ввиду явного преимущества исследуемых препаратов”. При повторном интракоронарном ультразвуковом исследовании у 64–78% пациентов, получавших розувастатин, действительно было отмечено уменьшение объема бляшек в коронарных артериях и увеличение диаметра пораженного сосуда [27]. Данный процесс сопровождался снижением относительного риска сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта, острого коронарного синдрома, реваскуляризации артерий) на 44% (рис. 1), что свидетельствует о высокой эффективности розувастатина в профилактике заболеваний и осложнений, обусловленных атеросклерозом [26].

Полученные результаты расценены как основание для более широкого применения максимальных переносимых доз статинов [28]. Данные мета-анализов показывают, что при снижении в крови концентрации ХС ЛНП на 30% с помощью статинов можно ожидать уменьшения объема атеромы на 3%, риска развития ИМ на 33%, мозгового инсульта на 29%, сердечно-сосудистых осложнений на 28%, общей смертности на 22% [29]. В связи с этим нам предлагается без дополнительных доказательств поверить, что если за несколько лет с испытуемыми не произошло ничего плохого, то дальше им тем более не будет хуже, поэтому можно рекомендовать на протяжении десятилетий непрерывно принимать статины с целью первичной профилактики

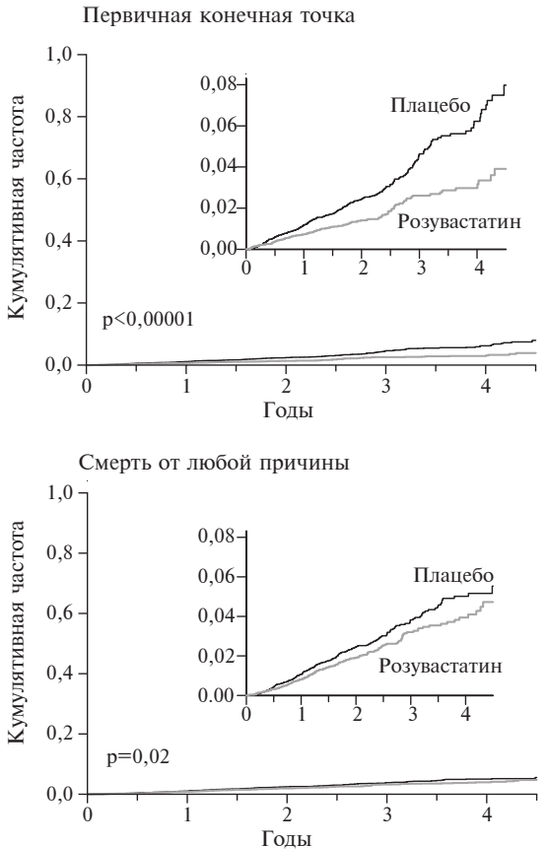

Рис. 1. Динамика частоты первичных конечных точек и смертности в исследовании JUPITER

формирования атеросклероза. Нет сомнений, что подобный подход обеспечит процветание и стабильный доход фармацевтическим фирмам, производящим различные гиполипидемические препараты. Однако для населения более важным является вопрос, как данное лечение повлияет на их здоровье и продолжительность жизни?

Несмотря на, казалось бы, успешное и демонстративное достижение первичных конечных точек, окончательные положительные результаты исследования JUPITER могут быть поставлены под сомнение в связи с регистрацией такого важного факта, как наличие тенденции к схождению кривых кумулятивной частоты общей смертности, выявленной незадолго до момента завершения исследования (рис. 1) [26]. При сравнении кривых общей смертности возникает сомнение, действительно ли исследование было прекращено в связи с “явным успехом лечения в основной группе”, а не потому, что если бы оно было продолжено, различия между эффектами статина и плацебо могли бы утратить достоверность? Учитывая данные соображения, de Lorgeril и соавт. (2010) заключили, что результаты исследования JUPITER не могут служить доказательством того, что статины, в частности розувастатин, могут использоваться с целью первичной профилактики

view4_Layout 1 19.11.19 13:48 Page 18

возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. Необходимы новые исследования для оценки воспроизводимости эффектов розувастатина, обнаруженных в рандомизированном клиническом исследовании JUPITER [30].

В литературе встречаются и более категоричные высказывания об отсутствии клинических доказательств пользы применения статинов с целью первичной профилактики возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом. Более того, высказываются предположения о том, что статины повышая риск кальцификации коронарных артерий и аорты, увеличивают сердечно-сосудистый риск у женщин, пациентов с сахарным диабетом и у людей молодого возраста [31].

Чтобы понять, насколько обоснованы подобные высказывания, попытаемся разобраться в механизме формирования рабдомиолиза и цитолиза гепатоцитов – основных побочных эффектов, которые установлены к настоящему времени при приеме статинов.

При обсуждении вопросов старения и связанного с ним патогенеза атеросклероза в жизни каждого человека можно условно выделить три периода.

Первый – это период внутриутробного развития и максимальной скорости роста в первые 15-20 лет жизни. При этом интенсивность роста, дифференцировки и структурного обновления всех органов и тканей существенно превышает интенсивность апоптоза и катаболических процессов.

Во втором периоде, который продолжается примерно до 40-50 лет, процессы роста и апоптоза находятся в относительном равновесии.

Третий период стартует с наступлением предела Хейфлика, который в разных органах и тканях начинается в разные сроки (условно – в возрасте 40-50-55 лет). При этом процессы апоптоза и катаболизма начинают существенно преобладать над процессами анаболизма и структурного обновления.

Поскольку холестерин является непременным структурным элементом всех клеточных мембран, нужно ли доказывать, что при снижении до определенного предела его содержания на фоне гиполипидемической терапии будет нарушаться стабильность клеточных мембран, в результате чего увеличится количество клеток, погибающих вследствие апоптоза и некроза? Наиболее часто выявляемый на фоне гиполипидемической терапии цитолиз гепатоцитов, поперечнополосатой и гладкой мускулатуры, вероятно, обусловлен тем, что в норме клеточные мембраны этих органов содержат высокое содержание холестерина и, потому, страдают в первую очередь. В то же время, при достаточно продолжительной гиполипидемической терапии, срок которой пока никому не известен, мы сможем наблюдать картину цитолиза в различных органах, что может существенно повлиять на прогноз заболевания.

В литературе часто встречаются высказывания о том, что прекращение приема статинов пациентами ведет к снижению эффективности гиполипидемической терапии. Данное решение пациентов объясняется разными причинами: низкой приверженностью к лечению, некритичной оценкой состояния собственного здоровья, финансовыми трудностями и др. При этом автоматически подразумевается, что если основной причиной смерти в мире являются заболевания, связанные с атеросклерозом, то снижение риска смерти от ассоциированных с ним заболеваний уже может и должно расцениваться как успех и большое достижение. Поэтому выявление редких побочных эффектов не должно служить препятствием к продолжению гиполипидемической терапии. С данной точкой зрения можно согласиться лишь в том случае, если снижение риска смерти от заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом, будет сопровождаться снижением общей смертности. Анализ же динамики кривых общей смертности в исследовании JUPITER (рис. 1) показывает, что, несмотря на снижение заболеваемости и смертности, связанных с атеросклерозом, спустя 3,5 года непрерывного приема розувастатина, начинает расти общая смертность, что может отражать смену положительного эффекта от приема статинов на негативный. При этом на фоне снижения риска смерти от ИБС, цереброваскулярной болезни можно ожидать увеличение риска смерти от побочных эффектов, обусловленных самим лечением. Есть основания полагать, что появление симптоматики, которую больной сознательно или интуитивно связывает уже с приемом гиполипидемических препаратов, играет важную роль в прекращении им приема препаратов.

Таким образом, продолжительная гиполипидемическая терапия, существенно замедляя прогрессирование атеросклероза, снижает риск смерти от связанных с ним заболеваний, но при этом может расти риск общей смертности, которая будет обусловлена уже самой гиполипидемической терапией. В конечном же счете можно ожидать снижения средней продолжительности жизни в популяции. Нет необходимости доказывать, что подобный исход не устроит ни врачей, ни пациентов.

Поиск путей медикаментозной терапии с целью первичной профилактики заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом, и их лечения

Приведенные данные демонстрируют лишь некоторые проблемы борьбы с атеросклерозом, а также недопустимость использования “простых” и примитивных решений. В обобщенном виде собственное отношение к данному вопросу можно сформулировать следующим образом. Если апоптоз является процессом программируемой гибели клеток, то возрастные инволютивные изменения и связанный ними атеросклероз являются самой распространенной причиной естественной, программируемой смерти человека. Это означает, что точно так же как нельзя отменить закон земного притяжения, невозможно победить и атеросклероз. В то же время можно поставить более скромную, но достижимую цель – замедлить скорость его прогрессирования, увеличив, таким образом, среднюю продолжительность

view4_Layout 1 19.11.19 13:48 Page 19

жизни. Считаем данную цель вполне достижимой, при этом полностью согласны с утверждением, что в основе профилактики возникновения заболеваний, обусловленных атеросклерозом, в первую очередь лежит соблюдение здорового образа жизни. Вспомогательную роль в решении главной задачи играют гиполипидемические препараты. С рядом предлагаемых в настоящее время рекомендаций можно согласиться, другие требуют более серьезной проверки и доработки. Третьи же, сформулированные на основе представлений о том, что холестерин – это наш враг, не просто ошибочны, но представляют опасность в глобальном масштабе. К подобным рекомендациям в полной мере относится высказывание Эвклида – "*То, что принято без доказательств, может быть отвергнуто без доказательств*". Приведенная фраза в первую очередь имеет отношение к рекомендации, предлагающей начинать профилактическую гиполипидемическую терапию лицам без клинических проявлений заболевания, связанного с атеросклерозом, уже в возрасте 40 лет и продолжать ее всю жизнь. Обоснованность данного утверждения не доказана ни теоретически, ни практически.

Наличие стенокардии или транзиторной ишемической атаки свидетельствует о той стадии атеросклероза, когда риск смерти от заболевания, связанного с атеросклерозом, существенно превышает риск смерти от осложнений, связанных с гиполипидемической терапией. В подобной ситуации использование статинов в высоких дозах, предлагаемых действующими рекомендациями [15,32-34], можно считать вполне обоснованным. Объединенной группой исследователей установлено, что использование статинов одинаково полезно как для мужчин, так и для женщин [33]. Логично, что в программу вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний также следует рутинно включать гиполипидемическую терапию статинами независимо от пола. Открытым остается вопрос, должна ли эта терапия быть пожизненной?

В исследование ASCOT-LLA, в котором изучалась эффективность первичной профилактики, включали мужчин и женщин в возрасте от 40 до 79 лет (10305 больных с уровнем общего холестерина ≤6,5 ммоль/л), не имевших в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний. Необходимо отметить, что, несмотря на большой диапазон возраста пациентов, большинство (63,6%) из них были старше 60 лет [25]. Соответственно, основные выводы о снижении риска всех коронарных событий на 29% на фоне приема аторвастатина были получены на категории пациентов в возрасте в среднем 63 года. Достигнутый результат в целом можно расценивать как убедительное доказательство преобладания пользы приема аторвастатина в течение 3,5 лет по сравнению с плацебо в данной возрастной группе.

Сходные данные были получены и в исследовании JUPITER, в которое были включены 17802 пациентов (мужчины в возрасте 50 лет и старше и женщины в возрасте 60 лет и старше, средний возраст – 66 лет). Как и в исследовании ASCOT-LLA, пациенты не страдали сердечно-сосудистыми заболеваниями. Уровень ХС ЛНП у них был менее 3,4 ммоль/л, триглицеридов – менее 5,7 ммоль/л, а уровень вч-СРБ – 2,0 мг/л и выше. На фоне приема розувастатина в дозе 20 мг/сут содержание ХС ЛНП снизилось в среднем на 50%, вч-СРБ – на 37% от исходного. При этом риск комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки снизился на 47%, ИМ – на 54%, инсульта – на 48%, смерти от любых причин – на 22% [26]. Таким образом, применение розувастатина в течение 3,5 лет по эффективности в профилактике возникновения первичных конечных точек существенно превосходило плацебо в той же возрастной группе.

Снижение риска сердечно-сосудистой и общей смертности на фоне приема статинов в течение 3,5 лет создает иллюзию безопасности их приема в широком возрастном диапазоне. Однако обращаем еще раз внимание на то, что основные выводы сделаны на основании результатов, полученных в выборке пациентов в возрасте в среднем 63-66 лет в течение относительно непродолжительного срока. Обсуждая стратегию лечения любого заболевания, считаем необходимым отметить, что если теоретические предпосылки не подтверждаются практическими результатами, следует автоматически сделать вывод об ошибочности теоретических обоснований. Поскольку исследования продолжительностью 20-30-40 лет еще никогда не проводились, доказательную базу действующих рекомендаций [15-17,19] следует признать недостаточной. Однако это не единственный аргумент.

Дополнительное подтверждение данному выводу можно найти при сопоставлении результатов исследований ASCOT-LLA, JUPITER и WOSCOPS, а также того факта, что после 54 лет содержание общего холестерина начинает быстро увеличиваться. К этому времени у многих людей без клинических проявлений атеросклероза уже имеются признаки поражения органов-мишеней [4]. В последующем в различные сроки возникают характерные клинические проявления атеросклероза, которые зависят от локализации бляшек в конкретных артериях.

Следует уточнить, что в исследовании WOSCOPS средний возраст пациентов составлял 55 лет [35], а в исследованиях ASCOT-LLA и JUPITER, подтвердивших эффективность аторвастатина и розувастатина в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом, и смерти от них, – около 65 лет [25,26]. С учетом изложенного, можно предположить, что гиполипидемическую терапию с целью первичной профилактики заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом, можно начинать в возрасте 55-65 лет.

В 2016 г. были опубликованы результаты обсервационного исследования, в котором изучались безопасность и эффективность снижения уровня ХС ЛНП на фоне применения статинов в отдаленные сроки (в течение 20 лет) у пациентов, принимавших участие в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контро-

view4_Layout 1 19.11.19 13:48 Page 20

лируемом исследовании WOSCOPS [36]. На фоне 5-летнего (4,9 года) приема правастатина в дозе 40 мг/сут у 6595 мужчин в возрасте от 45 до 64 лет (в среднем 55,2 года) без инфаркта миокарда в анамнезе и со средним уровнем общего холестерина 7,0 ммоль/л было отмечено снижение частоты развития нефатального ИМ и смерти от ИБС на 31% [35]. Частоту применения статинов, к сожалению, оценивали лишь в течение первых 5 лет после завершения исследования WOSCOPS. В течение указанного срока доля пациентов, принимавших статины, в группах правастатина и плацебо составила 38,7% и 35,2% соответственно [37]. Через 15 лет после завершения исследования WOSCOPS у мужчин, которые во время исследования в течение 5 лет принимали правастатин по 40 мг/сут, смертность была на 12% ниже, чем у мужчин, включенных в группу плацебо. С учетом приведенных данных высказывается предположение, что эффект терапии статинами может сохраняться и в отдаленные сроки наблюдения.

В целом, отдаленные результаты исследования WOSCOPS трактуются как очередное доказательство эффективности гиполипидемической терапии статинами. Однако обращает на себя внимание, что алгоритм использования правастатина в данном исследовании существенно отличается от предлагаемых современных схем. На основании анализа отдаленных результатов исследования WOSCOPS высказывается предположение, что эффект терапии статинами может сохраняться и в отдаленные сроки наблюдения. Автоматически это означает, что при непрерывном приеме препаратов данного класса, в конечном счете, разовьется негативный кумулятивный эффект. Чтобы понять, насколько данное предположение является обоснованным, следует попытаться дать ответ на вопрос, почему 2/3 пациентов прекратили прием статинов спустя 5 лет с момента начала исследования?

В рекомендациях ACC/AHA отсутствует требование достижения определенного целевого уровня ХС ЛНП [15]. В рекомендациях же ESC/EAS и российских рекомендациях предполагается достижение определенного целевого уровня ХС ЛНП [16,17]. Однако если достичь целевого уровня ХС ЛНП не удается, предлагается универсальная рекомендация – пациентам с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений следует стремиться к снижению уровня ХС ЛНП по крайней мере на 50%. Такого эффекта при монотерапии статинами можно добиться при применении высоких доз аторвастатина и розувастатина. Прием же правастатина в дозе 40 мг/сут относится к недостаточно интенсивным режимам медикаментозного лечения. В исследовании STELLAR было показано, что лечение розувастатином или аторвастатином в дозе 10 мг/сут приводит к снижению уровня ХС ЛНП в среднем на 46,8 и 36,8%, соответственно, симвастатином в дозе 20 мг/сут – на 35,0%, в то время как правастатин в дозе, которая использовалась в исследовании WOSCOPS (40 мг/сут), снижал концентрацию ХС ЛНП всего на 29,7% [38,39].

Таким образом, с одной стороны, имеются исследования, свидетельствующие о том, что прекращение непрерывной и интенсивной терапии статинами при заболевании, обусловленном атеросклерозом, неблагоприятно влияет на прогноз. С другой стороны, статины, принимаемые регулярно с целью первичной профилактики атеросклероза лишь в течение первых 5 лет и в умеренной дозе, в отдаленные сроки вызывают снижение смертности от ИМ даже при нерегулярном приеме препарата.

Возникает вопрос, насколько обоснованным является предложение проводить непрерывную агрессивную гиполипидемическую терапию при высокой и очень высокой степени риска?

В действующих рекомендациях предлагаемый целевой уровень ХС ЛНП для пациентов с очень высоким риском сердечно-сосудистых событий фактически соответствует уровню ЛНП у новорожденного. Известно также, что в современном мире у представителей племен, сохранивших первобытно-общинный образ жизни, не зафиксировано атеросклеротического повреждения артериальной стенки даже в возрасте 70–80 лет [40,41]. На протяжении всей жизни в популяции таких племен отмечается уровень ЛНП 50–75 мг/дл [42]. Пора зи - тельно, но уровень ЛНП у здоровых приматов соответствует уровню ЛНП у новорожденных детей и людей, живущих в условиях первобытно-общинных отношений. На основании приведенных данных высказываются предположения, что уровень ХС ЛНП 50–75 мг/дл является допустимым, но сегодня он все же не рассматривается в качестве нормы для здоровых взрослых людей. Важно отметить, что в исследовании REVERSAL прогрессирование атеросклеротической бляшки было остановлено при снижении уровня ХС ЛНП до 79 мг/дл [43]. При уровне ЛНП ≤67 мг/дл рост бляшки останавливается (0% прироста объема). Аналогичные данные получены в исследованиях ASAP и ARBITER [44,45]. Таким образом, был сформирован постулат, получивший очень широкое распространение, – “чем более низкого уровня ХС ЛНП плазмы удается достичь, тем ниже риск возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий” [46].

Самый низкий уровень ХС ЛНП был зафиксирован в исследовании ASTEROID: у 12% пациентов, получавших розувастатин в дозе 60 мг/сут – <40 мг/дл (!), а у 41% – 40–60 мг/дл. Такой уровень ХС ЛНП не приводил к ухудшению самочувствия пациентов или иным негативным проявлениям [47]. Самый крупный метаанализ по оценке влияния степени снижения ЛНП на риск развития сердечно-сосудистых событий был выполнен в 2010 году и включал в себя 26 контролируемых клинических исследований, в которых приняли участие 170 000 пациентов [48]. Средняя длительность наблюдения составила 5,1 года. Было установлено, что снижение уровня ХС ЛНП под действием статинов на 1 ммоль/л сопровождается снижением смертности от всех причин на 10%, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 20%, коронарных осложнений на 23% и

view4_Layout 1 19.11.19 13:48 Page 21

инсульта на 17%. Кроме того, было показано, что снижение уровня ХС ЛНП на 2-3 ммоль/л не приведет к пропорциональному 2-3-кратному снижению риска сердечно-сосудистых событий по сравнению с таковым при снижении уровня ХС ЛНП на 1 ммоль/л. При лечении статинами не было отмечено увеличения риска развития онкологических заболеваний, в том числе при снижении уровня ХС ЛНП на 2 ммоль/л и более. В целом, можно сделать вывод, что целевые уровня липопротеинов, указанные в современных рекомендациях, в краткосрочной перспективе могут считаться безопасными, допустимые же значения липопротеинов в отдаленном периоде пока неизвестны.

С учетом сформулированных представлений о роли возраста в патогенезе атеросклероза можно предположить, что низкий уровень ХС ЛНП у новорожденных может быть объяснен высоким темпом роста ребенка и связанным с этим уровнем анаболических процессов. Быстрое увеличение количества новых клеток сопровождается максимальной абсорбцией ими синтезированного холестерина. В таком случае низкий уровень ХС ЛНП в крови ребенка следует расценивать не как вариант нормы, приемлемый для взрослого человека, а как результат временного перераспределения холестерина между клеточным пулом и пулом липопротеинов крови в интенсивно растущем организме. Низкий уровень ХС ЛНП у представителей племен, ведущих первобытно-общинный образ жизни, и здоровых приматов может объясняться более высокой физической активностью, особенностями питания, отсутствием ожирения и гипертриглицеридемии.

Обобщив отдаленные результаты гиполипидемической терапии в исследовании WOSCOPS, считаем возможным сформулировать следующие предположения:

• при продолжительной гиполипидемической терапии с целью первичной профилактики заболеваний, связанных с атеросклерозом, прерывистый прием препаратов циклами длительностью до нескольких лет может оказаться более предпочтительным и безопасным;

• назначение статинов с целью первичной профилактики представляется более обоснованным в умеренных дозах, снижающих уровень ХС ЛНП не более чем на 30%.

Предполагаемая продолжительность перерывов между циклами неизвестна.

Если целесообразность назначения гиполипидемических препаратов с целью первичной профилактики заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом, представляется дискуссионной и недостаточно обоснованной, то необходимость их непрерывного приема при сформировавшемся заболевании всеми рекомендациями признается не подлежащей сомнению. Наличие заболевания, связанного с атеросклерозом, само по себе служит основанием для назначения агрессивной моно- или комбинированной гиполипидемической терапии.

Чтобы понять степень обоснованности данной рекомендации, обратимся к собственным данным. При анализе комбинированной конечной точки у 566 пациентов с инфарктом миокарда, из которых 30 умерли, нами установлено, что содержание общего холестерина в группе выживших и умерших было повышено (соответственно, 5,75±1,22 и 5,67±1,75 ммоль/л) [49]. Обращает внимание, что превышение нормальных параметров общего холестерина в обоих случаях является минимальным. Статистические же различия сравниваемых показателей недостоверны. В целом, ситуация выглядит довольно парадоксальной. Все наши представления о патогенезе атеросклероза и связанных с ним заболеваний базируются на версии, что холестерин является “шлаком”, переполняющим наши сосуды. При этом считается, что степень тяжести заболевания пропорциональна степени выраженности гиперхолестеринемии и дислипидемии. С учетом данных представлений формулируются как международные, так и российские рекомендации по гиполипидемической терапии. Действительно, на доклинической стадии атеросклероза и при различных видах стенокардии выраженность гиперхоле стеринемии может существенно превышать выявленные нами показатели. В этом плане, еще более парадоксальным представляется тот факт, что в группе умерших содержание ЛНП и триглицеридов было достоверно более низким, чем в группе выживших (ЛНП 2,70±0,10 и 4,16±1,18 ммоль/л, соответственно, $p<0,05$, и триглицеридов 0,68±0,11 и 2,62±1,82 ммоль/л, соответственно; $p<0,01$) [49].

Нет сомнений в том, что снижение содержания ЛНП и триглицеридов в группе умерших является не недоразумением, а прогностическим признаком летального исхода в ближайшие сроки. Чтобы объяснить данный факт, необходимо оценить динамику изменений ЛНП в течение всей жизни. Ранее отмечалось, что у грудного ребенка уровень ЛНП минимальный, затем он растет и, бóльшую часть жизни, остается на стабильном уровне. После 55 лет содержание ЛНП начинает стремительно расти, а перед смертью вновь падает. Объяснить данные факты исходя из представлений о том, что холестерин в организме играет исключительно негативную роль, невозможно. Ситуация перестает казаться неразрешимой, если мы не будем забывать, что холестерин в этой роли выступает лишь во вторую очередь, а в первую – он является незаменимым субстратом в организме человека и животных. При этом главная роль в формировании и прогрессировании атеросклероза принадлежит возрастным инволютивным изменениям [3]. Ранее отмечалось, что низкие уровни ЛНП у грудных детей можно объяснить интенсивной абсорбцией холестерина интенсивно растущим организмом. Стабильный уровень ЛНП в юношеском и среднем возрасте свидетельствует о том, что количество клеток, погибших в результате апоптоза в равной степени восполняется количеством регенерировавших клеток. Падение регенераторного потенциала начинается примерно с 55 лет. На этой доклинической стадии количество клеток, погибающих в различных органах и тканях в результате апоптоза, начинает преобладать над количеством вновь

view4_Layout 1 19.11.19 13:48 Page 22

образованных, чем и может быть объяснен стремительный рост содержания холестерина ЛНП в крови. С определенного момента появляются признаки поражения органов-мишеней, а затем клинические признаки стенокардии, транзиторной ишемической атаки, инфаркта миокарда или инсульта. При этом, в стенках аорты и артерий в результате гибели эндотелиоцитов появляются множественные очаги десквамации эндотелия с обнажением обширных полей субэндотелиального слоя, через которые липопротеины беспрепятственно начинают инфильтрировать стенки аорты и артерий. При десквамации эндотелия с образованием обширных полей изъязвлений интима интенсивно сорбирует не только ЛНП, но и соли кальция, при этом формируется атерокальциноз (IV стадия атеросклероза). При посмертном исследовании в различных отделах аорты и артерий можно обнаружить признаки атеросклероза на разных стадиях развития. Нарушение целости эндотелиального слоя сопровождается активацией процессов свертывания, фибринолиза и кининогенеза в сосудистом русле. В зависимости от соотношения активности систем свертывания и противосвертывания возможен спонтанный лизис тромба. С учетом изложенного есть основание сделать вывод, что низкий уровень общего холестерина, триглицеридов и ЛНП крови при инфаркте миокарда является показателем очень грубых органических изменений в сердечно-сосудистой системе, обусловленных максимальным падением регенераторного потенциала. Одновременно данные изменения являются признаками крайне неблагоприятного прогноза в ближайшие сроки.

В структуре клеточных мембран холестерин играет стабилизирующую и “цементирующую” роль. В связи с этим подавление синтеза холестерина с помощью гиполипидемических препаратов усилит дестабилизацию клеточных мембран. В результате развиваются известные побочные эффекты, такие как цитолиз гепатоцитов и рабдомиолиз.

Следует учитывать, что подавляя синтез холестерина при стабильной стенокардии и достаточно высоком регенераторном потенциале, статины могут замедлить скорость прогрессирования атеросклероза, временно снизив риск сердечно-сосудистой и общей смертности. При тяжелом же инфаркте миокарда, сопровождающийся выраженным падением регенераторного потенциала, назначение статинов, усиливая дестабилизацию клеточных мембран, может, наоборот, повысить риск смерти, что делает сомнительной рекомендацию назначения гиполипидемических препаратов при тяжелом инфаркте миокарда.

Обратившись к исследованию JUPITER (рис. 1), мы видим, что на фоне профилактического приема розувастатина риск смерти от заболевания, связанного с атеросклерозом достоверно ниже, чем в группе плацебо на протяжении всего исследования. Именно данная часть исследования легла в основу рекомендации о возможности непрерывного, продолжительного использования статинов при атеросклерозе. В то же время, анализ общей смертности (рис. 1) в том же исследовании свидетельствует о том, что достоверное расхождение кривых общей смертности на фоне приема розувастатина и плацебо мы можем наблюдать лишь в течение первых 3,5-4 лет непрерывного приема розувастатина. Через 4,5 года они почти сливаются, а через 5-6 лет общая смертность на фоне приема статина, возможно, превысит смертность на фоне приема плацебо. Трудно возражать мнению высокоавторитетной армии профессионалов, однако не можем удержаться от вопроса, с учетом приведенных данных, можно ли рекомендацию о целесообразности непрерывного приема гиполипидемических препаратов продолжать считать обоснованной и можно ли при тяжелом ИМ, сопровождающемся снижением ЛНП и триглицеридов, назначать агрессивную гиполипидемическую терапию?

Конфликт интересов: нет.

1. Anitschkow N, Chalatow S. Uber experimentelle Cholesterin-steatose und ihre Bedeutung f ür die Entstehung einiger pathologischer Prozesse. Zentralbl Allg Pathol 1913;24:1-9.
2. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts). N Engl J Med 1976;295:369-77.
3. Литовский И.А., Гордиенко А.В. Атеросклероз и гипертоническая болезнь: вопросы патогенеза, диагностики и лечения. СПб., 2013. [Litovskij IA, Gordienko AV. Atherosclerosis and hypertension: issues of pathogenesis, diagnosis and treatment. Saint-Petersburg, 2013 (in Russ.)].
4. Сердюков Д.Ю. Оптимизация донозологической диагностики и профилактики атеросклероза у военнослужащих-мужчин молодого и среднего возраста. СПб., 2018. [Serdyukov DYu. Optimization of prenosological diagnosis and prevention of atherosclerosis in military men of young and middle age. Saint-Petersburg, 2018 (in Russ.)].
5. Проскуряков С.Я., Габай В.Л., Коноплянников А.Г. Некроз – активная управляемая форма программируемой клеточной гибели. Биохимия 2002;67(4):467-91. [Proskuryakov SYa, Gabai VL, Konoplyannikov AG. Necrosis is an active controlled form of programmed cell death. Biochemistry 2002; 67(4):467-91 (In Russ.)].
6. Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. Exp Cell Res 1961;253:585-621.
7. Matsumura T, Zerrudo Z, Hayflick L. Senescent human diploid cells in culture: Sur-vival, DNA synthesis and morphology. J Gerontol 1979;34:328-34.
8. Hayfiick L. How and why we age. Exp Gerontol 1998;33:639-53.
9. Blackburn EH. Structure and function of telomeres. Nature 1991;350:569-73.
10. Blackburn EH. Telomerases. Annu Rev Biochem 1992;61:113-29.
11. Zakian VA. Structure and functions of telomeres. Ann Rev Genet 1989;23:579-604.
12. Counter CM, Avilion AA, LeFeuvre C, et al. Telomere shortening associated with chromosome instability is arrested in immortal cells which express telomerase activity. EMBO J 1992;11:1921-9.
13. Allsopp RC, Vaziri H, Patterson C, Goldstein S, et al. Telomere length predicts replicative capacity of human fibroblasts. Proc Natl Acad Sci USA 1992;89(21): 10114-8.
14. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Обыночная Е.Г. Применение антиоксидантов в педиатрической практике. Consilium medicum. Педиатрия 2003;9(5): 47–52. [Korovina NA, Zakharova IN, Obynochny EG. The use of antioxidants in pediatric practice. Consilium medicum. Pediatrics 2003;9(5):47-52 (In Russ.)].
15. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardio-vas-cular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2014;129(25 Suppl. 2):1–45.
16. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J 2016;37(39):2999-3058.
17. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии 2017;3:5-22. [Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations, VI revision. Atherosclerosis and dyslipidemia 2017;3:5-22 (In Russ.)].
18. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. National Lipid Association кecommendations for patient-centered management of dyslipidemia: Part 1 – Full Report. J Clin Lipidol 2015;9:129–69.
19. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/ NLA/ PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [published online ahead of print November 10, 2018]. Circulation. doi: 10.1161/ CIR.0000000000000625.
20. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the man-

view4_Layout 1 19.11.19 13:48 Page 23

agement of dyslipidemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the Management of Dyslipidemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2019;Aug 31.
21. Daskalapoulou SS, Delaney JA, Filion KB, et al. Discontinuation of statin therapy following an acute myocardial infarction: a population-based study. Eur Heart J 2008;29:2083–91.
22. Heeschen C, Hamm CW, Laufs U, et al. Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndromes. Circulation 2002;105:1446-52.
23. Spencer FA, Fonarow GC, Frederick PD, et al. Early withdrawal of statin therapy in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. Arch Intern Med 2004;164(19):2162-68.
24. Yamamoto A, Sudo H, Endo A. Therapeutic effects of ML-236B in primary hyper-cholesterolemia. Atherosclerosis 1980;35(3):259–66.
25. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. Lancet 2003;361:1149-58.
26. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med 2008; 359:2195-207.
27. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. JAMA 2006; 295(13):1556–65.
28. Карпов Ю.А. Статины и профилактика сердечно-сосудистых осложнений: позиции розувастатина. Атмосфера. Новости кардиологии 2013;3:19-24. [Kar-pov YuA. Statins and prevention of cardiovascular complications: positions of ro-suvastatin. Atmosphere. Cardiology news 2013;3:19-24 (In Russ.)].
29. Бубнова М., Семенова Е. Розувастатин: гиполипидемический, клинический и антиатеросклеротический эффекты. Врач 2011;4:62-6. [Bubnova M, Semenova E. Rosuvastatin: hypolipidemic, clinical and anti-atherosclerotic effects. Doctor 2011;4:62-6 (In Russ.)].
30. de Lorgeril M, Salen P, Abramson J, et al. Cholesterol lowering, cardiovascular diseases, and the rosuvastatin – JUPITER controversy: a critical reappraisal. Arch Intern Med 2010;170 (12):1032–6.
31. Sultan S, Hynes N. Cardiovascular disease: primary prevention, disease modulation and regenerative therapy. Vascular 2012;20(5):243-50.
32. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994;344:1383–9.
33. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010;376:1670–81.
34. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks S, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2009;338:b2376.
35. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. N Engl J Med 1995;333:1301–7.
36. Ford I, Murray H, McCowan C, Packard CJ. Long-term safety and efficacy of low-ering low-density lipoprotein cholesterol with statin therapy: 20-year follow-up of West of Scotland Coronary Prevention Study. Circulation 2016;133(11): 1073-80.
37. Гиляревский С.Р., Кузьмина И.М., Голшмид М.В., Захарова Г.Ю. "Непоте - рянное время" в профилактике развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний: отдаленные результаты применения статинов с целью первичной профилактики. Атеротромбоз 2016;2:98-105. [Gilyarevskyi SR, Kuzmina IM, Goldshmid MV., Zakharova GYu. "Not lost time" in the preven-tion of complications of cardiovascular diseases: long-term results with the use of statins in primary prevention. Atherothrombosis 2016;2:98-105 (In Russ.)].
38. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al. for the STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). Am J Cardiol 2003;92:152–60.
39. McKenney JM, Jones PH, Adamczyk MA, et al. Comparison of the efficacy of ro-suvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin in achieving lipid goals: results from the STELLAR trial. Curr Med Res Opin 2003;19:689-98.
40. Akosah KO, Schaper A, Cogbill C, Schoenfeld P. Preventing myocardial infarction in the young adult in the first place: how do the National Cholesterol Education Panel III guidelines perform? J Am Coll Cardiol 2003;41(9):1475–9.
41. Cordain L, Eaton SB, Miller JB, et al. The paradoxical nature of hunter-gatherer diets: meat based, yet non-atherogenic. Eur J Clin Nutr 2002;1:42–52.
42. Gilyarevsky SR, Golshmid MV. Influence of race on the choice of intervention tac-tics for prevention of cardiovascular diseases. EJIM 2014;1 (3):171–80.
43. O'Keefe JH Jr, Cordain L, Harris WH, et al. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl: lower is better and physiologically normal. J Am Coll Cardiol 2004; 43(11):2142–6.
44. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, et al. Effect of aggressive versus conven-tional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia (ASAP): a prospective, randomized, double-blind trial. Lancet 2001; 357:577–81.
45. Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, et al. ARBITER: Arterial Biology for the Investi-gation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial com-paring the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. Circulation 2002;106:2055–60.
46. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010;376:1670–81.
47. Forrester JS. Redefining normal low-density lipoprotein cholesterol: a strategy to unseat coronary disease as the nation's leading killer. J Am Coll Cardiol 2010; 56(8):630–6.
48. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, et al. Very low levels of atherogenic lipo-pro-teins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. J Am Coll Cardiol 2014;64(5):485–94.
49. Сотников А.В. Метаболические, нефрологические и кардиальные факторы прогноза инфаркта миокарда у мужчин молодого и среднего возраста в различные сезоны года. СПб., 2018. [Sotnikov AV. Metabolic, neurological and cardiac prognostic factors for myocardial infarction in young and middle-aged men in different seasons of the year. Saint-Petersburg, 2018 (in Russ.)].

Controversial issues of pathogenesis and lipid-lowering therapy of atherosclerosis

I.A. Litovskij, A.V. Gordienko, A.V. Sotnikov

Kirov Military Medical Academy, Saint-Petersburg, Russia

Among many risk factors for atherosclerosis, age-related involutive changes play the most important role in its development. The article discusses the most controversial issues of lipid-lowering therapy of atherosclerosis and associated diseases.

Key words. *Atherosclerosis, age-related involutive changes, apoptosis, lipid lowering therapy, statins.*

Conflict of interest: none declared.

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

To cite: Litovskij IA, Gordienko AV, Sotnikov AV. Controversial issues of pathogenesis and lipid-lowering therapy of atherosclerosis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2019;28(4):10-23. DOI 10.32756/0869-5490-2019-4-10-23.

papers4_Layout 1 19.11.19 13:57 Page 24

Исследование сывороточного уровня резистина у пациентов с морбидным ожирением

И.Н. Бобкова[1], С.С. Гуссаова[1], Е.В. Ставровская[1], Л.А. Боброва[1], Ю.И. Яшков[2], Н.С. Бордан[2,3], Д.К. Бекузаров[2], В.В. Евдошенко[3], В.В. Феденко[3], А.И. Малыхина[2], А.В. Струве[1]

[1]Кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченов ский Университет), Москва. [2]АО "Центр эндохирургии и литотрипсии", Москва. [3]АО "Институт пластической хирургии и косметологии", Москва

Для корреспонденции: С.С. Гуссаова. Клиника им. Е.М. Тареева. Москва, 119435, Россолимо, 11/5. gussaova-sonya@mail.ru.

Для цитирования: Бобкова И.Н., Гуссаова С.С., Ставровская Е.В. и др. Исследование сывороточного уровня резистина у пациентов с морбидным ожирением. Клин фармакол тер 2019;28(4):24-29. DOI 10.32756/0869-5490-2019-4-24-29.

Цель. Оценить уровень резистина в сыворотке крови у пациентов с различными степенями ожирения и установить его возможные взаимосвязи с метаболическими показателями и проявлениями хронической болезни почек (ХБП).

Материал и методы. В исследование включены 69 пациентов с ожирением, готовящихся к бариатрическим операциям в центрах хирургии веса г. Москвы. Степень ожирения определяли на основании индекса массы тела (ИМТ). Перед операцией измеряли уровни глюкозы, инсулина (с оценкой уровня инсулинорезистентности – ИР), липидов и креатинина крови, рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI. Уровень резистина определяли твердофазным иммуноферментным методом в сыворотке крови у больных ожирением и 11 здоровых лиц.

Результаты. Уровень резистина прямо коррелировал с ИМТ в подгруппе пациентов со сверхожирением (r_s=0,629, p=0,002). Связи уровня резистина с параметрами ИР у больных ожирением с нарушением углеводного обмена выявлено не было. Отрицательная корреляционная связь уровня резистина с СКФ (r_s=-0,435, p=0,043) выявлена у пациентов со сверхожирением.

Заключение. Снижение СКФ у больных со сверхожирением ассоциировано с ростом в сыворотке крови резистина, но напрямую оно не коррелирует с показателями ИР, отражая, по-видимому, более сложные механизмы участия резистина в развитии дисфункции почек при ожирении, что нуждается в дальнейшем изучении.

Ключевые слова. *Ожирение, резистин, инсулинорезистентность, хроническая болезнь почек.*

Ожирение – хроническое прогрессирующее заболевание обмена веществ, проявляющееся избыточным развитием жировой ткани. Не вызывает сомнения, что патологическое увеличение объема жировой ткани в организме выходит далеко за рамки сугубо эстетической проблемы и является причиной развития целого ряда тяжелых, часто необратимых и приводящих к смерти заболеваний [1].

Прогрессивное увеличение числа людей с избыточной массой тела и ожирением среди населения экономически развитых стран, выдвинувшее данную проблему в разряд социально значимых, отмечается с 70-80-х годов прошлого столетия. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2016 г. более 650 миллионов взрослых людей старше 18 лет страдали ожирением [2]. Особую опасность представляют тяжелые формы заболевания, или так называемое морбидное (от лат. *morbus* – болезнь) ожирение (МО), критериями диагностики которого являются увеличение индекса массы тела (ИМТ) ≥40 кг/м^2 или ≥35 кг/м^2 в сочетании с серьезными осложнениями, связанными с ожирением.

Среди заболеваний, ассоциированных с ожирением, прогностически значимым является сахарный диабет 2 типа (СД), который сопровождается высокой частотой развития сердечно-сосудистых осложнений и терминальной почечной недостаточности, являющихся основными причинами смертности данной категории больных [3,4]. В этой связи изучение механизмов развития инсулинорезистентности (ИР), лежащей в основе СД типа и метаболического синдрома, представляется особенно актуальным.

papers4_Layout 1 19.11.19 13:57 Page 25

Одними из возможных инициаторов метаболических нарушений при ожирении являются синтезируемые жировой тканью медиаторы – адипоцитокины. Участие некоторых из них (в частности, лептина, адипонектина, фактора некроза опухолей-α [ФНО-α] и других) в метаболизме и гомеостазе организма широко освещено в литературе [5], в то время как роль других адипокинов, например, резистина, изучена недостаточна.

Первые данные о строении и функциях резистина – адипокина, ответственного за развитие ИР (за что он и получил свое название), опубликовали зарубежные исследователи в 2001 г. [6]. Результаты экспериментальных работ на мышах свидетельствовали о контринсулярных эффектах резистина: прекращение инсулин-стимулированного входа глюкозы в адипоцит и, как следствие, нарушение толерантности к глюкозе и развитие ИР, улучшение чувствительности к инсулину после иммунонейтрализации антителами эндогенного резистина. M. Rajala и соавт. показали значительное повышение уровня циркулирующего резистина и его положительную корреляцию с сывороточными уровнями инсулина, глюкозы и липидов у мышей с ожирением [7]. Однако полученные в настоящее время противоречивые данные не позволяют однозначно судить о роли резистина в развитии ИР. В исследовании А.Ю. Майорова (2011 г.) показано, что уровни резистина, а также адипонектина у пациентов с ранними формами нарушения углеводного обмена (нарушение толерантности к глюкозе, нарушение гликемии натощак) и с СД 2 типа были достоверно ниже, чем у здоровых людей, а уровни ФНО-α и проинсулина – выше [8].

Целью исследования было оценить уровень резистина в сыворотке крови у пациентов с различными степенями ожирения и установить его возможные взаимосвязи с метаболическими показателями и проявлениями хронической болезни почек (ХБП).

Материал и методы

В исследование включали пациентов с ожирением различной степени, которым по причине безуспешности консервативных методов лечения и наличия сопутствующих заболеваний планировалось проведение бариатрических операций – хирургических вмешательств на органах желудочно-кишечного тракта с целью снижения массы тела (например, продольная резекция желудка, желудочное шунтирование, билиопанкреатическое шунтирование и другие). Пациенты проходили лечение в центрах хирургии веса г. Москвы, в том числе Центре эндохирургии и литотрипсии и Институте пластической хирургии и косметологии.

Для определения степени ожирения использовали индекс массы тела (ИМТ, кг/м^2), а для оценки типа распределения подкожно-жировой клетчатки определяли окружность талии (ОТ) и бедер (ОБ) и рассчитывали коэффициент ОТ/ОБ. Окружность талии измеряли нерастяжимой стандартной лентой в наиболее узкой части между реберным краем и подвздошным гребнем, окружность бедер – по наиболее широкой части бедер. Показателями наличия абдоминального ожирения считают значения ОТ >88 см у женщин и >102 см у мужчин, ОТ/ОБ >0,85 у женщин и >0,9 у мужчин [9].

Перед операцией измеряли уровни глюкозы, инсулина (с оценкой ИР), общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой (ЛВП) и низкой плотности (ЛНП) и креатинина крови и рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI. Уровень ИР оценивали с помощью структурной математической модели на основе определения инсулина и глюкозы плазмы натощак – HOMA (Homeostasis model assessment): HOMA-IR = ИРИ (мкЕд/мл) · ГПН (ммоль/л)/22,5, где ИРИ – иммунореактивный инсулин, ГПН – глюкоза плазмы натощак. Критерием ИР было значение HOMA-IR ≥2,7 (2,7 – порог, соответствующий 75-му перцентилю популяционных значений у лиц без диабета). Для оценки функциональной активности β-клеток поджелудочной железы применяли индекс HOMA-β=20 · ИРИ (мкЕд/мл)/(ГПН (ммоль/л) – 3,5). Условно в норме функция β-клеток составляет 100%.

Уровень резистина определяли твердофазным иммуноферментным методом (врач-лаборант А.Г. Серова) с использованием реактива фирмы Human Resistin ELISA "Mediagnost" (Германия) в сыворотке крови, взятой натощак после 14-часового голодания.

Статистическая обработка данных производилась с помощью программы SPSS Statistics Version 23, IBM, США. Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения проведен с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Так как большинство величин не соответствовало закону нормального распределения, при описании количественных данных использовали медиану (Me) и интерквартильный размах [25-й; 75-й перцентили]. Качественные показатели представляли в виде абсолютного числа наблюдений и доли (в %) от количества обследованных в соответствующей группе или от общего числа обследованных. Для проверки согласия наблюдаемых и ожидаемых частот вычисляли критерий χ^2. Для выявления и оценки характера взаимодействия между различными факторами использовали непараметрический тест ранговой корреляции Спирмена, метод логистической регрессии. При сравнении сформированных групп пациентов использовали критерий Манна-Уитни (для двух групп) и критерий Краскала-Уоллиса (для трех и более групп). Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 5% (p=0,05).

Результаты

В исследование включены 69 пациентов с ожирением различных степеней (табл. 1). Медиана ИМТ составила 46,1 кг/м^2 [38,4; 52,5]. В зависимости от степени ожирения были выделены 3 подгруппы больных: первую составили 23 пациента с ожирением II степени (ИМТ 35-39,9 кг/м^2), вторую – 24 пациента с ожирением III степени (ИМТ 40-49,9 кг/м^2), третью – 22 пациента со сверхожирением (ИМТ ≥50 кг/м^2). Медианы ИМТ в трех подгруппах равнялись 37,5 кг/м^2 [36,3; 38,5], 46,2 кг/м^2 [43,5; 46,9] и 56,2 кг/м^2 [52,8; 62,4], соответственно. Медианы ОТ и ОТ/ОБ у обследованных пациентов равнялись 133 см [120,0; 144,5] и 1,07 [0,98; 1,17], соответственно, т.е. все пациенты имели висцеральный тип ожирения. Нарушения углеводного обмена (СД 2 типа, нарушение толерантности к глюкозе, нарушение гликемии натощак), диагностированные согласно отече-

papers4_Layout 1 19.11.19 13:57 Page 26

ТАБЛИЦА 1. Клинико-лабораторная характеристика подгрупп пациентов с ожирением

Показатели	Ожирение II степени (n=23)	Ожирение III степени (n=24)	Сверхожирение (n=22)
Возраст, годы	42 [32;50]	39 [29;47]	47 [39;52]
Мужчины, n (%)	5 (21,7)	12 (50,0)	9 (40,9)
ИМТ, кг/м^2	37,5 [36,3;38,5]	46,2[43,5;46,9]	56,2 [52,8;62,4]
ОТ, см	114 [106;121]	135 [125;140]	150 [137;160]
ОТ/ОБ	0,98 [0,92;1,08]	1,10 [1,00;1,18]	1,14 [1,04;1,18]
Артериальная гипертония, n (%)	12 (52,2)	14 (58,3)	20 (90,9)
Нарушение углеводного обмена, n (%)	4 (17,4)	15 (62,5)	12 (54,5)
Глюкоза, ммоль/л	5,34 [4,86;5,81]	6,30 [5,30;7,30]	6,26 [5,83;7,27]
Общий холестерин, ммоль/л	6,22 [4,92;7,17]	5,09 [4,45;6,03]	4,24 [3,73;5,07]
ЛНП, ммоль/л	3,89 [3,06;4,55]	3,00 [2,00;3,50]	2,69 [2,28;3,65]
ЛВП, ммоль/л	1,37 [1,07;1,61]	1,12 [0,97;1,33]	1,01 [0,74;1,12]
Креатинин, мкмоль/л	71,9 [62,6;81,2]	68,5 [60,5;86,8]	79,2 [67,2;92,0]
СКФ, мл/мин/1,73 м^2	98,9 [76,4;114,6]	104,9 [90,8;112,5]	80,8 [67,8;107,3]

ственным клиническим рекомендациям [10], были выявлены у 31 (44,9%) пациента.

Контрольную группу составили 11 здоровых добровольцев с нормальной массой тела (ИМТ 21,1 кг/м^2 [20,1; 22,5]), в том числе 4 мужчины и 7 женщин в возрасте от 24 до 59 лет (медиана 31 год [27; 44]).

Сывороточные концентрации резистина в общей группе больных ожирением и в подгруппах больных с разной степенью ожирения не отличались от соответствующего параметра у здоровых людей (табл. 2).

В общей группе больных ожирением выявлена слабая прямая связь между уровнем резистина сыворотки и ИМТ (r_s=0,233, p=0,054). Эта связь была сильной и высокодостоверной в подгруппе пациентов со сверхожирением (r_s=0,629, p=0,002). Статистически значимой взаимосвязи уровня резистина с ОТ и ОТ/ОБ в группе больных в целом и в каждой подгруппе не отмечено.

У пациентов с ожирением и нарушением углеводного обмена достоверных корреляций между показателями глюкозы плазмы натощак и уровнем резистина не выявлено (r_s=-0,145, p=0,445).

ИР была диагностирована у 22 (91%) из 24 обследованных пациентов с ожирением. У пациентов со сверхожирением и ИР уровень сывороточного резистина был статистически значимо выше, чем у пациентов с ожирением II и III степеней (рис. 1).

В подгруппе больных с ожирением и ИР выявлена сильная и высокодостоверная связь сывороточного уровня резистина с ИМТ (r_s=0,515, p=0,014). Однако достоверная корреляционная связи между сывороточным уровнем резистина и параметрами ИР у больных ожирением и нарушением углеводного обмена отсутствовала (табл. 3), вероятно, по причине длительного приема сахароснижающих препаратов (преимущественно метформина).

Анализ влияния сахароснижающей терапии на содержание в крови резистина показал, что у пациентов, принимавших метформин, который восстанавливает чувствительность к инсулину, медиана уровня резистина была ниже, чем у больных, не получавших

ТАБЛИЦА 2. Сывороточные уровни резистина у больных ожирением и здоровых добровольцев

Группы	n	Резистин, нг/мл
Все больные с ожирением	69	5,67 [3,99;8,40]
Ожирение II степени	23	5,04 [3,99;8,19]
Ожирение III степени	24	5,67 [3,73;8,19]
Сверхожирение	22	6,20 [4,30;9,66]
Контрольная группа	11	7,14 [4,83;9,45]

Примечание: различия между группами недостоверные

ТАБЛИЦА 3. Связь уровня резистина с показателями ИР у пациентов с диагностированной ИР

Показатель	Медианы значений	P*
ИМТ, кг/м^2	48,9 [39,3;61,7]	r_s=0,515, p=0,014
ОТ, см	138,5 [124,5;150,5]	r_s=0,421, p>0,05
Глюкоза, ммоль/л	6,73 [5,80;7,65]	r_s=-0,114, p>0,05
Инсулин, мкЕД/мл	20,45 [14,73;30,83]	r_s=0,090, p>0,05
HOMA-IR	7,11 [4,16;10,05]	r_s=-0,046, p>0,05
HOMA-β	144,87 [81,32;206,21]	r_s=0,129, p>0,05
Резистин, нг/мл	7,06 [4,36;10,66]	-

Примечание: *сила и достоверность взаимосвязи показателей ИР с уровнем резистина

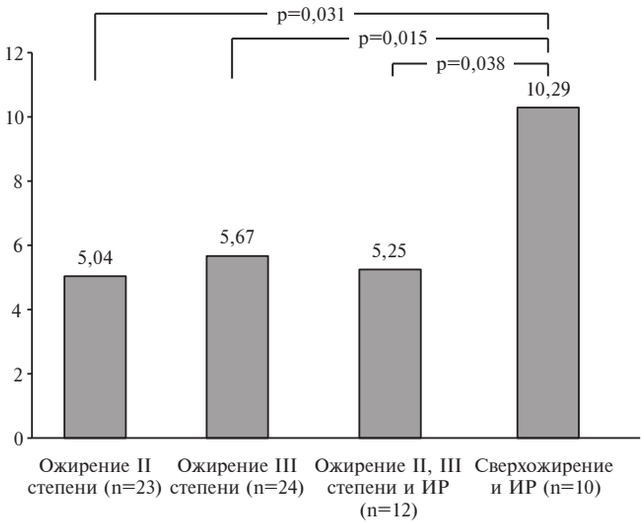

Рис. 1. Сравнение уровней резистина у пациентов с ИР и без ИР

papers4_Layout 1 19.11.19 13:57 Page 27

ТАБЛИЦА 4. Содержание резистина в крови в зависимости от нарушения углеводного обмена и лечения

Подгруппы пациентов	Резистин, нг/мл
Нарушение углеводного обмена	
есть (n=31)	5,46 [4,20;7,56]
нет (n=38)	5,77 [3,99;8,97]
Лечение метформином	
да (n=11)	5,88 [3,99;8,40]
нет (n=55)	4,83 [3,93;8,08]

Примечание: различия между подгруппами недостоверные

этот препарат, однако разница не достигла статистической значимости (4,83 и 4,83 нг/мл, соответственно; p=0,55) (табл. 4).

Среди других метаболических показателей только у пациентов с ожирением III степени и ИР (n=6) выявлена достоверная корреляционная связь уровня резистина с концентрация ЛНП (r_s=0,9, p=0,037).

У 26 пациентов наблюдалось незначительное или умеренное снижение СКФ (<90 мл/мин/1,73 м^2). Пациентов с продвинутой стадией ХБП в исследование не включали. Отрицательная корреляционная связь уровня резистина с СКФ (r_s=-0,435, p=0,043) выявлена у пациентов со сверхожирением, у которых уровень резистина был самым высоким. У пациентов со сверхожирением и ИР отмечено некоторое снижение СКФ по сравнению с таковой у пациентов с ожирением III степени (80 [62; 97] и 104 [90; 112] мл/мин/1,73 м^2, соответственно) при пограничном уровне достоверности (p=0,05).

У 15 пациентов определялась протеинурия субнефротического уровня. Методом логистического регрессионного анализа было показано, что повышенный уровень резистина ассоциировался с наличием протеинурии (относительный риск 1,214; 95% доверительный интервал 1,014-1,462). Кроме того, у пациентов с ожирением III степени и протеинурией уровень резистина был выше, чем у больных без протеинурии (p=0,006).

Обсуждение

Научный интерес к изучению адипоцитов возрос с начала 1990-х годов, когда было показано, что жировая ткань не только выполняет функции энергетического депо, механической защиты и теплоизоляции, но и представляет собой полноценный эндокринный орган [11]. Был открыт ряд биологически активных молекул, продуцируемых жировыми клетками – адипокинов. Их физиологические эффекты разнообразны и включают в себя контроль объема потребляемой пищи, энергетического баланса и массы тела, репродукции (лептин), гомеостаза глюкозы (адипонектин, резистин, адипонуттрин), метаболизма липидов (ретинолсвязывающий протеин, протеин, транспортирующий этерифицированный холестерин), регуляцию ангиогенеза (сосудистый эндотелиальный фактор роста – VEGF), фибринолиза (ингибитор активатора плазминогена-1), а также про- и противовоспалительные эффекты (ФНО-α, ИЛ-6, адипонектин) [12].

M. Rayala и соавт. показали, что богатый цистеином протеин резистин секретируется преимущественно преадипоцитами и в меньшей степени зрелыми адипоцитами в основном висцеральной жировой ткани [7]. Абдоминальное, или центральное ожирение (т.е. накопление избытка жировой ткани в висцеральной области) признано индикатором серьезного риска для здоровья, так как оно напрямую коррелирует с ИР, нарушением углеводного и жирового обмена, артериальной гипертонией, протромботической готовностью и провоспалительным состоянием [5]. Перечисленные процессы медиируются рядом адипоцитокинов (ФНО- α, лептин, резистин, адипонектин или висфатин), физиологический баланс которых при ожирении нарушается [13]. Однако значение резистина как предиктора ИР подтверждается не во всех публикациях [14,15], что предполагает, по-видимому, более сложные механизмы его повреждающего действия на ткани.

Недавно M. Jonas и соавт. обнаружили у больных морбидным ожирением экспрессию резистина преимущественно в подкожной жировой, а не висцеральной ткани, где его экспрессия была ниже по сравнению с таковой у лиц с нормальной массой тела [16]. M. Degawa-Yamauchi и соавт. в 2003 г. сообщили о значимом, по сравнению с группой контроля, повышении уровня резистина в сыворотке больных с ожирением, готовящихся к бариатрическим операциям. Однако достоверной связи между содержанием резистина и показателями ИР авторы не выявили [17]. S. Bo и соавт. также показали достоверные различия уровней резистина у пациентов с ожирением и здоровых людей, однако значимую связь резистина с гликемией натощак и другими метаболическими показателями им удалось выявить только у здоровых лиц [18]. Другие авторы также не выявили корреляции уровня резистина ни с ИМТ у больных с избыточной массой тела [19,20], ни с наличием СД 2 типа [21].

В нашем исследовании сывороточные концентрации резистина в общей группе больных ожирением и в подгруппах больных с разной степенью ожирения не отличались от соответствующего параметра у здоровых людей. Вместе с тем при сравнительном анализе содержания резистина у пациентов с различной степенью ожирения выявлена тенденция к повышению уровня этого адипокина по мере увеличения массы тела. Сильная и высокодостоверная взаимосвязь между увеличением сывороточного резистина и ИМТ определялась у пациентов со сверхожирением и больных ожирением, сочетавшимся с ИР. Как и другие авторы, мы не выявили связи содержания резистина с уровнем глюкозы плазмы натощак, а также с показателями ИР у обследованных нами пациентов с ожирением, возможно, по причине того, что большинство из них уже длительно получали сахароснижающие препараты, в том числе восстанавливающие ИР. Среди других показателей метаболического контроля у пациентов с высокой

papers4_Layout 1 19.11.19 13:57 Page 28

степенью ожирения наблюдалась положительная корреляционная связь между содержанием резистина и проатерогенных липидов.

Значимое увеличение сывороточного уровня резистина у больных со сверхожирением и ИР по сравнению с таковым у пациентов с менее выраженным ожирением можно объяснить большим количеством адипоцитов, продуцирующих резистин в избыточно развитой висцеральной жировой ткани. Большинство таких пациентов имели неудовлетворительный контроль гликемии, артериальную гипертонию высоких степеней и другие традиционные факторы риска ХБП, которые наряду с широко обсуждаемым в литературе повреждающим действием самих адипокинов могут вызывать дисфункцию почек.

В некоторых зарубежных работах показана связь снижения СКФ с повышенным уровнем резистина [22]. Этот факт объясняли инфильтрацией почечной ткани макрофагами, которые в большей степени, чем адипоциты, секретируют резистин. Активация макрофагов сопровождается усилением провоспалительного ответа, эндотелиальной дисфункцией. Прямое повреждающее влияние резистина на структуры почки в настоящее время не подтверждено.

Данные С.А. Бутровой и соавт. о взаимосвязи ИМТ с уровнем резистина согласуются с нашими результатами. Теми же авторами показана положительная корреляционная взаимосвязь между уровнями гликемии натощак и содержанием резистина у больных с ожирением (r=0,51, p=0,051) [23].

В опубликованном ранее исследовании сравнивались сывороточные концентраций резистина, ИЛ-6 и ФНО-α у женщин с ожирением и здоровых женщин. Значимой разницы уровней резистина между двумя группами выявлено не было. Концентрации резистина в сыворотке не коррелировали с ИМТ и маркерами ИР, однако отмечена корреляция уровня резистина с массой жировой ткани и ИЛ-6 в группе пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе [24]. В этой и ряде других работ обсуждалась связь уровня резистина с воспалением [25].

Заключение

Механизмы нарушения обмена веществ при ожирении достаточно сложны и до настоящего времени остаются не до конца изученными. В нашем исследовании продемонстрирована прямая корреляционная связь между ИМТ и уровнем резистина в группе больных со сверхожирением. У пациентов со сверхожирением и ИР уровень сывороточного резистина был достоверно выше, чем у пациентов с менее высоким ИМТ. Снижение СКФ у больных со сверхожирением ассоциировано с ростом в сыворотке крови содержания резистина, но напрямую оно не коррелирует с показателями ИР, что, по-видимому, отражает более сложные механизмы участия резистина в развитии дисфункции почек при ожирении. Эти механизмы нуждаются в дальнейшем изучении. Представляют интерес проспективные исследования с целью оценки динамики содержания резистина на фоне стойкого максимального снижения массы тела после бариатрических операций.

Конфликт интересов: нет.

1. Центр хирургического лечения ожирения и метаболических нарушений ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, 2018, http://bariatric.1spbgmu.ru.
2. World Health Organization, 16 Feb 2018. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight
3. Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек, 2009. [Shestakova MV, Dedov II. Diabetes mellitus and chronic kidney disease, 2009 (In Russ.)].
4. Европейское общество кардиологов (ESC), Европейская ассоциация по изучению диабета (EASD). Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. Российский кардиологический журнал 2014;3:7-61. [European Society of Cardiology, European Association for the Study of Diabetes. Guidelines for diabetes, prediabetes and cardiovascular disease. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal 2014;3:7-61 (In Russ.)].
5. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Бутрова С.А. Жировая ткань как эндокринный орган. Ожирение и метаболизм 2006;1:6-13. [Dedov II, Melnichenko GA, Butrova SA. Adipose tissue as an endocrine organ. Ozhirenie i metabolizm 2006;1:6-13 (In Russ.)].
6. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. Nature 2001;409(1):307–12.
7. Rajala M, Qi Y, Patel H. et al. Regulation of resistin expression and circulating levels in obesity, diabetes, and fasting. Diabetes 2004;53(7):1671-9.
8. Майоров А.Ю. Инсулинорезистентность в патогенезе сахарного диабета 2 типа. Сахарный диабет 2011;1:35-43. [Mayorov AY. Insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Saharnyj diabet = Diabetes mellitus 2011;1:35-43 (In Russ.)].
9. Шляхто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О. и др. Концепция новых национальных клинических рекомендаций по ожирению. Российский кардиологический журнал 2016;4:7-13. [Shlyakhto EV, Nedogoda SV, Konradi AO, et al. Concept for new national clinical guidelines for obesity. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal 2016;4:7-13 (In Russ.)].
10. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации 2019; 9. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY. Standards of specialized diabetes care, 2019; 9 (In Russ.)].
11. Mohamed-Ali V, Pinkney JH, Coppack SW. Adipose tissue as endocrine and paracrine organ. Int J Obes Relat Metab Disord 1998;22(12):1145-58.
12. Пальцев М.А, Кветной И.М, Ильницкий А.Н. и др. Ожирение: молекулярные механизмы и оптимизация таргетной терапии. Молекулярная медицина 2013;2:3-12. [Paltsev MA, Kvetnoy IM, Ilnitsky AN, et al. Obesity: molecular mechanisms and optimization of targeted therapy. Molekulyarnaya medicina 2013;2:3-12 (In Russ.)].
13. Paquot N, Tappy L. Adipocytokines: link between obesity, type 2 diabetes and atherosclerosis. Rev Med Liege 2005;60(5-6):369-73.
14. Monzillo LU, Hamdy O, Horton ES, et al. Effect of lifestyle modification on adipokine levels in obese subjects with insulin resistance. Obesity Res 2003;11:1048-54.
15. Nagaev I, Smith U. Insulin resistance and type 2 diabetes are not related to resistin expression in human fat cells or skeletal muscle. Biochem Biophys Res Comm 2001;285:561-4.
16. Jonas MI, Kurylowicz A, Bartoszewicz Z, et al. Adiponectin/resistin interplay in serum and in adipose tissue of obese and normal-weight individuals. Diabetol Metab Syndrome 2017;9(95):1-9.
17. Degawa-Yamauchi M, Bovenkerk JE, Juliar BE et al. Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans. J Clin Endocrinol Metab 2003;88(11): 5452–55.
18. Bo S, Gambino R, Pagani A, et al. Relationships between human serum resistin, inflammatory markers and insulin resistance. Intern J Obes 2005;29:1315-20.
19. Stepie M, Rosniak-Bak K, Paradowski M, et al. Waist circumference, ghrelin and selected adipose tissue-derived adipokines as predictors of insulin resistance in obese patients: Preliminary results. Med Sci Monit 2011;17(11):13-18.
20. Sinorita H, Asdie RH, Pramono RB, et al. Leptin, adiponectin and resistin concentration in obesity class I and II at Sardjito Hospital Yogyakarta. Intern Med 2010;42(2):74-7.
21. Kocot J, Dziemidok P, Kie czykowska M, et al. Adipokine profile in patients with type 2 diabetes depends on degree of obesity. Med Science Monitor 2017;23:4995-4.
22. Briffa JF, McAinch AJ, Poronnik P, et al. Adipokines as a link between obesity and chronic kidney disease. Am J Physiol Renal Physiol 2013;305:1629–36.
23. Бутрова С.А., Ершова Е.В., Ильин А.В. Адипоцитокины: резистин и фактор некроза опухолей- у мужчин с абдоминальным ожирением. Ожирение и метаболизм 2007;4:30-3. [Butrova SA, Ershova EV, Ilyin AV. Adipocytokines: resistin and tumor necrosis factor-α in men with abdominal obesity. Ozhirenie i metabolizm 2007;4:30-3 (In Russ.)].
24. Janowska J, Zahorska-Markiewicz B, Olszanecka-Glinianowicz M, et al. Relationship between serum resistin concentration and proinflammatory cytokines in obese women with impaired and normal glucose tolerance. Metabolism 2006;55(11):1495-9.
25. Mostafazadeh M, Haiaty S, Rastqar A, et al. Correlation between resistin level and metabolic syndrome component: A review. Horm Metab Res 2018;50: 521–36.

papers4_Layout 1 19.11.19 13:57 Page 29

Serum resistin levels in patients with morbid obesity

I.N. Bobkova[1], S.S. Gussaova[1], E.V. Stavrovskaya[1], L.A. Bobrova[1], Yu.I. Yashkov[2], N.S. Bordan[2,3], D.K. Bekuzarov[2], V.V. Evdoshenko[3], V.V. Fedenko[3], A.I. Malykhina[2], A.V. Struve[1]

[1]Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, [2]Center for Endosurgery and Lithotripsy, Moscow, Russia, [3]Institute of Plastic Surgery and Cosmetology, Moscow, Russia

Aim. To evaluate the level of serum resistin in patients with various degrees of obesity and to identify its possible relationships with metabolic parameters and manifestations of chronic kidney disease (CKD).

Material and methods. The study included 69 obese patients who planned bariatric surgery in Moscow weight surgery centers. We used body mass index (BMI) to determine the degree of obesity. Glucose, insulin (with an assessment of the level of insulin resistance), blood lipids and creatinine were measured prior to surgery. Glomerular filtration rate (GFR) was calculated using the CKD-EPI formula. We studied the level of resistin by the enzyme-linked immunosorbent assay in the serum of patients prior to surgery and 11 healthy volunteers.

Results. The resistin level directly correlated with BMI in a subgroup of patients with BMI of more than 50 kg/m^2 (r_s = 0.629, p = 0.002). There was no association between resistin level and insulin resistance parameters in patients with impaired carbohydrate metabolism. A negative correlation with GFR (r_s = -0.435, p = 0.043) was found in patients with BMI of more than 50 kg/m^2.

Conclusion. A decrease in GFR in patients with BMI of more than 50 kg/m^2 was associated with an increase in serum resistin level. However, the latter did not directly correlate with insulin resistance, which may reflect more complex role of resistin in the development of renal dysfunction in obesity. These mechanisms require further studies.

Key words. *Obesity, resistin, insulin resistance, chronic kidney disease.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: S.S. Gussaova. Tareev Clinic of Internal Diseases. Rossolimo, 11/5, Moscow, 119435, Russia. gussaova-sonya@mail.ru.

To cite: Bobkova IN, Gussaova SS, Stavrovskaya EV, et al. Serum levels of resistin in patients with morbid obesity. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2019;28(4):24-29. DOI 10.32756/0869-5490-2019-4-24-29.

Сравнение клинико-иммунологических эффектов оригинального ритуксимаба (Мабтера) и его биоаналога (Ацеллбия) у больных ревматоидным артритом

А.С. Авдеева, М.В. Черкасова, Д.А. Кусевич, В.В. Рыбакова, Е.Л. Насонов

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им В.А. Насоновой, Москва

Для корреспонденции: А.С. Авдеева, НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой. 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А 9056249400@mail.ru.

Для цитирования: Авдеева А.С., Черкасова М.В., Кусевич Д.А. и др. Сравнение клинико-иммунологических эффектов оригинального ритуксимаба (Мабтера) и его биоаналога (Ацеллбия) у больных ревматоидным артритом. Клин фармакол тер 2019;28(4):30-36. DOI 10.32756/0869-5490-2019-4-30-36.

Цель. Сравнить влияние оригинального ритуксимаба (РТМ) и его биоаналога на уровни острофазовых показателей, аутоантител, иммуноглобулинов и CD19+В лимфоцитов у больных ревматоидным артритом (РА)

Материал и методы. В исследование включено 54 пациента с РА, из которых 34 получали терапию оригинальным РТМ (1-я группа) и 20 больных – биоаналогом (2-я группа). Уровни С-реактивного белка (СРБ), IgM ревматоидного фактора (РФ), IgG, IgM, IgA определяли в сыворотке нефелометрическим методом, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), IgA РФ, антитела к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ) – методом иммуноферментного анализа; количество CD19+В-лимфоцитов – методом проточной цитофлюориметрии.

Результаты. Концентрация СРБ в двух группах достоверно ($p<0,05$) снизилась с 20,7 [14,2-46,2] до 6,9 [3,6-22,2] мг/л и с 12,3 [8,9-45,2] до 4,9 [2,28-21,9] мг/л, соответственно. Уровень IgM РФ в 1-й группе снизился на 66% от исходного уровня, во 2-й группе – на 87% ($p<0,05$), а содержание IgA РФ – на 85% в обеих группах ($p<0,05$). Отрицательная сероконверсия по IgM РФ выявлена у 20% пациентов в 1-й группе и у 10% – во 2-й группе. Титры АЦЦП оставались высокими на всем протяжении терапии в обеих группах. Отрицательная сероконверсия по АЦЦП наблюдалась у 7% больных 1-й группы и 15% больных 2-й группы. Содержание АМЦВ снизилось на 62% и 61% в двух группах, соответственно ($p<0,05$). Деплеция CD19+В-лимфоцитов была достигнута к 12-й неделе терапии у всех пациентов, а через 24 недели отмечено нарастание количества CD19+В-лимфоцитов. Средние уровни иммуноглобулинов на фоне терапии оставались в пределах нормы.

Заключение. Оригинальный РТМ и его биоаналог оказывали сходное действие на лабораторные показатели воспалительной активности и концентрацию аутоантител, вызывали полную деплецию В-лимфоцитов и существенно не влияли на уровни иммуноглобулинов в сыворотке крови.

Ключевые слова. *Ревматоидный артрит, ритуксимаб, биоаналог ритуксимаба, активность заболевания, иммунологические показатели.*

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое иммуновоспалительное (аутоиммунное) заболевание, характеризующееся развитием деструктивных изменений суставов, системным воспалением внутренних органов и широким спектром сопутствующих заболеваний [1,2]. Прогресс, достигнутый в терапии РА в последние годы, связан, с одной стороны, с расширением возможностей ранней диагностики заболевания, с другой – с разработкой генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), селективно блокирующих ведущие звенья иммунопатогенеза заболевания [3]. Внедрение инновационных препаратов в клиническую практику позволило повысить эффективность терапии и улучшить прогноз у пациентов, страдающих наиболее тяжелыми формами РА, но одновременно привело к кардинальному удорожанию лечения [4,5]. Снижение стоимости лечения эффективными, но дорогостоящими ГИБП и, как следствие, увеличение доступности инновационной терапии для пациентов, живущих в странах с ограниченными экономическими ресурсами, является приоритетной задачей здравоохранения всех стран мира. Эта 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 [5].

papers4_Layout 1 19.11.19 13:57 Page 31

В патогенезе РА важная роль отводится патологической активации В-лимфоцитов, в связи с чем применение анти-В-клеточных препаратов является перспективным направлением терапии РА [6,7]. Из данной группы препаратов для лечения РА наиболее широко используется ритуксимаб (РТМ), который представляет собой химерные моноклональные антитела к CD20 молекуле, экспрессирующейся на мембране В-клеток. Клинические и иммунологические эффекты терапии РТМ и его место в лечении РА детально представлены в наших предыдущих публикациях [3,8] и обзорах других авторов [9]. В настоящее время РТМ рассматривается как эффективный препарат для лечения РА, включенный в международные (EULAR) [10] и российские рекомендации [11].

Российской биотехнологической компанией "BIOCAD" разработан препарат химерных моноклональных антител к CD20 (BCD-020, Ацеллбия®), являющийся биоаналогом препарата Мабтера® ("Ф.Хоффманн-Ля Рош" Лтд., Швейцария) и зарегистрированный для лечения неходжкинской лимфомы в 2014 г. В 2016 г. было завершено международное сравнительное клиническое исследование препаратов Ацеллбия® и Мабтера® у пациентов с активным РА (BIORA), которое продемонстрировало их терапевтическую эквивалентность [12], что послужило основой для регистрации препарата Ацеллбия для терапии РА.

В последние годы получены данные о возможности применения РТМ в более низких дозах по сравнению с предлагаемыми в рекомендациях и инструкциях [13,14]. Принимая во внимание рекомендации по дозировке РТМ у онкогематологических больных (375 мг/м^2) и среднюю площадь поверхности тела взрослого человека, равную 1,6-1,7 м^2, можно заключить, что в данной популяции препарат чаще всего используется в дозах 600-700 мг на инфузию [15]. Это послужило основанием для проведения исследования ALTERRA (ALTErnative Rituximab regimen in Rheumatoid Arthritis), целью которого было изучение эффективности и безопасности применения Ацеллбии в дозе 600 мг дважды с интервалом в 2 недели в качестве первого ГИБП для лечения активного РА, резистентного к терапии метотрексатом (МТ) [16].

Целью нашей работы было сравнение клинической эффективности, динамики показателей острой фазы воспаления (СОЭ, СРБ), аутоантител (IgM/IgA ревматоидных факторов [РФ], антител к цитруллинированным белкам), иммуноглобулинов классов G, M и A, количества В-лимфоцитов у больных РА на фоне терапии оригинальным РТМ и его биоаналогом.

Материал и методы

В исследование включали пациентов с достоверным диагнозом РА (критерии ACR/EULAR 2010 г.), наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им В.А. Насоновой в период с 2010 по 2017 г. Пациентам 1-й группы проводили терапию оригинальным РТМ в дозе 500 мг или 1000 мг внутривенно с интервалом в 2 недели, 2-й группы – биоаналогом РТМ в дозе 600 мг с интервалом в 2 недели.

Клинические и лабораторные показатели анализировали непосредственно перед началом терапии, через 12 и 24 недели после первой инфузии. Для оценки эффективности использовали критерии EULAR. Ремиссию заболевания оценивали по индексу DAS28. Критериями хорошего ответа на терапию считали уменьшение DAS28 более чем на 1,2 и конечное значение индекса <3,2, удовлетворительного ответа – уменьшение DAS28 на 0,6-1,2 и конечное значение индекса 3,2-5,1, отсутствия ответа – уменьшение DAS28 менее чем на 0,6 и конечное значение индекса >5,1.

СОЭ измеряли с помощью стандартного международного метода Вестергрена (норма ≤30 мм/ч), сывороточную концентрацию СРБ, IgM РФ, IgG, IgM, IgA – иммунонефелометрическим методом на анализаторе BN ProSpec ("Siemens", Германия). Для определения СРБ использовали высокочувствительный тест с латексным усилением (чувствительность 0,175 мг/л). Нормальный уровень СРБ в сыворотке крови составлял ≤5,0 мг/л. По инструкции фирмы-изготовителя за верхнюю границу нормы IgM РФ была принята концентрация, равная 15,0 МЕ/мл. Нормальный уровень IgG составлял 8,0-17,0 г/л, IgA для мужчин – 1,0-4,9 г/л, для женщин – 0,85-4,5 г/л, IgM для мужчин – 0,5-3,2 г/л, для женщин – 0,6-3,7 г/л. Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью коммерческих наборов реагентов ("Axis-Shield", Великобритания) (верхняя граница нормы 5,0 ЕД/мл). Концентрации IgA РФ и антител к модифицированному цитруллинированому виментину (АМЦВ) в сыворотке крови измеряли методом ИФА с использованием коммерческих наборов реагентов ("ORGENTEC Diagnostika", Германия). Согласно рекомендациям фирмы-изготовителя верхняя граница нормы для IgA РФ и АМЦВ составляла 20,0 ЕД/мл. Выделяли высоко позитивные (>60,0 ЕД/мл), низко позитивные (20,0-60,0 ЕД/мл) и негативные (≤20,0 ЕД/мл) уровни IgA РФ и АМЦВ. Определение количества CD19+В-клеток в периферической крови проводилось методом проточной цитофлюориметрии на анализаторе Cytomics FC 500 ("Beckman Coulter", США). Исследуемые сыворотки хранили при -70°С.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft, США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна–Уитни, а при сравнении трех и более групп – критерий Краскела–Уоллеса. Результаты представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом [25–75-й процентили]. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

В исследование было включено 54 пациента с достоверным диагнозом РА, которые были разделены на две группы (табл. 1): 34 больных 1-й группы получали оригинальный РТМ в дозе 500 мг (n=12) или 1000 мг (n=22) внутривенно с интервалом в 2 недели, 20 больных 2-й группы – биоаналог РТМ внутривенно в дозе 600 мг с интервалом в 2 недели. Большинство больных были женского пола, среднего возраста, с длительным течением заболевания, серопозитивные по IgM РФ и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), имели высокую активность воспалительного процесса, II или III рентгенологическую стадию,II

papers4_Layout 1 19.11.19 13:57 Page 32

ТАБЛИЦА 1. Клинико-иммунологическая характеристика больных РА

Показатели	1-я группа (n=34)	2-я группа (n=20)
Женщины, n (%)	31 (91,1)	18 (90,0)
Возраст, годы	49,0 [42,0;64,0]	61,5 [54,0;66,5]
Длит. заболевания, мес	66,0 [36,0;132,0]	39,5 [20,0;84,0]
Предшествующая терапия, n (%)		
метотрексат	19 (55,9)	20 (100)
другие БПВП	10 (29,4)	0
нет	5 (14,7)	0
Рентгенологическая стадия, n (%)		
I	1 (2,9)	2 (10,0)
II	15 (44,1)	13 (65,0)
III	10 (29,4)	4 (20,0)
IV	8 (23,5)	1 (5,0)
Функ. класс, n (%)		
I	1 (2,9)	4 (20,0)
II	29 (85,3)	11 (55,0)
III	4 (11,8)	5 (25,0)
IV	3 (8,8)	0
DAS28	6,2 [5,5;6,8]	5,6 [4,9;6,8]
HAQ	1,9 [1,5;2,4]	1,7 [1,2;2,3]
СОЭ, мм/ч	56,5 [37,0;62,0]	45,0 [19,5;80,0]
СРБ, мг/л	20,5 [13,8;46,2]	12,3 [8,9;42,5]
IgM РФ, МЕ/мл	166,7 [47,6;519,8]	197,0 [83,2;492,5]
IgM РФ+, n (%)	26 (78,8)	18 (90,0)
АЦЦП, Ед/мл	100,0 [37,9;100,0]	161,8 [98,3;300,0]
АЦЦП+, n (%)	28 (82,3)	20 (100)

функциональный класс, умеренное нарушение жизнедеятельности. Пациенты 1-й группы до начала терапии РТМ получали ингибиторы фактора некроза опухолей (ФНО)-α (n=13) и абатацепт (n=1) без достаточного эффекта. Больные 2-й группы до назначения РТМ не получали ГИБП.

Исходно медиана DAS28 составила 5,9 [5,4;6,8], SDAI – 33,1 [23,8;44,6] и CDAI – 29,6 [22,2;38,3]. Через 24 недели хороший или удовлетворительный ответ по критериям EULAR был зарегистрирован у 33 (97,0%) пациентов 1-й группы и 17 (85,0%) больных 2-й группы. Ремиссия по DAS28 (<2,6) была достигнута у 8 (23,5%) и 4 (20,0%) больных двух групп, соответственно, по SDAI (≤3,3) – у 5 (14,7%) и 2 (10,0%), по CDAI (≤2,8) – у 6 (17,6%) и 1 (5,0%).

У пациентов 1-й группы частота обнаружения IgM РФ составила 88,3%, IgA РФ – 78,8%, АЦЦП – 82,3%, АМЦВ – 90,9%, 2-й группы – 90,0%, 80,0%, 100% и 90,0% соответственно. В обеих группах преобладали пациенты с высокой концентрацией исследуемых аутоантител в сыворотке крови.

В 1-й группе исходные уровни исследуемых показателей достоверно не отличались у пациентов с хорошим эффектом и больных, у которых лечение было умеренно эффективным или неэффективным (p>0,05), в то время как во 2-й группе у пациентов, хорошо ответивших на терапию, выявили достоверное увеличение уровня АМЦВ и тенденцию к повышению уровню IgM РФ по сравнению с таковыми у пациентов с умеренным ответом или отсутствием ответа.

Динамика лабораторных биомаркеров в зависимости от ответа на препарат представлена в табл. 2. У пациентов, получавших оригинальный препарат, уровни лабораторных показателей активности воспаления (СОЭ, СРБ) достоверно снизились через 12 и 24 недели. При наличии хорошего ответа на лечение СОЭ нормализовалась через 12 недель, а концентрация СРБ – через 24 недели, в то время как при умеренной эффективности или неэффективности лечения оба показателя оставались повышенными через 24 недели. В этих двух подгруппах через 24 недели СОЭ снизилась по сравнению с исходным показателем в 3,7 и 1,8 раза, соответственно, а уровень СРБ – в 4,0 и 2,5 раза. При применении биоаналога у пациентов с хорошим ответом на лечение СОЭ и уровень СРБ нормализовались через 12 недель, а у пациентов с удовлетворительным ответом или отсутствием ответа на терапию СОЭ нормализовалась через 12 недель, в то время как концентрация СРБ оставалась повышенной через 24 недели. В двух подгруппах через 24 недели СОЭ снизилась в 3,3 и 1,8 раза, соответственно, а концентрация СРБ – в 3,9 и 1,4 раза.

Лечение оригинальным РТМ у пациентов с хорошим ответом на терапию привело к достоверному снижению концентрации IgM РФ в сыворотке через 12 и 24 недели на 65% и 66%, соответственно, по сравнению с исходным уровнем (табл. 2). У 20% IgM РФ-позитивных больных после лечения перестал определяться IgM РФ. Уровень IgA РФ у пациентов, хорошо ответивших на терапию, достоверно снизился через 12 и 24 недели на 87% и 85%, соответственно, по сравнению с исходным показателем, а у больных с удовлетворительным ответом или отсутствием ответа – на 88% и 79% (табл. 2). При применении биоаналога РТМ через 12 и 24 недели у пациентов, ответивших на лечение, концентрация IgM РФ в сыворотке снизилась на 80% и 87%, соответственно (табл. 2), а у 10% IgM РФ–позитивных больных РА наблюдалась сероконверсия. Уровень IgA РФ через 12 и 24 недели у пациентов с хорошим ответом снизился на 72% и 85%, соответственно, по сравнению с исходным показателем, а у больных с удовлетворительным ответом или отсутствием ответа – на 60% и 68%, соответственно (табл. 2).

Медиана концентрация АЦЦП в сыворотке у пациентов с хорошим ответом оставалась высокой на фоне терапии РТМ у пациентов обеих групп, хотя у 7% и 15% АЦЦП-позитивных больных 1-й и 2-й групп, соответственно, наблюдалась сероконверсия. Уровень АМЦВ достоверно снизился через 12 и 24 недели на 38% и 62%, соответственно, в 1-й группе и на 46% и 61% во 2-й группе.

Деплеция CD19+ В-лимфоцитов была достигнута у всех пациентов как в 1-й, так и во 2-й группе. Через 24 недели выявлено нарастание количества В-клеток, более выраженное у больных с умеренным эффектом или отсутствием ответа на лечение. У двух больных, не ответивших на терапию, наблюдалось практически полное восстановление количества В-лимфоцитов через 24 недели.

Применение РТМ сопровождалось изменением концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови. В 1-й

papers4_Layout 1 19.11.19 13:57 Page 33

ТАБЛИЦА 2. Уровни иммунологических маркеров у больных РА в зависимости от ответа на терапию РТМ

Показатели	1-я группа (n=34)			2-я группа (n=20)		
	Все пациенты (n=34)	Хороший ответ (n=15)	Умеренный/нет ответа (n=19)	Все пациенты (n=20)	Хороший ответ (n=5)	Умеренный/нет ответа (n=15)
DAS28						
Исходно	6,2 [5,5;6,8]	5,9 [5,3;6,8]	6,3 [5,6;7,1]	5,6 [4,9;6,8]	5,6 [5,2;6,6]	5,6 [4,7;6,9]
12 недель	3,9 [3,4;4,5]*	3,5 [2,7;3,9]*	4,4 [4,1;4,8]*	4,3 [3,2;4,8]*	4,2 [2,6;4,4]*	4,4 [3,3;5,1]*
24 недели	3,6 [2,6;4,1]*	2,6 [2,3;2,7]*	4,0 [3,7;4,5]*	4,1 [3,1;4,7]*	2,5 [2,3;2,6]*	4,5 [3,8;4,8]*
СОЭ, мм/ч						
Исходно	56,5 [37,0;62,0]	56,0 [37,0;62,0]	58,0 [32,0;74,0]	45,0 [19,5;80,0]	40,0 [40,0;70,0]	50,0 [14,0;87,0]
12 недель	27,0 [20,0;47,0]*	23,0 [18,0;30,0]*	38,0 [26,0;56,0]*	20,0 [16,0;38,0]*	16,0 [12,0;18,0]*	22,0 [18,0;40,0]*
24 недели	28,0 [14,0;36,0]*	15,0 [10,0;24,0]*	32,0 [26,0;64,0]*	21,5 [12,0;31,0]*	12,0 [10,0;12,0]*	28,0 [14,0;36,0]#
СРБ, мг/л						
Исходно	20,5 [13,8;46,2]	20,4 [15,6;46,2]	21,1 [9,2;59,1]	12,3 [8,9;45,2]	10,2 [8,6;37,1]	14,4 [9,2;46,0]
12 недель	9,8 [3,6;18,5]*	13,9 [5,4;18,0]*	6,7 [3,5;18,9]*	4,9 [2,2;11,3]*	3,9 [1,6;5,1]*	5,7 [2,4;13,3]*
24 недели	7,5 [3,6;22,2]*	5,1 [2,6;17,2]*	8,5 [6,4;30,4]*	4,9 [2,3;21,9]*	2,6 [1,2;4,2]*	10,4 [2,7;24,1]#
IgM РФ, МЕ/мл						
Исходно	165,7 [47,6;519,8]	343,3 [37,4;642,5]	123,2 [47,6;379,3]	232,0 [105,2;510,5]	414,0 [263,0;502,0]	170,0 [52,5;519,0]
12 недель	62,1 [16,1;140,2]*	56,1 [14,9;145,4]*	76,2 [25,2;126,0]*	54,1 [32,35;129,0]*	101,0 [53,2;112,0]*	45,8 [26,4;146,0]*
24 недели	58,5 [11,3;123,2]*	45,2 [9,5;123,2]*	68,6 [11,3;137,4]*	39,2 [25,4;101,0]*	62,6 [33,9;102,0]*	33,5 [14,0;100,0]*
IgA РФ, Ед/мл						
Исходно	155,7 [35,5;317,7]	118,7 [9,2;308,3]	218,2 [54,5;500,0]	81,5 [26,3;185,2]	104,7 [58,3;141,4]	54,9 [16,9;200,4]
12 недель	23,1 [3,6;199,6]*	15,8 [0,3;44,0]*	26,7 [16,1;210,9]*	24,8 [10,0;63,0]*	29,2 [13,5;37,4]*	22,1 [6,5;63,6]*
24 недели	25,0 [0,9;153,9]*	18,1 [0,7;36,8]*	45,5 [2,3;368,7]*	16,8 [7,9;45,0]*	15,7 [11,6;74,8]*	17,8 [4,3;36,2]*
АЦЦП, Ед/мл						
Исходно	100,0 [37,9;100,0]	100,0 [37,9;100,0]	100,0 [24,7;100,0]	112,7 [18,3;264,8]	71,2 [31,9;264,5]	120,4 [14,2;265,1]
12 недель	100,0 [26,1;100,0]	100,0 [100,0;100,0]	94,1 [26,1;100,0]	71,7 [12,4;161,6]*	71,6 [61,9;227,8]	71,8 [12,2;154,9]*
24 недели	100,0 [29,0;100,0]	100 [27,2;100,0]	100,0 [14,6;100,0]	61,3 [13,12;129,4]	42,4 [13,3;53,2]	69,6 [13,0;135,1]
АМЦВ, Ед/мл						
Исходно	559,4 [139,2;1000]	950,9 [139,2;1000]	298,7 [132,0;658,3]	392,6 [75,7;1000,0]	1000,0 [1000,0;1000]	225,9 [60,8;654,5]#
12 недель	295,9 [74,0;962,7]*	757,9 [113,9;1000]	127,5 [58,3;418,5]*	210,5 [40,3;940,6]*	1000,0 [475,1;1000,0]	109,6 [22,9;415,9]
24 недели	194,7 [58,3;844,8]*	606,2 [64,6;988,8]	110,9 [54,9;449,0]*	153,8 [43,1;702,8]	295,8 [132,5;329,8]*	126,9 [24,4;832,4]
CD19+клетки, %						
Исходно	7,6 [3,5;12,7]	8,2 [5,7;12,8]	7,40 [2,50;12,00]	9,2 [7,3;11,7]	8,2 [7,8;12,5]	10,1 [6,8;11,5]
12 недель	0,0 [0,0;0,03]*	0,03 [0,00;0,07]*	0,00 [0,00;0,00*	0,005 [0;0,01]*	0,01 [0,01;0,01]*	0 [0;0,01]*
24 недели	0,16 [0,06;0,63]*	0,08 [0,03;0,13]*	0,19 [0,1;0,68]*	0,205 [0,015;1,70]*	0,04 [0;0,21]*	0,22 [0,02;2,15]*
IgG, г/л						
Исходно	14,7 [9,9;18,3]	14,6 [10,4;16,7]	14,8 [7,3;19,4]	11,9 [9,3;14,1]	12,3 [12,1;14,0]	11,6 [8,9;14,2]
12 недель	12,4 [9,1;15,2]*	14,1 [10,6;15,4]	10,3 [6,9;13,1]*	-	-	-
24 недели	12,6 [6,9;17,3]	12,8 [10,6;17,9]	11,9 [6,8;18,8]	9,9 [8,7;11,0]*	10,5 [8,4;10,8]	9,9 [8,7;11,2]*
IgM, г/л						
Исходно	2,0 [1,5;2,2]	2,0 [1,4;2,8]	1,8 [1,5;2,1]	1,3 [0,9;1,7]	1,5 [1,4;2,2]	1,1 [0,9;1,6]
12 недель	1,6 [1,1;2,0]*	1,6 [1,5;2,1]*	1,6 [1,1;2,0]*	-	-	-
24 недели	1,6 [1,1;2,0]*	1,5 [0,8;2,1]*	1,6 [1,1;2,0]*	0,8 [0,6;1,3]*	0,8 [0,8;0,9]*	0,7 [0,5;1,4]*
IgA, г/л						
Исходно	2,9 [2,1;4,8]	3,5 [1,9;4,7]	2,9 [2,3;5,0]	3,7 [2,7;4,1]	3,7 [2,9;4,2]	3,7 [2,3;3,9]
12 недель	2,9 [1,9;4,3]	3,8 [2,3;4,4]	2,9 [1,8;4,8]	-	-	-
24 недели	2,9 [2,0;4,2]	2,8 [2,1;3,6]	3,0 [2,0;5,0]	2,7 [1,8;3,3]*	2,3 [1,9;2,8]*	2,9 [1,6;3,3]*

Примечание: *p<0,05 по сравнению с исходным уровнем; #p<0,05 между пациентами с хорошим ответом и умеренным ответом/отсутствием ответа

группе у пациентов с хорошим ответом на лечение через 12 недель уровень IgG снизился на 18% по сравнению с исходным показателем (табл. 2), а уровень IgM – на 19%, в то время как содержание IgA достоверно не изменилось. До начала терапии РТМ у 18% пациентов уровень IgG был ниже нормальных значений. У 15% из них он оставался сниженным через 24 недели. Во 2-й группе у пациентов с хорошим ответом через 24 недели выявлено достоверное снижение уровня IgG на 15%, IgM на 36% и IgA на 37%. Следует отметить, что в обеих группах медианы уровней иммуноглобулинов оставались в пределах нормы.

Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что оригинальный препарат РТМ Мабтера и его биоаналог Ацеллбия оказывают сходное влияние как на активность заболевания, так и на уровень лабораторных биомаркеров. По данным литературы, РТМ вызывает значительное снижение уровня СРБ и СОЭ, которое достигает 40% через 28 недель после введения препарата [17-19]. У обследованных нами пациентов, получавших как оригинальный препарат, так и его биоаналог, достоверное снижение концентрации СРБ выявлено через 12 недель после введения РТМ. При применении биоаналога она нормализовалась через 24 недели, а СОЭ – уже через 12 недель после первой инфузии.

Для мониторинга терапии ГИБП в настоящее время используются не только клинические и лабораторные показатели активности, но и ряд иммунологических

papers4_Layout 1 19.11.19 13:57 Page 34

маркеров, изменение уровня которых может служить ранним предиктором обострения заболевания [17-22]. Наряду со снижением уровней маркеров острой фазы воспаления (СОЭ, СРБ), у обследованных нами больных РА при лечении РТМ наблюдалось достоверное снижение концентрации IgM РФ, IgA РФ и АМЦВ при отсутствии существенной динамики титра АЦЦП. Содержание IgM РФ и IgA РФ достоверно снизилось через 12 недель после начала лечения, при этом у 20% и 10% серопозитивных пациентов, получавших оригинальный препарат и биоаналог, соответственно, перестал определяться IgM РФ. Другими авторами также показано уменьшение концентрации IgM РФ на 55-73% через 8 недель после начала терапии РТМ [20,21]. Данные литературы, касающиеся влияния РТМ на уровень IgA РФ в сыворотке больных РА, противоречивые. A. Tsiakalos и соавт. [22] выявили достоверное снижение уровня IgA РФ уже через 1-2 месяца после введения РТМ, однако M. Bokarewa и соавт. [23] не отметили статистически значимой динамики данного показателя.

В нашем исследовании РТМ оказывал различное влияние на уровень антител к АЦБ у больных РА: концентрация АЦЦП оставалась высокой на всем протяжении терапии оригинальным препаратом и умеренно снижалась при применении биоаналога через 12 недель после начала лечения, в то время как уровень АМЦВ достоверно снизился через 12 и 24 недели в обеих группах. Сходные результаты были получены A. Tsiakalos и соавт. [22] и E. Toubi и соавт. [24], которые также не выявили достоверного изменения уровня АЦЦП на фоне лечения РТМ, и C. Vizioli и соавт. [25], обнаружившими достоверное снижение сывороточной концентрации АМЦВ у больных РА, получавших РТМ. Полагают, что выраженное снижение концентрации РФ и АМЦВ у больных РА, получающих ГИБП, в том числе РТМ, может быть обусловлено большей зависимостью этих показателей от воспалительной активности патологического процесса по сравнению с АЦЦП [26-28]. Установлена связь между увеличением концентрации АМЦВ в крови и клинико-лабораторной активностью РА [29,30]. В частности, H. Bang и соавт. [29] в небольшой выборке пациентов выявили прямую корреляцию между уровнем АМЦВ и DAS28 (r=0,404). Однако другие исследователи не обнаружили четкой связи воспалительной активности заболевания с сывороточными уровнями IgM РФ, IgA РФ и АМЦВ у больных РА [27,31,32]. По данным многочисленных исследований, АЦЦП являются более специфичным и стабильным серологическим маркером РА, не подвергаются сероконверсии и в меньшей степени зависят от клинической и лабораторной активности заболевания [26,33]. На фоне терапии ГИБП уровень АЦЦП не изменяется или незначительно снижается [24,31-37]. По нашим данным, АЦЦП перестали определяться в двух группах у 7% и 15% серопозитивных пациентов, соответственно, в основном среди больных с исходно низкими уровнями данных антител. Возможным объяснением этого факта могут быть, во-первых, различия преобладающих изотипов аутоантител – IgM для РФ и IgG для АЦЦП, что ассоциируется с различным по интенсивности воспалительным ответом [28,38,39]. АЦБ могут также активировать ингибирующие Fc γ рецепторы и несколько уменьшать выраженность воспаления [40]. Во-вторых, РФ и АЦБ продуцируются различными субпопуляциями В-лимфоцитов. АЦБ, вероятно, выделяются в основном цитруллин-реактивными В-клетками, относящимися к переключенным клеткам памяти, созревающим в зародышевых центрах. Количество этих клеток достоверно коррелирует с содержанием АЦЦП в сыворотке крови [41]. Источником РФ могут быть CD5+ В-лимфоциты. АЦБ продуцирующие плазматические клетки могут иметь меньшую пластичность и, возможно, в меньшей степени вовлечены в клеточные взаимодействия по сравнению с CD5+ В-лимфоцитами [42].

Представляют интерес данные C. Wunderlich и соавт. [43], проанализировавших влияние метотрексата, ингибиторов ФНО- α, РТМ, тоцилизумаба и абатацепта на динамику уровня АЦЦП у пациентов с РА. В течение 2,5 лет авторы выявили достоверное снижение содержания АЦЦП в группах пациентов, получавших РТМ и абатацепт, более выраженное у больных, хорошо ответивших на лечение. Отрицательная сероконверсия по АЦЦП наблюдалась у 5 и 2 пациентов, получавших абатацепт и РТМ, соответственно. При применении РТМ наблюдалось также снижение уровня общего IgG, однако он находился в пределах нормы.

В последние годы накоплено много данных, свидетельствующих о том, что АЦБ (и РФ) не только являются чувствительными и специфичными биомаркерами РА, но и имеют патогенетическое значение, выступая в роли дополнительных медиаторов воспаления и деструкции костной ткани. Это связано с усилением NETоза (*neutrophil extracellular trap* – нейтрофильная внеклеточная ловушка) нейтрофилов, опосредованного АЦБ, причем выраженность этого процесса коррелирует с гиперпродукцией АЦБ и медиаторов воспаления (провоспалительных цитокинов, хемокинов и молекул адгезии) [44]. АЦБ принимают участие в индукции остеокластогенеза и костной резорбции [28,45-48].

По данным экспериментальных исследований, наряду с индукцией остеокластогенеза АЦБ могут вызывать боль (механическая и термальная гиперчувствительность) при отсутствии признаков воспаления [47,49-51], что опосредуется ИЛ-8 зависимым механизмом [50-51]. Таким образом, снижение уровня аутоантител у пациентов с РА на фоне терапии РТМ имеет важное патогенетическое значение (уменьшение воспаления, костной резорбции, боли), а также позволяет говорить о достижении не только клинической, но и иммунологической ремиссии заболевания.

Одним из основных иммунологических эффектов РТМ является транзиторная, но почти полная деплеция В-лимфоцитов периферической крови. В нашем исследовании полная деплеция CD19+ В-лимфоцитов через 12 недель отмечалась у всех пациентов, получавших

papers4_Layout 1 19.11.19 13:57 Page 35

РТМ, и сохранялась через 24 недели у 70% из них. При этом было выявлено снижение уровня IgG и, более выраженное, IgM и IgA в сыворотке крови, однако в целом их средний уровень остался в пределах нормы. По данным литературы, РТМ оказывает незначительное влияние на плазматические клетки, не экспрессирующие CD20, поэтому концентрация IgG и IgA существенно не меняется [52]. В то же время концентрация IgM может снижаться, что обусловлено деплецией "непереключенных" (non-swithed) В-клеток памяти (IgD+CD27+), участвующих в синтезе "естественных" антител [53]. Через 24 недели после введения РТМ уровни IgM и IgE снижались в большей степени (на 30-50%), чем IgG и IgA (<10%) [52,54].

В многочисленных клинических исследованиях убедительно показано, что серопозитивность по IgM РФ, IgA РФ и/или АЦЦП, а также более высокие уровни данных аутоантител до начала лечения являются предикторами хорошего ответа на РТМ [55-58]. В нашем исследовании у больных РА, получавших биоаналог РТМ, более высокие исходные уровни АМЦВ и IgM РФ ассоциировались с хорошим эффектом терапии по критериям EULAR. Эффективность терапии РТМ при РА зависит также от уровней иммуноглобулинов в сыворотке крови. В исследовании SMART предиктором хорошего ответа на терапию РТМ через 24 недели была не только серопозитивность по РФ и/или АЦЦП, но и более высокий исходный уровень IgG (более 12,7 г/л), причем сочетание всех трех показателей (РФ+, АЦЦП+, IgG>12,7 г/л) ассоциировалось с высокой эффективностью РТМ в 85% случаев [59].

Заключение

Таким образом, при сравнении клинико-иммунологических эффектов терапии оригинальным препаратом Мабтера и его биоаналогом Ацеллбией была выявлена сходная динамика анализируемых покзателей. При - менение обоих препаратов приводило к снижению активности заболевания, уровней острофазовых показателей и концентрации аутоантител, деплеции В-лимфоцитов при сохранении нормального уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови. Серопозитив ность по IgM РФ и/или АЦБ и повышенные уровни данных аутоантител можно рассматривать в качестве предикторов хорошего ответа на проводимую терапию.

Конфликт интересов: нет.

1. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А.Насоновой. М.: Гэотар-Медиа, 2008; 290-331.
2. Samuels J, Ng YS, Coupillaud C, et al. Impaired early B cell tolerance in patients with rheumatoid arthritis. J Exp Med 2005;201:1659-67.
3. Насонов Е.Л. Ритуксимаб. В кн.: Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Под редакцией Е.Л. Насонова. Москва, 2013; 200-21.
4. 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.
5. 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.)].
6. Rosenblum MD, Remedios KA, Abbas AK. Mechanisms of human autoimmunity. J Clin Invest 2015;125(6):2228-33.
7. Theofilopoulos AN, Kono DH, Baccala R. The multiple pathways to autoimmunity. Nat Immunol 2017;18:716-24.
8. 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-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2017;55(4): 420-8 (In Russ.)].
9. Cohen MD, Keystone E. Rituximab for rheumatoid arthritis. Rheumatol Ther 2015;2(2):99-111
10. 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.
11. Насонов Е.Л. (редактор). Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017.
12. Насонов Е.Л., Зонова Е.В., Иванова О.Н. и др. Результаты сравнительного клинического исследования III фазы препаратов ритуксимаба (Ацеллбия® и Мабтера®) при ревматоидном артрите (исследование BIORA). Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):510-9 [Nasonov EL, Zonova EV, Ivanova ON, et al. The results of a phase III comparative clinical trial of rituximab (Acellbia® and MabThera®) in rheumatoid arthritis (the BIORA study). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54: 510-519 (In Russ.)].
13. Bredemeier M, de Oliveira FK, Rocha CM. Low-versus high-dose rituximab for rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis. Arthritis Care Res 2014;66: 228-35.
14. Buch MH, Smolen JS, Betteridge N, et al. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2011;70: 909-20.
15. Sacco JJ, Botten J, Macbeth F, et al. The average body surface area of adult cancer patients in the UK: a multicentre retrospective study. PLoS ONE 2010;5(1): e8933.
16. Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Зонова Е.В., Князева Л.А. и др. Эффектив - ность 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 [Nasonov EL, Mazurov VI, Zonova EV, et al. The efficacy and safety of rituximab biosimilar (Acellbia ®) in rheumatoid arthritis as the first biological agent: results of phase iii (ALTERRA) clinical trial. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheu matology Science and Practice 2017;55(4):351-9. (In Russ.)].
17. Cornec D, Avouac J, Youinou P, Saraux A. Critical analysis of rituximab-induced serological changes in connective tissue diseases. Autoimmun Rev 2009;8:515-19.
18. Grosjean C, de Chaisemartin L, Nicaise-Roland P, et al. Prospective cohort study of rituximab effects on rheumatoid factor, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and antinuclear antibodies in patients with long-standing rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2008;67(Suppl II):196.
19. Александрова Е.Н., Авдеева А.С., Лукина Г.В. и др. Клинико-иммунологические эффекты анти-В-клеточной терапии у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология 2012;1:14-21 [Aleksandrova EN, Avdeyeva AS, Lukina GV, et al. The clinical and immonological effects of anti-B-cell therapy in patients with rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2012;50(1):14-21 (In Russ.)].
20. Cohen S, Emery P, Greenwald M, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis ref - rac tory to anti-tumor necrosis factor therapy. Results of multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks Arthritis Rheum 2006;54:2793-806.
21. Higashida J, Wun T, Schmidt S. Safety and efficacy of rituximab in patients with rheumatoid arthritis refractory to disease modifying antirheumatic drugs and anti-tumor necrosis factor-a. Treat Rheumatol 2005;32:2109-15.
22. Tsiakalos A, Avgoustidis N, Moutsopoulos H. Rituximab therapy in Greek patients with rheumatoid arthritis. Biologics Targets Therapy 2008;2:911-6.
23. Bokareva M, Lindholm C, Zendjanchi K, et al. Efficacy of Anti-CD20 treatment in patients with rheumatoid arthritis resistant to a combination of methotrexate/ anti-TNF therapy Scand J Immunol 2007;66:467-83.
24. Toubi E, Kesser A, Slobodin G, et al. Macrophage function changes following rituximab treatment in patients with rheumatoid arthritis Ann Rheum Dis 2007;66:818-20.
25. Vizioli C, Viana V, Ribeiro A. Auto-antibody titers for monitoring rituximab therapy in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2012;71(Suppl. 3);667.
26. Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. Lancet 2009;373:659-72.
27. Ursum J, Bos W, van de Stadt R, et al. Different properties of ACPA and IgM-RF derived from a large dataset: further evidence of two distinct autoantibody systems Arthritis Res Ther 2009;11:R7.
28. Aletaha D, Bl ŭml S. Therapeutic implications of autoantibodies in rheumatoid arthritis. RMD Open 2016;2:e000009.
29. Bang H, Lüthke K, Gauliard A, et al. Mutated citrullinated vimentin as a candidate autoantigen for diagnosis and monitoring of disease activity in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2006;65(Suppl. II):144.
30. Roland P, Mignot S, Bruns A. Antibodies to mutated citrullinated vimentin for diagnosing rheumatoid arthritis in anti-CCP-negative patients and for monitoring infliximab therapy Arthritis Res Ther 2008;10:R142.
31. Hassfeld W, Streiner G, Graninger W, et al. Autoantibody to the nuclear antigen RA33: a marker for early rheumatoid arthritis Br J Rheumatol 1993;32:199-203.
32. Zimmermann C, Hoefler E, Steiner G.. Diagnostic value of anti-ccp and anti-mutated citrullinated vimentin (MCV) testing in patients with rheumatoid arthritis Ann Rheum Dis 2008;67(Suppl. II):149.
33. Aggarwal R, Liao K, Nair R, et al. Anti-citrullinated peptide antibody assays and their role in the diagnosis of rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2009;61:1472-83.
34. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Dell' Acqua D, et al. Adalimumab clinical efficacy is associated with rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody

papers4_Layout 1 19.11.19 13:58 Page 36

titer reduction: a one-year prospective study Arthritis Res Ther 2006;8:R3.
35. Braun-Moscovici Y, Markovits D, Zinder O, et al. Anti-cyclic citrullinated protein antibodies as a predictor of response to anti-tumor necrosis factor-alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2006;33:497-500.
36. Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JCW, et al. Serologic changes following B lymphocyte depletion therapy for rheumatoid arthritis Arthritis Rheum 2003;48:2146-54.
37. Chen H, Lin K, Chen C, et al. The effect of etanercept on anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis Ann Rheum Dis 2006;65:35-9.
38. Nydegger UE, Zubler RH, Gabay R, et al. Circulating complement breakdown products in patients with rheumatoid arthritis. J Clin Invest 1977;59:862.
39. Kiener HP, Baghestanian M, Dominkus M, et al. Expression of the C5a receptor (CD88) on synovial mast cells in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1998;41:233–45.
40. Nimmerjahn F, Ravetch JV. Fcgamma receptors as regulators of immune responses. Nat Rev Immunol 2008;8:34–47.
41. Kerkman PF, Fabre E, van der Voort EI, et al. Identification and characterisation of citrullinated antigen-specific B cells in peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2016;75(6):1170-6.
42. Griffin DO, Holodick NE, Rothstein TL. Human B1 cells in umbilical cord and adult peripheral blood express the novel phenotype CD20+ CD27+ CD43+ CD70-. J Exp Med 2011;208:67–80.
43. Wunderlich C, Oliviera I, Figueiredo C, et al. Effects of DMARDs on citrullinated peptide autoantibody levels in RA patients- a longitudinal analysisDMARD effects on anti-CCP2 antibodies levels. Semin Arthritis Rheum 2017;46(6):709-14.
44. Khandpur R, Carmona-Rivera C, Vivekanandan-Giri A, et al. NETs are a source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis. Sci Transl Med. 2013;5:178ra40.
45. Harre U, Georgess D, Bang H, et al. Induction of osteoclastogenesis and bone loss by human autoantibodies against citrullinated vimentin. J Clin Invest. 2012;122:1791-802.
46. Harre U, Lang SC, Pfeifle R, et al. Glycosylation of immunoglobulin G determines osteoclast differentiation and bone lose. Nat Communocation. Nat Commun 2015;6:6651.
47. Насонов Е.Л. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни. Научно-практическая ревматология 2017;55(3):277-94 [Nasonov EL. Problems of rheumatoid arthritis immunopathology: evolution of the disease. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2017;55(3):277-94 (In Russ.)].
48. Bugatt S, Bogliolo L,Vitolo B, et al. Anti-citrullinated protein antibodies and high levels of rheumatoid factor are associated with systemic bone loss in patients with early untreated rheumatoid arthritis Arthritis Res Ther 201618:226.
49. Wigerblad G, Bas DB, Fernades-Cerqueira C, et al. Autoantibodies to citrullinated proteins induce joint pain independent of inflammation via a chemokine-dependent mechanism. Ann Rheum Dis 2016;75:730-8.
50. Zhang ZJ, Cao DL, Zhang X, et al. Chemokine contribution to neuropathic pain: respective induction of CXCL1 and CXCR2 in spinal cord astrocytes and neurons. Pain 2013;154:2185-97.
51. Titcombe PJ, Amara K, Barsness LO, et al. Citrullinated self antigen-specific blood B cells carry cross reactive immunoglobulins with effector potential. Ann Rheum Dis 2016;75(Suppl 1):A28-9.
52. Emery P, Fleishmann R, Filipowicz-Sosnowska A, et al. for the DANCER Study group. The Efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment. Results of a phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled dose-range trial. Arthritis Rheum 2006;54:1390-400.
53. Roll P, Dorner T, Tony H-P. Anti-CD20 therapy in patients with rheumatoid arthritis: predictors of response and B cell subset regeneration after repeated treatment. Arthritis Rheum 2008;58:1566-75.
54. van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO, et al. Longterm safety of patients receiving rituximab in rheumatoid arthritis clinical trials. J. Rheumatol 2010;37:558-67.
55. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, Lukina G, et al. Highest clinical effectiveness of rituximab in autoantibody-positive patients with rheumatoid arthritis and in those for whom no more than one previous TNF antagonist has failed: pooled data from 10 European registries. Ann Rheum Dis 2011;70:1575-80.
56. Mariette X., Kivitz A., Isaacs J. et al. Effectiveness of Rituximab (RTX) + methotrexate (MTX) in patients (pts) with early active rheumatoid arthritis (RA) and disease charaxteristics associated with poor outcomes Arthritis Rheum 2009;60(Suppl.):631.
57. Tak P, Cohen S, Emery P, et al. Baseline autoantibody status (RF, ant-CCP) and clinical response following the first treatment course with rituximab Arthritis Rheum 2006;54(Suppl. 9):368.
58. Tak P, Rigby W, Rubbert-Roth A. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial Ann Rheum Dis 2011;70:39-46.
59. Sellam J, Hendel-Chavez H, Rouanet S, et al. B cell activation biomarkers as predictive factors for the response to rituximab in rheumatoid arthritis: a six-month, national, multicenter, open-label study Arthritis Rheum 2011;63:933-8.

Clinical and immunological effects of the original and biosimilar rituximab in patients with rheumatoid arthritis

A.S. Avdeeva, M.V.Cherkasova, D.A. Kusevich, V.V. Rybakov, E.L. Nasonov

Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Aim. To evaluate the changes in acute phase reactants, autoantibodies, immunoglobulins, CD19+B lymphocytes in patients with rheumatoid arthritis (RA) during treatment with the original and biosimilar rituximab (RTX).

Material and methods. We recruited 54 RA patients who were distributed into two groups. Thirty four patients from the first group received two infusions of the original RTX, whereas twenty patients from the second group were treated with two infustions of the biosimilar RTX (BCD-020). At baseline and at weeks 12 and 24 after the first infusion of RTX, we evaluated ESR, serum concentrations of CRP, IgM RF, IgA RF, anti-CCP2, and anti-MCV.

Results. At weeks 12 and 24, both RTX and BCD-020 decreased ESR, CRP, IgM RF, IgA RF, and anti-MCV ($p<0.05$). At week 24, 20% and 10% of IgM RF positive patients from the two groups, respectively, turned negative. Anti-CCP2 levels did not change significantly. At week 24, anti-CCP2 were not detected in 7% and 15% of patients from the two groups, respectively, who initially tested positive for these antibodies. Complete depletion of CD19+B-cells was achieved at week 12 in all patients, with an increase in the B cells count at week 24. The immunoglobulins levels decreased at week 24, however, they remained in the normal range.

Conclusion. The original and biosimilar RTM have similar effects on inflammatory and immunological biomarkers in RA patients and induced a rapid and significant decrease in ESR, CRP, IgM/IgA RF, anti-MCV levels, and CD19+B cells depletion.

Keywords. *Rheumatoid arthritis, rituximab, biosimilar, disease activity, immunological parameters.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: A.S. Avdeeva. Nasonova Research Institute of Rheumatology. Kashirskoye sh., 34A, Moscow 115522, Russia. 9056249400@mail.ru.

To cite: Avdeeva AS, Cherkasova MB, Kusevich DA, et al. Clinical and immunological effects of the original and biosimilar rituximab in patients with rheu matoid arthritis. Klini - cheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2019;28(4):30-36. DOI 10.32756/0869-5490-2019-4-30-36.

drugs4_Layout 1 19.11.19 14:00 Page 37

Сарилумаб – новый блокатор рецепторов к интерлейкину-6: фармакологические свойства, клиническая эффективность и безопасность у больных ревматоидным артритом

П.И. Новиков, С.В. Моисеев

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

Для корреспонденции: С.В.Моисеев. Клиника им. Е.М. Тареева, Москва, 119435, Россолимо, 11/5. avt420034@yahoo.com

Сарилумаб – это новый блокатор рецепторов к интерлейкину-6, который применяется в комбинации с метотрексатом или в виде монотерапии для лечения активного ревматоидного артрита (РА). В двойном слепом, рандомизированном исследовании MOBILITY лечение сарилумабом в сочетании с метотрексатом по сравнению с плацебо привело к уменьшению симптомов, улучшению физической функции и замедлению прогрессирования структурных изменений суставов у больных РА, не отвечавших на метотрексат. В исследовании TARGET эффективность сарилумаба в комбинации с метотрексатом была подтверждена у пациентов с РА, у которых были отменены ингибиторы фактора некроза опухоли α в связи с недостаточной эффективностью или плохой переносимостью. В исследовании MONARCH монотерапия сарилумабом по эффективности превосходила лечение адалимумабом у пациентов с РА, у которых не представлялось возможным применение метотрексата. Профиль безопасности сарилумаба соответствовал ожидаемому профилю безопасности ингибитора интерлейкина-6.

Ключевые слова. *Сарилумаб, интерлейкин-6, ревматоидный артрит.*

Для цитирования: Новиков П.И., Моисеев С.В. Сарилумаб – новый блокатор рецепторов к интерлейкину-6: фармакологические свойства, клиническая эффективность и безопасность у больных ревматоидным артритом. Клин фармакол тер 2019;28(4):37-42. DOI 10.32756/0869-5490-2019-4-37-42.

Современная стратегия лечения среднетяжелого и тяжелого ревматоидного артрита (РА) у больных, не отвечающих на метотрексат и другие базисные противовоспалительные препараты (БПВП), предполагает применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), прежде всего ингибиторов фактора некроза опухоли-α [1]. Однако в течение года примерно каждый пятый больной прекращает лечение этими препаратами из-за плохой переносимости или неэффективности, а через 3 года доля таких пациентов достигает 50% [2]. В связи с этим на протяжении последних двух десятилетий продолжается разработка новых ГИБП, в частности блокаторов эффектов интерлейкина (ИЛ)-6, гиперпродукция которого играет важную роль в патогенезе РА и многих других иммуновоспалительных заболеваний [3]. ИЛ-6 – это плеотропный провоспалительный цитокин, который вызывает секрецию белков острой фазы гепатоцитами, образование иммуноглобулинов, миграцию и активацию Т- и В-клеток, моноцитов и остеокластов и дает другие эффекты, поддерживающие воспаление и усиливающие деструкцию суставов [4].

Сарилумаб представляет собой человеческое IgG1 моноклональное антитело, которое взаимодействует с растворимыми и мембранными рецепторами ИЛ-6 и блокирует сигнальные системы цитокина [5]. В настоящее время сарилумаб зарегистрирован во многих странах, включая Российскую Федерацию, под торговым наименованием Кевзара® для лечения РА умеренной или высокой степени активности у взрослых пациентов при недостаточной эффективности или непереносимости одного или нескольких БПВП. Выпускается в виде раствора для подкожного введения и применяется в дозе 200 мг каждые 2 недели, которая может быть снижена до 150 мг каж-

drugs4_Layout 1 19.11.19 14:00 Page 38

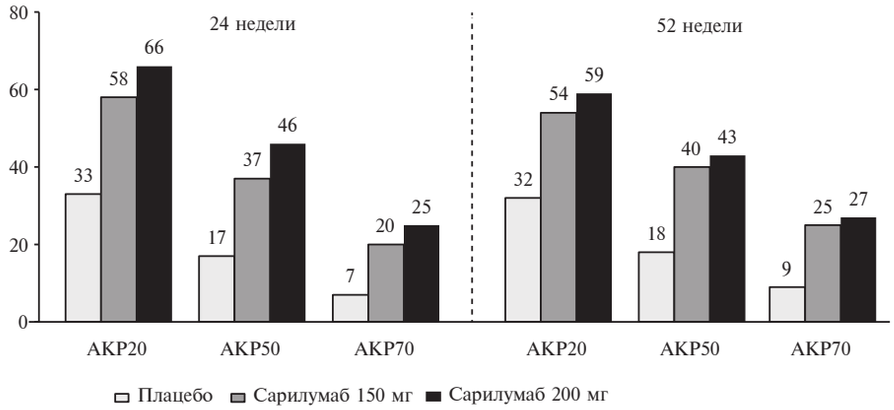

Рис. 1. Частота ответа по критериям АКР на лечение сарилумабом у больных РА в исследовании MOBILITY

дые 2 недели в случае развития нежелательных эффектов. Сарилумаб можно назначать в виде как комбинированной терапии с метотрексатом, так и монотерапии в случае плохой переносимости последнего.

Клиническая эффективность

Комбинированная терапия. Эффективность комбинированной терапии сарилумабом и метотрексатом была установлена в многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании MOBILITY (часть B), в которое были включены 1197 больных активным РА (счет опухших и болезненных суставов ≥6 и ≥8, соответственно, наличие по крайней мере одной эрозии на рентгенограммах, концентрация С-реактивного белка [СРБ] ≥6 мг/л), не отвечавших на метотрексат в стабильной дозе (10-25 мг/нед) в течение по крайней мере 12 недель [6]. Пациенты были рандомизированы на три группы и получали сарилумаб в дозах 150 или 200 мг подкожно каждые 2 недели или плацебо в сочетании с метотрексатом в течение 52 недель. Эффективность лечения оценивали на основании анализа трех первичных конечных точек, включавших частоту ответа по критериям Американской коллегии ревматологов (АКР20) через 24 недели, изменение индекса нетрудоспособности HAQ-DI через 16 недель и модифицированного счета Шарпа, отражающего выраженность рентгенологических изменений, через 52 недели.

По всем первичным и вторичным показателям эффективности сарилумаб в обеих дозах достоверно превосходил плацебо и вызывал уменьшение симптомов РА, улучшал физическую функцию и задерживал прогрессирование структурных изменений суставов. Эффект препарата проявлялся уже через 2 недели после начала лечения и сохранялся через 52 недели. Например, частота ответа по критериям АКР20 через 24 недели в группах сарилумаба 150 и 200 мг составила 58% и 66%, соответственно, через 52 недели – 54% и 59%, в то время как в группе плацебо в те же сроки на лечение ответили 33% и 32% больных, соответственно (p<0,0001). Частота более выраженного улучшения (АКР50 и АКР70) при лечении сарилумабом также достоверно превышала таковую в группе плацебо (p<0,0001; рис. 1). Ремиссия по критерию DAS28-СРБ (<2,6) через 24 недели была достигнута примерно у трети больных, получавших сарилумаб (27,8-34,1% против 10,1% в группе плацебо; p<0,0001). Около 20% больных, включенных в исследование MOBILITY, имели опыт применения ГИБП в анамнезе. Эффективность сарилумаба была сопоставимой у пациентов, получавших и не получавших ГИБП до начала исследования.

Лечение сарилумабом в дозах 150 и 200 мг по сравнению с плацебо привело к значительному (p<0,0001) улучшению физической функции: через 24 недели счет HAQ-DI в трех группах снизился в среднем на 0,53, 0,55 и 0,29, соответственно. Достигнутый эффект сохранялся через 52 недели. Доля пациентов, ответивших на лечение по этому критерию (снижение счета HAQ-DI по крайней мере на 0,3) в группах сарилумаба была достоверно выше, чем в группе плацебо, как через 24 недели (51,0, 57,4 и 33,4%, соответственно), так и 52 недели (47,0, 47,6 и 26,1%).

Сарилумаб в дозах 150 и 200 мг замедял увеличение модифицированного счета Шарпа (рис. 2), которое отражает прогрессирование рентгенологических изменений в суставах. Причем через 52 недели в группах сарилумаба было выявлено достоверное снижение как счета эрозий, так и счета сужения суставной щели по сравнению с плацебо.

После завершения исследования MOBILITY около 900 пациентов продолжили лечение сарилумабом в дозе 200 мг подкожно каждые 2 недели и метотрексатом открытым методом (исследование EXTEND). Недавно были опубликованы результаты 5-летнего наблюдения этих пациентов, которые показали, что эффект препарата сохраняется при длительном лечении [7]. Например, средний счет DAS28-СРБ в трех первоначально выделенных группах пациентов был сопоставимым через 5 лет, причем у больных, рандомизированных в группу сарилумаба 200 мг в двойном слепом исследовании, он снизился на 62% (рис. 3). В выборке

drugs4_Layout 1 19.11.19 14:00 Page 39

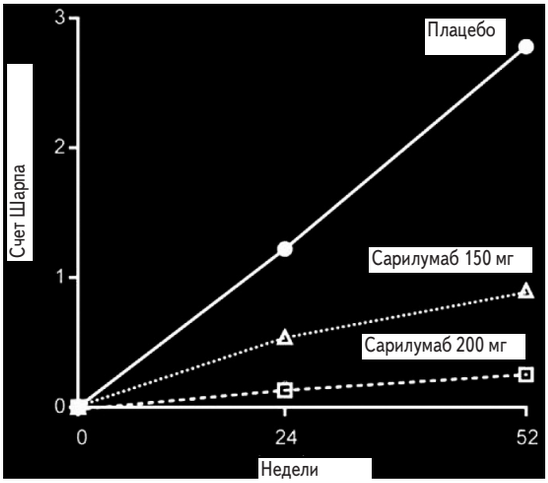

Рис. 2. Изменение модифицированного счета Шарпа при лечении сарилумабом в исследовании MOBILITY

ITT частота ремиссии, которую оценивали на основании счета DAS28-СРБ, к концу 5-летнего наблюдения (31-37%) соответствовала таковой в группах сарилумаба в конце исследования MOBILITY. Сходные результаты были получены и при анализе динамики счета CDAI и HAQ. После перевода пациентов с плацебо на сарилумаб было отмечено замедление нарастания счета Шарпа. Тем не менее, через 5 лет показатель прогрессирования структурных изменений суставов в наименьшей степени увеличился в группе больных, которые первоначально получали сарилумаб в дозе 200 мг, а частота отсутствия прогрессирования рентгенологических изменений в группах сарилумаба 150 и 200 мг и плацебо к концу 5-летнего наблюдения составила 42,2, 47,1 и 37,2%, соответственно.

Эффективность сарилумаба в комбинации с метотрексатом у пациентов с РА, прекративших лечение ингибиторами ФНО-α из-за утраты ответа или нежелательных явлений, изучалась в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании TARGET [8]. В него были включены 546 больных активным РА, которых рандомизировали на группы сарилумаба 150 и 200 мг и плацебо.

По эффективности, которую оценивали на основании частоты ответа по критериям АКР20 через 24 недели и динамики счета HAQ, сарилумаб в обеих дозах достоверно превосходил плацебо. Частота ответа по АКР20 соответствовала таковой в исследовании MOBILITY и составила 55,8% и 60,9% в группах сарилумаба 150 и 200 мг, соответственно, и 33,7% в группе плацебо (p<0,0001). Частота более выраженного ответа (АКР50 и АКР70) в группах сарилумаба также достоверно превышала таковую в группе плацебо. Ремиссии РА по критерию DAS28-СРБ через 24 недели удалось достичь у 24,9-28,8% больных групп сарилумаба и только у 7,2% пациентов, получавших плацебо. Преимущества сарилумаба перед плацебо были подтверждены и при анализе динамики счета опухших и болезненных суставов, интенсивности боли в суставах по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), общего мнения врачей и пациентов об активности заболевания, концентрации СРБ. Лечение сарилумабом по сравнению с плацебо вызывало также значительное улучшение физической функции (снижение счета HAQ-DI в группах сарилумаба 150 и 200 мг и плацебо составило 0,46, 0,47 и 0,26, соответственно; p<0,001 в обоих случаях).

Монотерапия. Хотя ГИБП пациентам с активным РА рекомендуют назначать в комбинации с метотрексатом, тем не менее, на практике многие пациенты получают монотерапию ГИБП, что может быть связано с плохой переносимостью метотрексата, наличием противопоказаний к его назначению или предпочтениями врачей и пациентов [9,10]. Целью двойного слепого, рандомизированного, контролируемого исследования MONARCH было сравнение эффективности и безопасности монотерапии сарилумабом 200 мг каждые 2 недели или адалимумабом 40 мг каждые 2 недели у 369 больных активным РА, у которых по мнению исследователей было нецелесообразным продолжение приема метотрексата в связи с побочными эффектами или недостаточной эффективностью [11]. Первичным показателем эффективности было снижение счета DAS28-СОЭ через 24 недели. Лечение сарилумабом привело к более значительному снижению этого показателя по сравнению с адалимумабом, причем достоверная разница между группами была достигнута через 12 недель и сохранялась через 24 недели (p<0,0001). Вероятность достижения ремиссии по критерию DAS28-СОЭ при применении сарилумаба по сравнению с адалимумабом была примерно в 3 раза выше через 12 недель (отношение шансов 2,61, 95% доверительный интервал [ДИ] 1,31-5,20; p=0,0051) и в 5 раз выше через 24 недели (4,88, 95% ДИ 2,54-9,39; p<0,0001). Сходные результаты были получены при анализе динамики счета DAS28-СРБ. Уже через 4 недели после начала лечения средний счет DAS28-СРБ в группе сарилумаба снизился в большей степени, чем в группе адалимумаба (p=0,0005), а

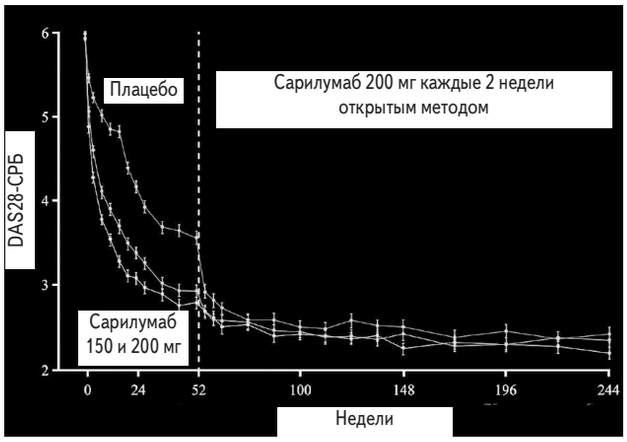

Рис. 3. Изменение счета DAS28-СРБ при длительном лечении сарилумабом 200 мг после завершения исследования MOBILITY

drugs4_Layout 1 19.11.19 14:00 Page 40

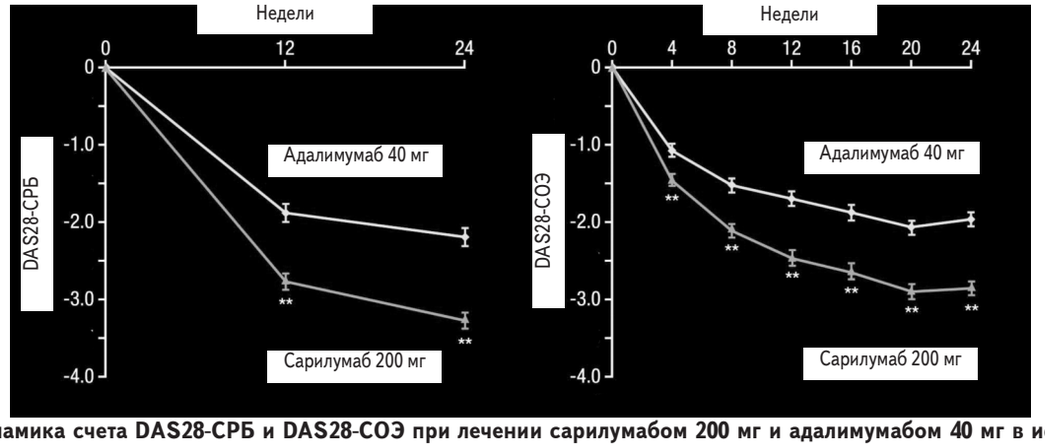

Рис. 4. Динамика счета DAS28-СРБ и DAS28-СОЭ при лечении сарилумабом 200 мг и адалимумабом 40 мг в исследовании MONARCH. **p<0,001 между группами

при продолжении терапии ГИБП разница между двумя группами продолжала увеличиваться (рис. 4).

Сарилумаб превосходил также адалимумаб по влиянию на счет CDAI. Величина этого показателя клинического ответа не зависит от концентрации белков острой фазы, динамика которых может быть более выраженной при применении ингибиторов ИЛ-6. У пациентов, получавших сарилумаб, средний счет CDAI через 12 и 24 недели был достоверно ниже, чем у больных группы адалимумаба. Кроме того, через 24 недели в группе сарилумаба доля пациентов, достигших ремиссии или низкой активности РА по критерию CDAI (7,1% и 41,8%, соответственно), была значительно выше, чем в группе адалимумаба (2,7% и 24,9%). В обоих случаях разница была статистически значимой (p=0,0468 и p=0,0005, соответственно).

Через 24 недели в группе сарилумаба было отмечено значительное увеличение частоты ответа по критериям АКР20, АКР50 и АКР70 по сравнению с группой адалимумаба. Разница между группами была достигнута через 8 недель и во всех случаях превышала 10%. Лечение сарилумабом привело также к более выраженному снижению числа опухших и болезненных суставов и улучшению физической функции и показателей качества жизни.

Безопасность

Хотя частота нежелательных явлений при лечении сарилумабом в комбинации с метотрексатом превышала таковую при введении плацебо, тем не менее, переносимость ингибитора ИЛ-6 была в целом хорошей. Например, в двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях частота серьезных нежелательных явлений у больных, получавших сарилумаб в дозах 150 мг и 200 мг, составила 6,4% и 8,9%, соответственно, а у пациентов группы плацебо – 4,7% [12]. Из-за нежелательных явлений лечение было прекращено у 10,9, 12,6 и 4,7% больных трех групп, соответственно. Наиболее частыми нежелательными эффектами при применении сарилумаба в двух дозах были нейтропения (9,8 и 12,4 против 0,5% в группе плацебо), инфекции верхних дыхательных путей (6,4 и 7,1 против 4,8%), повышение активности АЛТ (6,7 и 6,8 против 2,6%) и эритема в месте введения (5,3 и 5,3 против 0,9%) [12]. При монотерапии сарилумабом чаще всего встречались нейтропения (15,6%), назофарингит (6,0%) и эритема в месте инъекций (6,2%).

Инфекции являются одним из основных нежелательных эффектов любых ГИБП, включая ингибиторы ИЛ-6. Сопутствующая терапия БПВП и/или глюкокортикостероидами может способствовать увеличению риска инфекционных осложнений. В клинических исследованиях частота серьезных инфекций при применении сарилумаба в дозах 150 и 200 мг была сопоставимой с таковой при введении плацебо (3,0, 4,3 и 3,1 на 100 пациенто-лет, соответственно) [13]. Среди серьезных инфекций чаще всего встречались пневмония и целлюлит. В редких случаях отмечалось развитие оппортунистических инфекций, прежде всего опоясывающего герпеса.

Сарилумаб может вызвать снижение числа нейтрофилов и тромбоцитов в крови. В клинических исследованиях в первые 12 недель после начала лечения частота снижения числа нейтрофилов $<1 \times 10^9$/л при применении сарилумаба в дозах 150 и 200 мг достигала 3,6% и 6,4%, соответственно (против 0% в группе плацебо). Более выраженная нейтропения ($<0,5 \times 10^9$/л) встречалась значительно реже – у 0,6 и 0,8% пациентов, соответственно [12]. Сниженное число нейтрофилов не сопровождалось увеличением риска развития инфекций и увеличивалось после снижения дозы препарата или перерыва в лечении. Частота тромбоцитопении ($<100 \times 10^9$/л) при применении сарилумаба в дозах 150 и 200 мг была низкой (0,6 и 1,2%, соответственно). Кроме того, лечение сарилумабом может осложниться увеличением активности аминотрансфераз, которая обычно нормализуется после снижения дозы или временной отмены препарата. В исследовании EXTEND, в которое включали пациентов, завершивших участие в исследовании MOBILITY, снижение дозы сарилумаба с 200 до 150 мг каждые 2 недели было отмечено у 20% из 899 пациентов, продолжавших лечение ингибитором ИЛ-6

drugs4_Layout 1 19.11.19 14:00 Page 41

[7]. Основными причинами снижения дозы были нейтропения (61%) и увеличение активности АЛТ (25%). Лечение сарилумабом в дозе 150 мг возобновляли после перерыва в лечении, когда число нейтрофилов в крови увеличивалось ≥1 $\times 10^9$/л или снижалась активность АЛТ (<3 по сравнению с верхней границей нормы). Следует отметить, что снижение дозы не приводило к ухудшению клинического ответа на лечение.

Как и при применении другого ингибитора ИЛ-6 – тоцилизумаба, при лечении сарилумабом описаны редкие случаи перфорации желудочно-кишечного тракта, которые в основном были осложнением дивертикулита и чаще наблюдались на фоне сопутствующей терапии нестероидными противовоспалительными препаратами, глюкокортикостероидами или метотрексатом [12].

R. Fleischmann и соавт. недавно обобщили многолетний опыт изучения безопасности сарилумаба у 2887 пациентов, получавших комбинированную терапию, и 471 пациентов, которым проводилась монотерапия этим препаратом [14]. Средняя длительность лечения составила 2,8 и 1,7 года, соответственно, а максимальная – 7,3 и 3,5 года. Самыми частыми нежелательными явлениями при комбинированной терапии были нейтропения, эритема в месте введения и инфекции верхних отделов дыхательных путей, а при монотерапии – нейтропения, эритема в месте введения и назофарингит. Частота серьезных нежелательных явлений при лечении сарилумабом в сочетании с метотрексатом или в виде монотерапии (на 100 пациенто-лет) составила 9,4 и 6,7, соответственно, серьезных инфекций – 3,7 и 1,0, опоясывающего герпеса – 0,6 и 0,5, перфорации желудочно-кишечного тракта – 0,1 и 0, сердечно-сосудистых событий – 0,5 и 0,2, злокачественных опухолей – 0,7 и 0,6. Следует отметить, что частота сердечно-сосудистых исходов и злокачественных опухолей при применении сарилумаба не отличалась от таковой в общей популяции пациентов с РА, а частота серьезных инфекций была несколько ниже, чем при применении тоцилизумаба в сходном анализе [15].

Снижение числа нейтрофилов <1 $\times 10^9$/л, которое является основанием для перерыва в лечении/снижения дозы сарилумаба, наблюдалось у 13% и 15% больных, получавших комбинированную и монотерапию, соответственно [14]. Частота нейтропении была самой высокой в течение первых 6 мес после начала лечения, а затем снижалась. Нормализация числа нейтрофилов при продолжении комбинированной или монотерапии сарилумабом была отмечена у 70% и 80% пациентов, соответственно. Нейтропения при лечении сарилумабом не сопровождалась развитием серьезных инфекций. Возможно, это связано с тем, что ингибирование ИЛ-6 вызывает миграцию нейтрофилов во внесосудистые депо без ухудшения их функции [16]. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* блокада ИЛ-6 не оказывала влияния на апоптоз нейтрофильных лейкоцитов, экспрессию молекул адгезии или хемотаксис [17].

Частота увеличения активности АЛТ более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы составила 10% и 6% у пациентов, получавших комбинированную и монотерапию сарилумабом, соответственно. Как и частота нейтропении, она была выше в первые 6 мес после начала лечения, а затем снижалась. У большинства больных активность АЛТ нормализовалась при продолжении терапии сарилумабом в сниженной дозе.

В целом исследователи пришли к выводу о том, что профиль безопасности сарилумаба при длительном лечении (до 7 лет) оставался стабильным и соответствовал ожидаемому профилю безопасности ингибитора ИЛ-6 [14].

В исследовании ASCERTAIN были сопоставлены безопасность и переносимость сарилумаба в дозах 150 мг (n=49) и 200 мг (n=51) каждые 2 недели и тоцилизумаба в дозе 4 мг/кг каждые 4 недели, которую при необходимости увеличивали до 8 мг (n=102), у пациентов с РА [18]. Частота нежелательных явлений была сопоставимой в группах сарилумаба и тоцилизумаба. При применении сарилумаба чаще всего встречались нейтропения (12,2-15,7%), назофарингит (5,9-12,2%) и эритема в месте введения (7,8-8,2%), тоцилизумаба – непреднамеренная передозировка (8,8%), инфекции верхних дыхательных путей (6,9%) и тошнота (6,9%). Следует отметить, что средние изменения числа нейтрофилов через 24 недели были сопоставимыми у пациентов, получавших сарилумаб в дозе 200 мг каждые 2 недели, и больных, у которых доза тоцилизумаба была увеличена до 8 мг/кг. По мнению авторов, профиль безопасности двух препаратов существенно не отличался.

Заключение

В двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях комбинированная терапия сарилумабом и метотрексатом вызывала значительное уменьшение симптомов, улучшала физическую функцию и замедляла прогрессирование структурных изменений суставов у больных активным РА, не отвечавших на метотрексат в адекватной дозе, а также у пациентов, у которых пришлось прекратить терапию ингибиторами ФНО-α в связи с недостаточной эффективностью или плохой переносимостью. Действие сарилумаба проявлялось в течение первых 2 недель, а клинический эффект препарата сохранялся при длительном лечении.

Сарилумаб у пациентов с активным РА может быть использован в виде монотерапии, если применение метотрексата по тем или иным причинам невозможно. В исследовании MONARCH вероятность достижения ремиссии РА при монотерапии сарилумабом была в несколько раз выше, чем при лечении адалимумабом. Это подтверждает тот факт, что при необходимости монотерапии ингибиторы ИЛ-6 могут иметь преимущества по эффективности перед другими ГИБП [1].

В клинических исследованиях профиль безопасности сарилумаба был в целом благоприятным, в частности частота серьезных инфекций оказалась низкой. Лечение сарилумабом, особенно в первые 6 мес, может привести к снижению числа нейтрофилов в крови или повышению активности аминотрансфераз, однако эти лабора-

drugs4_Layout 1 19.11.19 14:00 Page 42

торные показатели обычно нормализуются после перерыва в лечении и возобновления терапии сарилумабом в более низкой дозе (150 мг каждые 2 недели).

Судить о сравнительной эффективности сарилумаба и тоцилизумаба не представляется возможным в связи с отсутствием соответствующих исследований. В исследовании ASCERTAIN два ингибитора ИЛ-6 существенно не отличались по профилю безопасности. Сарилумаб при подкожном введении обладает более длительным периодом полувыведения, что позволяет назначать его один раз в 2 недели.

Конфликт интересов: П.И. Новиков участвует в образовательных программах Sanofi. С.В. Моисеев заявляет об отсутствии конфликта интересов при подготовке этой статьи.

1. 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.
2. Marchesoni A, Zaccara E, Gorla R, et al. TNF- α antagonist survival rate in a cohort of rheumatoid arthritis patients observed under conditions of standard clinical practice. Ann N Y Acad Sci 2009;1173(1):837–46.
3. Насонов ЕЛ, Лила АМ. Ингибиция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. Научно-практическая ревматология 2017;55(6):590-9 [Nasonov EL, Lila AM. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: achievements, prospects, and hopes. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2017;55(6):590-9 (In Russ.)].
4. Srirangan S, Choy CH. The role of interleukin 6 in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. Ther Adv Musculoskel Dis 2010;2(5):247–56.
5. Lamb YN, Deeks ED. Sarilumab: A review in moderate to severe rheumatoid arthritis. Drugs 2018;78(9):929-40.
6. Genovese MC, Fleischmann R, Kivitz AJ, et al. Sarilumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: Results of a phase III study. Arthritis Rheumatol 2015;67(6):1424-37.
7. Genovese MC, van der Heijde D, Lin Y, et al. Long-term safety and efficacy of sarilumab plus methotrexate on disease activity, physical function and radiographic progression: 5 years of sarilumab plus methotrexate treatment. RMD Open 2019;5(2):e000887.
8. Fleischmann R, van Adelsberg J, Lin Y, et al. Sarilumab and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response or intolerance to tumor necrosis factor inhibitors. Arthritis Rheumatol 2017;69(2):277–90.
9. Emery P, Sebba A, Huizinga TW. Biologic and oral disease-modifying antirheumatic drug monotherapy in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2013;72:1897–904.
10. Detert J, Klaus P. Biologic monotherapy in the treatment of rheumatoid arthritis. Biologics 2015;9:35–43.
11. Burmester GR, Lin Y, Patel R, et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. Ann Rheum Dis 2017;76(5):840–7.
12. European Medicines Agency. Kevzara: CHMP assessment report. 2017. http://www.ema.europa.eu.
13. European Medicines Agency. Kevzara: summary of product characteristics 2017. http://www.ema.europa.eu/.
14. Fleischmann R, Genovese MC, Lin Y, et al. Long-term safety of sarilumab in rheumatoid arthritis: an integrated analysis with up to 7 years' follow-up. Rheumatology (Oxford) 2019 Jul 15. pii: kez265. [Epub ahead of print].
15. Genovese MC, Rubbert-Roth A, Smolen JS et al. Longterm safety and efficacy of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: a cumulative analysis of up to 4.6 years of exposure. J Rheumatol 2013;40:768-80.
16. Lok LSC, Farahi N, Juss JK et al. Effects of tocilizumab on neutrophil function and kinetics. Eur J Clin Invest 2017;47:736-45.
17. Wright HL, Cross AL, Edwards SW, Moots RJ. Effects of IL-6 and IL-6 blockade on neutrophil function in vitro and in vivo. Rheumatology 2014;53:1321-31.
18. Emery P, Rondon J, Parrino J, et al. Safety and tolerability of subcutaneous sarilumab and intravenous tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2019;58(5):849-58.

Sarilumab, a new interleukin-6 receptor blocker: pharmacological properties, clinical efficacy, and safety in patients with rheumatoid arthritis

P.I. Novikov, S.V. Moiseev

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

Sarilumab is a new interleukin-6 receptor blocker that can be used in combination with methrotrexate or as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis (RA). In double-blind, randomized clinical trial (MOBILITY), treatment with sarilumab and methotrexate in RA patients with a prior inadequate response to methotrexate improved the clinical signs and symptoms of RA, physical function of patients, and inhibited the progression of joint damage compared to placebo and methotrexate. The TARGET clinical study established the clinical efficacy of sarilumab with methotrexate in RA patients who had experienced an inadequate response to, or intolerance of, TNF inhibitors. In MONARCH study, sarilumab was more effective than adalimumab in improving RA signs and symptoms and physical function over 24 weeks in patients with RA considered inappropriate for continued treatment with methotrexate. Safety profile of sarilumab was consistent with that of interleukin-6 pathway inhibitor.

Key words. *Sarilumab, interleukin-6, rheumatoid arthritis, treatment.*

Conflict of interest: P.N. participates in educational programs of Sanofi. S.M. has no conflict of interest.

Correspondence to: S.V. Moiseev. Tareev Clinic of Internal Diseases. Rossolimo, 11/5, Moscow 119435, Russia. avt420034@yahoo.com.

To cite: Novikov PI, Moiseev SV. Sarilumab, a new interleukin-6 receptor blocker: pharmacological properties, clinical efficacy, and safety in patients with rheumatoid arthritis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2019;28(4):37-42. DOI 10.32756/0869-5490-2019-4-37-42.

interaction4_Layout 1 19.11.19 14:01 Page 43

Цитохром P450-опосредованные взаимодействия моноклональных антител и малых молекул

Л.И. Емельянова, А.С. Колбин

ФГБОУ ВО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова" Минздрава РФ.

Для корреспонденции: Л.И. Емельянова. 197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. milena1811@yandex.ru.

Иммунологически активные белки, такие как интерфероны, интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6, ИЛ-10, различные лиганды, например, фактор некроза опухоли α, вырабатываемые в организме млекопитающих в ответ на инфекционные или воспалительные процессы, способны ингибировать активность ферментов CYP450, что может привести к увеличению концентрации в крови лекарственных средств (ЛС), являющихся субстратами цитохрома P450, и развитию токсических эффектов. Уменьшение уровня провоспалительных цитокинов при введении моноклональных антител к цитокинам или их рецепторам, наоборот, может вызвать восстановление активности печеночных ферментов, которая снижается на фоне инфекции или воспаления. Это может сопровождаться снижением эффективности ЛС, являющихся субстратами CYP450, за счет их ускоренного метаболизма и снижения концентрации. В статье представлен обзор исследований CYP450-опосредованных взаимодействий между моноклональными антителами, модулирующими активность цитокинов, и другими ЛС.

Ключевые слова. *Моноклональные ан тителa, малые молекулы, лекарственное взаимодействие, цитохром P450, провоспалительные цитокины, модуляторы цитокинов.*

Для цитирования: Емельянова Л.И., Колбин А.С. Цитохром P450-опосредованные взаимодействия моноклональных антител и малых молекул. Клин фармакол тер 2019;28(4):43-49. DOI 10.32756/0869-5490-2019-4-43-49.

В настоящее время генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), к которым относятся терапевтические моноклональные антитела (МАТ), используют для лечения различных заболеваний в онкологии, ревматологии, трансплантологии, гастроэнтерологии, дерматологии и других областях медицины. МАТ к различным цитокинам, или антицитокиновые препараты, которые рассматриваются в данной статье, наиболее широко применяют у пациентов с ревматическими заболеваниями, в том числе ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом, системными васкулитами и др. Применение МАТ позволяет добиться значительного улучшения состояния у больных с системными аутоиммунными заболеваниями, которые не отвечают на стандартную иммуносупрессивную терапию [1]. МАТ обычно назначают пациентам, резистентным к лечению базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), хотя в некоторых случаях они используются и в качестве препаратов первой линии. В целом МАТ по безопасности по крайней мере не уступают стандартным БПВП [2].

Применение антицитокиновых препаратов позволило существенно повысить эффективность терапии различных аутоиммунных заболеваний. Во многих случаях они позволяют преодолеть терапевтическую резистентность и улучшить не только ближайший, но и отдаленный прогноз при многих системных аутоиммунных заболеваниях [3,4]. Внедрение в клиническую практику МАТ стало крупнейшим достижением в лечении иммуновоспалительных ревматических заболеваний в начале XXI века, а создание новых антицитокиновых препаратов имеет важное значение для прогресса ревматологии и многих других разделов современной медицины [5].

Терапевтические МАТ – это иммуноглобулины класса G, который получают биотехнологическим (генно-инженерным) путем. Фармакокинетические свойства МАТ отличаются от свойств лекарственных средств (ЛС), полученных химическим путем – малых молекул. МАТ выпускаются только в инъекционных формах для подкожного и внутривенного введения. Пероральное введение МАТ невозможно в связи с большой

interaction4_Layout 1 19.11.19 14:01 Page 44

ТАБЛИЦА 1. Возможное взаимодействие МАТ с другими ЛС

МАТ	ЛС	Влияние на CYP450	Эффект	Ссылки
Базиликсимаб	Циклоспорин	Ингибирование CYP3A	↑ концентрации циклоспорина	[40]
	Такролимус	Ингибирование CYP3A	↑ концентрации такролимуса на 63%	[41]
Муромомаб	Циклоспорин	Ингибирование CYP3A	↑ концентрации циклоспорина	[45]
Тоцилизумаб	Омепразол	Повышение экспрессии CYP2C19	↓ концентрации омепразола на 28%,	[50]
	Симвастатин	Повышение экспрессии CYP3A4	↓ концентрации симвастатина на 57%	
Сарилумаб	Симвастатин	Повышение экспрессии CYP3A4	↓ концентрации симвастатина на 45%, ↓ концентрации симвастатиновой кислоты на 36%	[53]
Адалимумаб	Дулоксетин	Возможное повышение экспрессии CYP2D6 и/или CYP1A2	↓ концентрации дулоксетина	[55]
Брентуксимаб ведотин	Рифампицин	Повышение экспрессии CYP3A4	↓ концентрации MMAE на 46%	[68]
	Кетоконазол	Ингибирование CYP3A4	↑ концентрации MMAE на 34%	

Примечание: МАТ — моноклональное антитело; CYP — цитохром P450; MMAE - монометил ауристатин E.

молекулярной массой (более 150 тысяч дальтон), гидрофильностью и деградацией в желудочно-кишечном тракте. Из-за большого размера молекул распределение в тканях медленное, а объем распределения обычно низкий. В отличие от малых молекул, метаболизм которых осуществляется в основном системой цитохрома P450 (цитохром P450-зависимой монооксигеназой), МАТ подвергаются внутриклеточному катаболизму до олигопептидов и аминокислот посредством фагоцитоза или мишень-опосредованных механизмов. Для большинства МАТ (кроме мышиных) характерен длительный период полувыведения (в среднем 2-3 недели) [6,7].

В связи с принципиальными различиями между малыми молекулами и МАТ, разными путями метаболизма и элиминации взаимодействия между ними представлялись маловероятными. Поэтому первоначально проблеме возможных взаимодействий МАТ и малых молекул уделялось мало внимания. Кроме того, проведение исследований в этой области представляет собой сложную задачу, что связано с четвертичной структурой и нестабильностью крупных белковых молекул, а также с особенностями фармакокинетики МАТ.

Однако в последние годы взгляд на проблему взаимодействий МАТ с малыми молекулами начал постепенно меняться. Это связано с выходом на рынок большого количества МАТ, а также с расширением показаний к назначению ранее зарегистрированных препаратов. Соответственно, многие пациенты, страдающие хроническими заболеваниями, вынуждены принимать различные ЛС совместно с МАТ. Эта проблема особенно актуальна у пациентов пожилого и старческого возраста, у которых полипрагмазия наблюдается наиболее часто.

Все чаще стали появляться сообщения о случаях взаимодействий между МАТ и малыми молекулами. Тем не менее, в российских инструкциях по применению некоторых МАТ по-прежнему указывается, что "*поскольку препарат является иммуноглобулином, не ожидается каких-либо метаболических взаимодействий с одновременно применяемыми другими лекарственными препаратами*" [8]. Подобные фразы могут ввести в заблуждение врачей, назначающих МАТ совместно с другими ЛС, а межлекарственные взаимодействия могут привести к развитию токсичности или к снижению эффективности терапии.

Взаимодействия между МАТ и малыми молекулами могут происходить на фармакодинамическом уровне посредством воздействия на рецепторы, лиганды и клетки-мишени, а также на фармакокинетическом уровне посредством влияния одних ЛС на процессы всасывания, распределения, метаболизма и элиминации других ЛС. Несмотря на отсутствие метаболизма системой цитохрома P450, МАТ, тем не менее, могут влиять на активность ферментов этой системы.

В статье представлен обзор исследований взаимодействий МАТ с малыми молекулами на уровне метаболизма в системе цитохрома P450. Сводная информация о подобном взаимодействии представлена в табл. 1.

Влияние воспаления на активность системы цитохрома P450

Модуляцию экспрессии изоферментов CYP450 могут провоцировать различные ксенобиотики, попадающие в организм, включая ЛС, пищевые продукты и др. Взаимодействие между ними может сопровождаться увеличением риска токсичности ЛС либо снижением эффективности терапии. Изменение активности изоферментов CYP450 может быть вызвано не только ксенобиотиками. Имеющиеся данные свидетельствует о том, что воспаление при инфекциях, онкологических и аутоиммунных заболеваниях, обширных повреждениях и травмах может влиять на активность системы цитохрома P450 [9-15].

Впервые такой случай был описан в 1978 году. K. Chang и соавт. выявили увеличение концентрации теофиллина в плазме у детей с бронхиальной астмой во время инфекций верхних дыхательных путей, вызванных вирусом гриппа А и аденовирусом, и предположили, что вирусная инфекция способна вызывать изменение метаболизма ЛС [16]. Похожий случай был зафиксирован двумя годами позже во время эпидемии гриппа в Сиэтле (США): снижение клиренса теофиллина во время гриппа у 11 детей с бронхиальной астмой

interaction4_Layout 1 19.11.19 14:01 Page 45

осложнилось нежелательными эффектами препарата, которые потребовали госпитализации. У 3 детей наблюдались головные боли, у 8 – тошнота и рвота, у 2 – судороги [17]. На основании опытов *in vitro* на культуре гепатоцитов мыши было высказано предположение, что эндогенные интерфероны, вырабатываемые в ответ на присутствие в организме вируса гриппа, сыграли основную роль в снижении активности печеночных ферментов, ответственных за метаболизм теофиллина [18].

Еще одним примером взаимодействия между болезнью и ЛС может служить исследование P. Mayo и соавт., которые изучали фармакокинетику и фармакодинамику верапамила у пациентов с ревматоидным артритом. У обследованных пациентов концентрации верапамила в плазме были значительно выше, чем у здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту. При этом у пациентов с ревматоидным артритом было зафиксировано 7-кратное увеличение сывороточного содержания интерлейкина (ИЛ)-6 [19].

Z. Abdel-Razzak и соавт. исследовали действие 5 цитокинов, в том числе ИЛ-1 β, ИЛ-4, ИЛ-6, фактора некроза опухоли (ФНО)-α и интерферона (ИФН)-γ, на экспрессию изоферментов цитохрома P450 (CYP1A2, CYP2C, CYP2E1, CYP3A) на культуре гепатоцитов человека. Результаты исследования показали, что ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНО-α в наибольшей степени ингибировали ферменты цитохрома P450. После 3-дневного применения данных цитокинов степень подавления мРНК и активности ферментов составила более 40%. ИФН-γ вызывал снижение уровней мРНК CYP1A2 и CYP2E1, но не влиял на CYP3A. ИЛ-4 напротив, увеличивал активность CYP2E1 в 5 раз, в связи с чем авторы исследования предположили, что в процесс воздействия цитокинов на активность ферментов цитохрома P450 могут быть вовлечены различные регуляторные механизмы [20].

В исследовании K. Slaviero и соавт. было показано, что у пациентов с онкологическими заболеваниями на поздних стадиях значительное снижение активности CYP3A4 ассоциировано с повышенными плазменными концентрациями воспалительных медиаторов, особенно ИЛ-6, а также С-реактивного белка (СРБ). CYP3A4 является изоферментом, участвующим в метаболизме большинства цитотоксических ЛС – паклитаксела, доцетаксела, иринотекана, топотекана, винкристина, винбластина и винорелбина, а также циклофосфамида, этопозида и тамоксифена. Таким образом, у пациентов с онкологическими заболеваниями, получающих указанные препараты, имеется повышенный риск токсичности химиотерапии [13]. Данные об ингибировании активности CYP3A4 под действием ИЛ-6 у онкологических пациентов были получены и другими авторами [11,21].

У пациентов с застойной сердечной недостаточностью также было выявлено увеличение концентраций ИЛ-6 и ФНО-α в сыворотке [22,23], которое сопровождалось снижением метаболизма ЛС, являющихся субстратами CYP2C19 и CYP1A2 [24].

Предполагается, что влияние воспалительных и инфекционных процессов на метаболизм ЛС происходит по следующему механизму: воспаление стимулирует высвобождение цитокинов из моноцитов, макрофагов и стромальных клеток, что приводит к модуляции активности факторов транскрипции в печени. Эти изменения в конечном итоге ведут к ингибированию большинства генов CYP450. Высвобождение цитокинов также вызывает активацию NO-синтазы с образованием оксида азота (NO), который непосредственно ингибирует экспрессию ферментов CYP450 и/или подавляет функции белков цитохрома P450 посредством их дестабилизации [11,20,25].

Эти данные позволяют предположить, что МАТ к цитокинам также способны изменять работу системы цитохрома P450.

Влияние цитокинов и МАТ к цитокинам на активность системы CYP450

Интерлейкин-1. ИЛ-1 является цитокином, продуцируемым макрофагами, моноцитами и дендритными клетками в ответ на микробную инвазию, воспаление и повреждение тканей [26]. В исследовании на культуре гепатоцитов человека было продемонстрировано геноспецифическое действие воспалительных цитокинов на уровень мРНК CYP2C, CYP2B6 и CYP3A4 изоферментов цитохрома P450. ИЛ-1 подавлял экспрессию CYP2C8 и CYP3A4 примерно на 75% и 95%, соответственно, не оказывая влияния на экспрессию изоферментов CYP2B6, 2C9, 2C18 и 2C19 [27].

Интерлейкин-2. ИЛ-2 играет важную роль в запуске иммунного ответа, связываясь с рецепторами на поверхности Т-лимфоцитов и стимулируя их пролиферацию и дальнейший синтез ИЛ-2. Взаимодействие ИЛ-2 со специфическими рецепторами приводит также к активации естественных киллеров, лизирующих опухолевые клетки [28-31]. Ингибирующее действие ИЛ-2 на цитохром P450 было показано на культуре гепатоцитов крыс [32]. Подавление активности цитохрома P450 было также зафиксировано у пациентов, получающих терапию ИЛ-2. Назначение пациентам с колоректальным раком и метастазами в печени высоких доз ИЛ-2 приводило к снижению активности CYP1A2, CYP2C, CYP2E1 и CYP3A4 на 37%, 45%, 60% и 39%, соответственно, по сравнению с контрольной группой. В целом активность цитохрома P450 снизилась на 32% [33]. Считается, что ИЛ-2 может подавлять активность ферментов CYP450, непосредственно связываясь с рецепторами ИЛ-2 на гепатоцитах, а также косвенно, посредством воздействия на клетки Купфера [34].

Интерлейкин-6. ИЛ-6 — это цитокин, продуцируемый макрофагами и другими типами клеток при воспалении или инфекциях в ответ на различные факторы, такие как ИЛ-1 и ФНО-α [26,35]. Влияние этого цитокина на активность ферментов CYP450 установлено в нескольких исследованиях. Была выявлена связь между повышенными концентрациями ИЛ-6 в плазме и ингибированием активности CYP1A2 и CYP2C19, в то время

interaction4_Layout 1 19.11.19 14:01 Page 46

как ИЛ-6 не оказывал влияния на активность CYP2D6 и CYP2E1 [24]. Кроме того, наблюдалась ассоциация между повышенными концентрациями ИЛ-6 и ингибированием CYP3A-зависимого метаболизма циклоспорина, выражавшаяся в трехкратном увеличении концентрации этого препарата у пациентов, перенесших трансплантацию костного мозга [36]. В исследованиях *in vitro* на культуре гепатоцитов человека ИЛ-6 снижал активность изоферментов CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 [37].

ИЛ-6, в отличие от ИЛ-1 и ИЛ-2, не используют в терапевтических целях. Однако приведенные данные имеют важное клиническое значение при назначении ЛС пациентам с повышенным уровнем ИЛ-6. Например, у пациентов с ревматоидным артритом повышен риск развития миопатии за счет снижения скорости выведения симвастатина, являющегося субстратом CYP3A4. Миопатия, вызванная симвастатином, имеет дозозависимый характер, что обосновывает применение препарата в меньшей дозе у таких пациентов с целью снижения риска развития поражения мышц. Кроме того, пациентов целесообразно информировать о симптомах миопатии, таких как мышечная боль и слабость, и рекомендовать сообщать о них лечащему врачу. Изменения фармакокинетики ЛС у пациентов с повышенным уровнем ИЛ-6 могут наблюдаться и при применении других субстратов CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, и CYP3A4.

Фактор некроза опухоли α. ФНО-α является мощным провоспалительным цитокином, продуцируемым активированными макрофагами и лимфоцитами. R. Frye и соавт. выявили отрицательную корреляцию между концентрациями ФНО-α в плазме и активностью CYP2C19 у пациентов с застойной сердечной недостаточностью. Эти данные могут объяснить усиление фармакологического ответа и развитие нежелательных явлений при лечении ЛС, являющимися субстратами CYP2C19, у данных пациентов [24]. A. Glassman и соавт. наблюдали тяжелую ортостатическую гипотензию у 7 из 15 пациентов с застойной сердечной недостаточностью, получавших имипрамин – субстрат CYP2C19, в связи с чем последний был отменен [38].

Модуляторы ИЛ-2. Базиликсимаб – МАТ, взаимодействующее с рецепторами ИЛ-2 на поверхности активированных Т-лимфоцитов и блокирующее связывание ИЛ-2 и пролиферацию Т-клеток [39]. J. Strehlau и соавт. в ретроспективном исследовании в группе детей, получавших базиликсимаб, отметили значительное повышение концентрации в крови циклоспорина (более 300 нг/мл) в раннем посттрансплантационном периоде по сравнению с таковой у реципиентов почечного трансплантата, которые принимали циклоспорин без базиликсимаба. У 3 из 24 детей, получавших базиликсимаб, наблюдалось повышение активности печеночных ферментов, а у 2 детей при биопсии почек был выявлен острый тубулярный некроз, связанный с токсичностью циклоспорина. Авторы предположили, что повышение концентрации циклоспорина является следствием ИЛ-2-рецептор-опосредованного изменения активности системы цитохрома P450, вызванного базиликсимабом. По мнению авторов, начальная доза циклоспорина у детей с пересаженной почкой, получающих базиликсимаб, должна быть уменьшена до 400 мг/м^2 или менее (вместо 500 мг/м^2), чтобы избежать нежелательной токсичности циклоспорина [40].

В другом исследовании у взрослых пациентов, получавших базиликсимаб в дозе 20 мг, концентрация такролимуса была на 63% выше, чем у пациентов контрольной группы, которым базиликсимаб не назначали. На третий день после начала терапии у половины пациентов группы базиликсимаба была зарегистрирована супратерапевтическая концентрация такролимуса (более 20 нг/мл), которая ассоциировалась с развитием острого тубулярного некроза, подтвержденного при биопсии почки [41].

Механизм данных лекарственных взаимодействий не установлен. Полагают, что базиликсимаб, связываясь с ИЛ-2-рецепторами на поверхности Т-лимфоцитов, вытесняет ИЛ-2 из комплекса с рецепторами. Высвободившийся ИЛ-2 начинает взаимодействовать со специфическими рецепторами в клетках печени и кишечника, влияя на активность CYP3A4 [42,43]. Сходный механизм может объяснять взаимодействие муромомаба и циклоспорина.

Муромомаб – первое МАТ, которое было одобрено в 1985 году для профилактики отторжения почечного трансплантата. Препарат связывается с CD3 антигеном на поверхности Т-лимфоцитов [44]. В группе пациентов, получавших муромомаб в комбинации с циклоспорином 4 мг/кг два раза в день, концентрация последнего на 5-й день от начала терапии была значительно выше, чем в группе пациентов, получавших антилимфоцитарный иммуноглобулин в комбинации с циклоспорином (265 и 136 нг/мл, соответственно) [45].

Ранее было установлено, что введение муромомаба сопровождается высвобождением из Т-лимфоцитов цитокинов, таких как ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-6, ФНО-α и ИФН-γ [46,47]. Было высказано предположение, что взаимодействие муромомаба и циклоспорина является результатом цитокин-опосредованного ингибирования изоферментов цитохрома P450. Учитывая возможность подобного межлекарственного взаимодействия при назначении комбинированной терапии, титрование дозы циклоспорина в раннем посттрансплантационном периоде имеет важное значение для предупреждения развития нежелательных явлений [45].

Модуляторы ИЛ-6. Тоцилизумаб – МАТ, которое связывается как с растворимыми, так и с мембранными рецепторами ИЛ-6 [35]. Применяется для лечения ревматоидного артрита и гигантоклеточного артериита. Исследования *in vitro* показали, что тоцилизумаб может влиять на экспрессию многих ферментов CYP, включая CYP1A2, CY2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4 [48]. Тоцилизумаб блокирует действие ИЛ-6 и нормализует экспрессию данных изоферментов, что может послужить причиной недостаточной эффектив-

interaction4_Layout 1 19.11.19 14:01 Page 47

ности ЛС, которые являются их субстратами [49]. Так, у пациентов с ревматоидным артритом концентрация симвастатина, субстрата CYP3A4, через одну неделю после однократного введения тоцилизумаба (10 мг/кг) снижалась на 57%, а концентрация омепразола, субстрата CYP2C19, – на 28%, в то время как концентрация декстрометорфана, субстрата CYP2D6, не изменялась. При этом, низкие концентрации симвастатина сохранялись более 5 недель после отмены тоцилизумаба [50,51].

Таким образом, при лечении тоцилизумабом совместно с ЛС, которые метаболизируются под действием указанных изоферментов, для достижения терапевтического эффекта может потребоваться увеличение дозы ЛС.

Сарилумаб – еще один ингибитор ИЛ-6, который был зарегистрирован в Российской Федерации в 2018 году для лечения ревматоидного артрита. Как и тоцилизумаб, он специфически связывается как с растворимыми, так и с мембранными рецепторами ИЛ-6 [52]. Через неделю после однократного подкожного введения сарилумаба в дозе 200 мг экспозиция симвастатина и симвастатиновой кислоты в крови уменьшилась на 45% и 36%, соответственно [53]. Сарилумаб, вероятно, может влиять и на концентрацию других субстратов CYP3A4.

Ингибиторы фактора некроза опухоли α. Адалимумаб – селективный блокатор ФНО-α, который применяется для лечения ревматоидного артрита и других аутоиммунных заболеваний [54]. J. Wu и соавт. описали возможное взаимодействие адалимумаба с дулоксетином и/или прегабалином. Женщине с сахарным диабетом 1 типа и периферической нейропатией, получавшей дулоксетин 60 мг в день и прегабалин 200 мг три раза в день, был назначен адалимумаб для лечения псориаза и псориатического артрита. После третьей и четвертой инъекций адалимумаба было отмечено появление болей в нижних конечностях, которые исчезли после удвоения дозы дулоксетина [55]. Дулоксетин метаболизируется системой цитохрома P450, в частности изоферментами CYP2D6 и CYP1A2 [56]. Можно предположить, что адалимумаб может увеличивать клиренс любого ЛС, которое метаболизируется данными ферментами, за счет устранения ингибирующего эффекта ФНО-α на экспрессию изоферментов CYP450 [57].

Инфликсимаб представляет собой МАТ, которое связывается с растворимой и трансмембранной формами ФНО-α [58]. В 2002 году Американской администрацией по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами (FDA) было получено сообщение (№3970925) о возможном межлекарственном взаимодействии инфликсимаба: у 27-летней курящей женщины, принимавшей контрацептивный препарат Лоэстрин (этинилэстрадиол + норэтистерон) в течение около 8-9 мес, была зарегистрирована беременность после четырех инфузий инфликсимаба в дозе 5 мг/кг. Пациентка в прошлом принимала также месалазин [59]. Наступление беременности после назначения инфликсимаба могло быть результатом снижения эффективности контрацептивного действия препарата в связи с увеличением активности ферментов цитохрома P450.

Информация о межлекарственном взаимодействии в листках-вкладышах, зарегистрированных FDA

До 2007 года в инструкциях по применению терапевтических МАТ не содержалось информации о межлекарственных взаимодействиях на уровне цитохрома P450. Рилонацепт, антагонист ИЛ-1 рецепторов, стал первым модулятором цитокинов, в листке-вкладыше к которому была указана информация о возможности взаимодействий, опосредованных CYP [60]. Несмотря на отсутствие данных о межлекарственных взаимодействиях некоторых модуляторов цитокинов с малыми молекулами, возможность таких взаимодействий не исключается FDA. Например, в инструкциях по применению канакинумаба и рилонацепта (ингибиторов ИЛ-1), секукинумаба (ингибитора ИЛ-17А), устекинумаба (анти-ИЛ12/23), ингибиторов ФНО- α инфликсимаба, адалимумаба и голимумаба, одобренных FDA, содержится следующая информация: "*Ферменты CYP450 могут подавляться повышенными уровнями цитокинов, например, ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, ИФН, при хроническом воспалении. Следовательно, можно ожидать, что ЛС, которые ингибируют активность цитокинов, могут вызывать нормализацию активности ферментов CYP450. Данный эффект может иметь клиническое значение при применении субстратов CYP450 с узким терапевтическим индексом, дозу которых подбирают индивидуально, например, варфарина, циклоспорина, теофиллина. У пациентов, получающих данные ЛС, должен осуществляться терапевтический мониторинг эффекта или концентрации препарата с коррекцией дозы ЛС при необходимости*" [61].

В инструкциях по применению ингибиторов ИЛ-6, таких как тоцилизумаб, сарилумаб и силтуксимаб, содержится дополнительная информация о необходимости соблюдения осторожности при назначении ЛС, являющихся субстратами CYP3A4, снижение эффективности которых является крайне нежелательным (аторвастатин, симвастатин, ловастатин, блокаторы кальциевых каналов, оральные контрацептивы и др.). При этом подчеркивается, что эффект модуляторов ИЛ-6 на активность ферментов CYP450 может сохраняться в течение нескольких недель после прекращения терапии ГИБП [62].

Не все МАТ, модулирующие активность цитокинов, способны влиять на изоферменты CYP450. В качестве примера можно привести деносумаб, предназначенный для лечения остеопороза. Деносумаб – это МАТ, которое связывается с RANKL (рецептор активатора ядерного фактора каппа B) на поверхности остеокластов и блокирует его активность. RANKL был классифицирован как цитокин [63-65]. G. Jang и соавт. не наблюдали какого-либо эффекта деносумаба на метаболизм мидазолама, субстрата CYP3A4, у женщин с постменопаузальным остеопорозом [66].

interaction4_Layout 1 19.11.19 14:01 Page 48

Влияние малых молекул на метаболизм МАТ системой цитохрома P450

МАТ не имеют общих путей метаболизма с малыми молекулами и, следовательно, напрямую не конкурируют с химическими ЛС за эти пути. Однако, МАТ могут оказывать непрямое действие на печеночный метаболизм малых молекул. В то же время предположение, что малые молекулы могут влиять на метаболизм МАТ системой цитохрома P450, кажется маловероятным. Тем не менее, один подобный случай был описан при применении брентуксимаба ведотина, который предназначен для лечения CD30+ ходжкинской лимфомы. Препарат представляет собой конъюгат МАТ и противоопухолевого агента, который связывается с CD30 на поверхности опухолевой клетки. Посредством эндоцитоза образующийся комплекс проникает в клетку и транспортируется в лизосомы, где в результате протеолитического расщепления высвобождается активный компонент – монометил ауристатин E (MMAE), разрушающий сеть микротрубочек и угнетающий клеточный цикл. Антитело катаболизируется как белок, а метаболит MMAE является субстратом CYP3A4 и CYP2D6, т.е. подвергается метаболизму подобно малым молекулам [67]. Концентрация MMAE может изменяться при совместном назначении с индукторами или ингибиторами цитохрома P450. В исследовании T. Han и соавт. при совместном назначении брентуксимаба ведотина с рифампицином, индуцирующим цитохром P450, концентрация MMAE снизилась на 46%, а при совместном назначении брентуксимаба ведотина с кетоконазолом, являющимся ингибитором цитохрома P450, концентрация MMAE увеличилась на 34% [68].

Заключение

Долгое время проблема взаимодействий между МАТ и малыми молекулами недооценивалась и оставалась малоизученной, что частично связано со сложностью проведения исследований в данной области. В настоящее время в научной литературе имеется ограниченное количество данных о подобном взаимодействии. Тем не менее, сегодня признается, что влияние МАТ на изоферменты цитохрома P450 имеет клиническое значение при одновременном применении субстратов CYP450 с узким терапевтическим индексом, дозы которых необходимо подбирать индивидуально. При лечении ингибиторами ИЛ-6 следует соблюдать осторожность при совместном назначении субстратов CYP3A4, снижение эффективности которых является крайне нежелательным. Таким образом, при применении МАТ, модулирующих активность цитокинов, необходимо учитывать риск потенциальных взаимодействий с другими ЛС и тщательно контролировать состояние пациентов, получающих комбинированную терапию.

Конфликт интересов: нет.

1. Мухин Н.А., Новиков П.И., Моисеев С.В. Оценка краткосрочной эффективности и безопасности биологических препаратов при различных ревматических заболеваниях – опыт многопрофильного терапевтического стационара. Научно-практическая ревматология 2013;51(2):138–44. [Mukhin NA, Novikov PI, Moiseev SV. Evaluation of the short-term efficacy and safety of biological agents in different rheumatic diseases: a multidisciplinary therapeutic hospital's experience. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya 2013;51(2):138-44. (In Russ.)].
2. Чичасова Н.В., Насонов Е.Л. Безопасность применения генно-инженерных биологических препаратов при ревматоидном артрите. Современная ревматология 2010;1(10):46-58. [Chichasova NV, Nasonov EL. Safety of using genetic engineering biological agents in rheumatoid arthritis. Sovremennaya revmatologiya 2010;1(10):46-58. (In Russ.)].
3. Мазуров В.И., Трофимов Е.А. Инновационные методы лечения системных аутоиммунных заболеваний. Вестник РАМН 2015;70(2):165–8. [Mazurov VI, Trofimov EA. Innovative methods of some systemic autoimmune diseases treatment. Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk 2015;70(2):165–8. (In Russ.)].
4. Маслянский А.Л., Мазуров В.И., Зоткин Е.Г. и соавт. Анти-В-клеточная терапия аутоиммунных заболеваний. Медицинская иммунология 2007;9(1): 15-34. [Masliansky AL, Mazurov VI, Zotkin EG, et al. Anti-B-cell therapy of autoimmune diseases. Medicinskaya Immunologiya 2007;9(1):15-34. (In Russ.)].
5. Насонов Е.Л., Лила А.М. Ингибиция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. Научно-практическая ревматология 2017;55(6):590-9. [Nasonov EL, Lila AM. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: achievements, prospects, and hopes. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya 2017;55(6): 590-9 (In Russ.)].
6. Keizer RJ, Huitema ADR, Schellens JHM, et al. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet 2010;49(8):493-507.
7. Mallick P, Taneja G, Moorthy B, et al. Regulation of drug-metabolizing enzymes in infectious and inflammatory disease: implications for biologics–small molecule drug interactions. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2017;13(6):605–16.
8. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Базиликсимаб. Ссылка активна на 04.06.2019. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d8005359-fb9f-4550-8ac2-a939be3f12bf&t=.
9. Prandota J. Important role of proinflammatory cytokines/other endogenous substances in drug-induced hepatotoxicity: depression of drug metabolism during infections/inflammation states, and genetic polymorphisms of drug metabolizing enzymes/cytokines may markedly contribute to this pathology. Am J Ther 2005; 12:254-61.
10. Morgan ET. Regulation of cytochromes P450 during inflammation and infection. Drug Metab Rev 1997;29:1129-88.
11. Morgan ET, Goralski KB, Piquette-Miller M, et al. Regulation of drug metabolizing enzymes and transporters in infection, inflammation, and cancer. Drug Metab Dispos 2008;36:205-16.
12. Morgan ET. Impact of infectious and inflammatory disease on cytochrome P450-mediated drug metabolism and pharmacokinetics. Clin Pharmacol Ther 2009;85: 434-8.
13. Slaviero KA, Clarke SJ, Rivory LP. Inflammatory response: an unrecognised sour ce of variability in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of cancer chemotherapy. Lancet Oncol 2003;4:224–32.
14. Renton KW. Cytochrome P450 regulation and drug biotransformation during inflammation and infection. Curr Drug Metab 2004;5:235–43.
15. Aitken AE, Richardson TA, Morgan ET. Regulation of drug-metabolizing enzymes and transporters in inflammation. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2006;46: 123–49.
16. Chang KC, Bell TD, Lauer BA, et al. Altered theophylline pharmacokinetics during acute respiratory viral illness. Lancet 1978;1:1132-3.
17. Kraemer MJ, Furukawa CT, Koup JR, et al. Altered theophylline clearance during an influenza B outbreak. Pediatrics 1982;69:476-80.
18. Renton KW, Deloria LB, Mannering GJ. Effects of polyribonoinosinic acid polyribocytidylic acid and a mouse interferon preparation on cytochrome P-450-dependent monooxygenase systems in cultures of primary mouse hepatocytes. Mol Pharmacol 1978;14:672-81.
19. Mayo PR, Skeith K, Russell AS, et al. Decreased dromotropic response to verapamil despite pronounced increased drug concentration in rheumatoid arthritis. Br J Clin Pharmacol 2000;50:605-13.
20. Abdel-Razzak Z, Loyer P, Fautrel A, et al. Cytokines downregulate expression of major cytochrome P-450 enzymes in adult human hepatocytes in primary culture. Mol Pharmacol 1993;44:707-15.
21. Kacevska M, Robertson GR, Clarke SJ, et al. Inflammation and CYP3A4-mediated drug metabolism in advanced cancer: Impact and implications for chemotherapeutic drug dosing. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2008;4:137–49.
22. Mann DL, Young JB. Basic mechanisms in congestive heart failure. Recognizing the role of proinflammatory cytokines. Chest 1994;105:897-904.
23. Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, et al. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). J Amer Coll Cardiol 1996; 27:1201-6.
24. Frye RF, Schneider VM, Frye CS, et al. Plasma levels of TNF-alpha and IL-6 are inversely related to cytochrome P450-dependent drug metabolism in patients with congestive heart failure. J Card Fail 2002;8:315-9.
25. Monshouwer M, Witkamp RF, Nijmeijer SM, et al. Suppression of cytochrome P450- and UDP glucuronosyl transferase-dependent enzyme activities by proinflammatory cytokines and possible role of nitric oxide in primary cultures of pig hepatocytes. Toxicol Appl Pharmacol 1996;137:237-44.
26. Lee J-I, Zhang L, Men AY, et al. CYP-mediated therapeutic protein-drug interactions. Clin Pharmacokinet 2010;49(5):295-310.
27. Aitken AE, Morgan ET. Gene-specific effects of inflammatory cytokines on cytochrome P450 2C, 2B6 and 3A4mRNA levels in human hepatocytes. Drug

interaction4_Layout 1 19.11.19 14:01 Page 49

Metab Dispos 2007;35:1687-93.
28. Waldmann TA. The IL-2/IL-2 receptor system: A target for rational immune intervention. Immunol Today 1993;14:264–70.
29. Nelson BH, Lord JD, Greenberg PD. Cytoplasmic domains of the interleukin-2 receptor b and g chains mediate the signal for T cell proliferation. Nature 1994;239:333–6.
30. Grimm EA, Robb RB, Roth JA, et al. Lymphokine-activated killer cell phenomenon. J Exp Med 1983;158:1356–61.
31. Trinchieri G. Biology of natural killer cells. Adv Immunol 1989;147:187–376.
32. Tinel M, Robin MA, Doostzadeh J, et al. The interleukin-2 receptor down-regulates the expression of cytochrome P450 in cultured rat hepatocytes. Gastroente - rology 1995;109:1589–99.
33. Elkahwaji J, Robin MA, Berson A, et al. Decrease in hepatic cytochrome P450 after interleukin-2 immunotherapy. Biochem Pharmacol 1999;57:951-4.
34. Sunman JA, Hawke RL, LeCluyse EL, et al. Kupffer cell-mediated IL-2 suppression of CYP3A activity in human hepatocytes. Drug Metab. Dispos 2004;32: 359–63.
35. Sheppard M, Laskou F, Stapleton PP, et al. Tocilizumab (Actemra). Human Vaccines Immunother 2017;13(9):1972–88.
36. Chen YL, Le Vraux V, Leneveu A, et al. Acute-phase response, interleukin-6, and alteration of cyclosporine pharmacokinetics. Clin Pharmacol Ther 1994;55:649-60.
37. European Medicines Agency. RoActemra 20 mg/mL concentrate for solution for infusion: summary of product characteristics. Accessed June 4, 2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_en.pdf.
38. Glassman AH, Johnson LL, Giardina EG, et al. The use of imipramine in depressed patients with congestive heart failure. JAMA 1983;250:1997-2001.
39. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Базиликсимаб. Ссылка активна на 04.06.2019. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d8005359-fb9f-4550-8ac2-a939be3f12bf&t=.
40. Strehlau J, Pape L, Offner G, et al. Interleukin-2 receptor antibody-induced alterations of ciclosporin dose requirements in paediatric transplant recipients. Lancet 2000;356:1327-8.
41. Sifontis NM, Benedetti E, Vasquez EM. Clinically significant drug interaction between basiliximab and tacrolimus in renal transplant recipients. Transplant Proc 2002;34:1730-2.
42. Cavaco M, Goncalves J. Interactions between therapeutic proteins and small molecules: the shared role of perpetrators and victims. Clin Pharmacol Ther 2017;102(4):649–61.
43. Kenny JR, Liu MM, Chow AT, et al. Therapeutic protein drug–drug interactions: navigating the knowledge gaps – highlights from the 2012 AAPS NBC Roundtable and IQ Consortium/FDA Workshop. AAPS Journal 2013;15(4):933–40.
44. Smith SL. Ten years of Orthoclone OKT3 (muromonab-CD3): a review. J Transplant Coord 1996;6(3):109–19.
45. Vasquez EM, Pollak R. OKT3 therapy increases cyclosporine blood levels. Clin Transplant 1997;11:38-41.
46. Chatenoud L, Ferran C, Reuter A, et al. Systemic reaction to the anti-T-cell monoclonal antibody OKT3 in relation to serum levels of tumor necrosis factor and interferon-gamma. N Engl J Med 1989;320:1420-1.
47. Abramowicz D, Schandene L, Goldman M, et al. Release of tumor necrosis factor, interleukin-2, and gamma-interferon in serum after injection of OKT3 monoclonal antibody in kidney transplant recipients. Transplantation 1989;47:606-8.
48. Actemra (tocilizumab): package insert. South San Francisco (CA): Genentech Inc., 2010 Jan 10. Accessed June 4, 2019. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/125276lbl.pdf
49. Keizer RJ, Huitema ADR, Schellens JHM, et al. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet 2010;49(8):493-507.
50. Zhang X, Achmitt S, Grange S, et al. Disease-drug interaction studies of tocilizumab with cytochrome P450 substrates in vitro and in vivo. Clin Pharmacol Ther 2009;85:S59.
51. Schmitt C, Kuhn B, Zhang X, et al. Disease–drug–drug interaction involving tocilizumab and simvastatin in patients with rheumatoid arthritis. Clin Pharmacol Ther 2011;89(5):735–40.
52. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Сарилумаб. Ссылка активна на 04.06.2019. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5b781c69-9631-4661-87a4-3b3bd96a20d9&t=.
53. Lee EB, Daskalakis N, Xu C, et al. Disease–drug interaction of sarilumab and simvastatin in patients with rheumatoid arthritis. Clin Pharmacokinet 2016;56(6): 607–15.
54. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Адалимумаб. Ссылка активна на 04.06.2019. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=68a0249c-70f6-49e0-a53d-56335a74bcf7&t=
55. Wu JJ, Fleming KF. Interaction between adalimumab with concurrent pregabalin and duloxetine administration in a psoriasis patient with diabetic peripheral neuropathy. Cutis 2011;87(5):249-50.
56. Knadler MP, Lobo E, Chappell J, et al. Duloxetine: clinical pharmacokinetics and drug interactions. Clin Pharmacokinet 2011;50(5):281-94.
57. Gupta R, Wu J, Levin E, et al. Possible drug-drug interaction between adalimumab and duloxetine and/or pregabalin in a psoriasis patient. J Drugs Dermatol 2013;12(10):1089.
58. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Инфликсимаб. Ссылка активна на 04.06.2019. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ffb16a28-e345-4d12-90c1-e1c69d856b4c&t=.
59. Remicade (infliximab): FDA approved drug products. Accessed June 4, 2019.https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfmevent=overview.process&ApplNo=103772
60. Arcalyst (rilonacept injection for subcutaneous use): package insert. Tarrytown (NJ): Regeneron Pharmaceuticals. Accessed June 4, 2019. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/125249lbl.pdf.
61. Drug information from Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. Accessed June 5, 2019. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/.
62. Drug information from Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. Accessed June 5, 2019. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/.
63. Anderson DM, Maraskovsky E, Billingsley WL, et al. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. Nature 1997;390:175–9.
64. Wong BR, Rho J, Arron J, et al. TRANCE is a novel ligand of the tumor necrosis factor receptor family that activates c-Jun N-terminal kinase in T cells. J Biol Chem 1997;272:25190–4.
65. Lacey DL, Timms E, Tan HL, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. Cell 1998;93:165–76.
66. Jang G, Kaufman A, Lee E, et al. A clinical therapeutic protein drug-drug interaction study: coadministration of denosumab and midazolam in postmenopausal women with osteoporosis. Pharmacol Res Perspectives. 2014;2(2):e00033.
67. Garnock-Jones K.. Brentuximab vedotin: A review of its use in patients with Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma following previous treatment failure. Drugs 2013;73(4):371-81.
68. Han TH, Gopal AK, Ramchandren R, et al. CYP3A-mediated drug-drug interaction potential and excretion of brentuximab vedotin, an antibody-drug conjugate, in patients with CD30-positive hematologic malignancies. J Clin Pharmacol 2013;53(8):866-77.

Cytochrome P450-mediated interactions of monoclonal antibodies and small-molecules drugs

L.I. Emelianova, A.S. Kolbin

Pavlov First St Petersburg State Medical University,
St Petersburg, Russia

Immunologically active proteins such as interferons, interleukins (IL-1, IL-6, IL-10), various ligands (e.g., tumor necrosis factor alpha) which are produced in mammals in response to infectious or inflammatory processes can inhibit the activity of CYP450 enzymes. This interaction can result in an increase of CYP450-substrates levels and toxic effects of treatment. The use of cytokines as biological drugs also can affect the pharmacokinetics of co-administered medications. On the other hand, a decrease in the cytokines levels induced by monoclonal antibodies can restore liver enzyme activity that may be inhibited during infection or inflammation. This effect can lead to reduced effectiveness of the co-administered drugs that are CYP450 substrates due to the acceleration of drugs metabolism and decrease in their concentration. The article reviews the recent studies of CYP450-mediated interactions between monoclonal antibodies targeting various cytokines and small molecule drugs.

Keywords. *Monoclonal antibodies, small molecule drugs, drug-drug interaction, cytochrome P450, pro-inflammatory cytokines, cytokine modulators.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: L.I. Emelianova. Pavlov First St Petersburg State Medical University. Lev Tolstoy str., 6-8, St Petersburg, 197022, Russia. milena1811@yandex.ru.

To cite: Emelyanova LI, Kolbin AS. Cytochrome P450-mediated interactions of monoclonal antibodies and small-molecules drugs. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2019;28(4):43-49. DOI 10.32756/0869-5490-2019-4-43-49.

lecture4_Layout 1 20.11.19 11:47 Page 50

Биоаналоги в лечении ревматических болезней: pro et contra

И.О. Смитиенко[1], П.И. Новиков[2]

[1]Медицинский центр К+31 “Петровские ворота”; [2]Клиника им. Е.М. Тареева, УКБ №3, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва

Для корреспонденции: И.О.Смитиенко. Медицинский центр К+31 “Петровские ворота”. Москва, 127021, 1-й Колобовский пер., 4. vasculitis@mail.ru.

Для цитирования: Смитиенко И.О., Новиков П.И. Биоаналоги в лечении ревматических болезней: pro et contra. Клин фармакол тер 2019;28(4):50-55. DOI 10.32756/0869-5490-2019-4-50-55.

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) в настоящее время достаточно широко применяются для лечения многих ревматических болезней, в том числе ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, псориатического артрита, системных васкулитов и др. Чаще всего их используют в качестве препаратов второй линии в случае неэффективности или плохой переносимости стандартных базисных противовоспалительных препаратов. Основным препятствием к более частому назначению ГИБП является их высокая стоимость, которая приводит к увеличению затрат на лечение и экономического бремени для системы здравоохранения. Частичным решением этой проблемы является создание экономически более привлекательных биоаналогов ГИБП, которое стало возможным после завершения срока патентов на некоторые оригинальные препараты. Однако следует учитывать, что ГИБП, в отличие от синтетических лекарственных средств (“малых молекул”), характеризуются сложным и многоэтапным процессом производства, что определяет строгие требования к их разработке и регистрации. Чтобы гарантировать не менее высокую эффективность и безопасность биоподобных препаратов по сравнению с оригинальными, потенциальные биоаналоги следует тщательно изучать не только в доклинических, но и рандомизированных контролируемых клинических исследованиях. Сбор данных о безопасности и эффективности биоаналога необходимо продолжать и после его регистрации и внедрения в клиническую практику. В статье обсуждаются результаты клинических исследований российских биоаналогов ритуксимаба, инфликсимаба и адалимумаба, которые были одобрены для применения при ревматических заболеваниях.

Ключевые слова. *Генно-инженерные биологические препараты, биоаналоги, ревматические заболевания.*

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) применяются в ревматологии на протяжении двух десятилетий. За это время список их значительно пополнился и продолжает расширяться (ингибиторы фактора некроза опухоли [ФНО]-α, В-лимфоцитов, рецепторов интерлейкина-6, костимуляции Т-лимфоцитов, интерлей кинов-12/23, интерлейкина-17, интерлейкина-1), как и показания к применению. Последние сегодня включают не только ревматоидный артрит, но и многие другие ревматические заболевания, в том числе редкие. К настоящему времени у некоторых ГИБП закончился срок патентной защиты, в связи с чем начался процесс регистрации их аналогов. На сегодняшний день в Российской Федерации для лечения ревматических заболеваний были одобрены биоаналоги инфликсимаба (инфликсимаб, BIOCAD, Россия, и Фламмэгис, Celltrion Pharm, Республика Корея), ритуксимаба (Ацеллбия, BIOCAD, Россия) и адалимумаба (Далибра, BIOCAD, Рос сия).

Современные принципы разработки биоаналогов

Появление более дешевых биоаналогов приводит к снижению затрат для системы здравоохранения, в том числе за счет падения цен на оригинальные ГИБП, что позволяет охватить лечением большее число пациентов. Например, в одном исследовании было показано, что появление биоаналогов на американском рынке в течение ближайшего десятилетия позволит сократить расходы

lecture4_Layout 1 20.11.19 11:47 Page 51

бюджета более чем на 44 млрд долларов при условии, что стоимость биоподобных препаратов будет на 35% ниже оригинальных ГИБП [1]. Однако очевидно, что сокращение затрат не должно происходить в ущерб эффективности и безопасности лечения ГИБП. В связи с этим в литературе последних лет активно обсуждаются требования к процессу регистрации биоаналогов, в частности необходимость в проведении рандомизированных клинических исследований для подтверждения их сопоставимых эффективности и безопасности по сравнению с оригинальным ГИБП [2-5]. Если подобные исследования не проводились, то препарат предлагается считать "предполагаемой копией" (*intended copy*) референтного ГИБП, а не биоаналогом.

ГИБП, применяющиеся для лечения ревматических заболеваний, представляют собой сложные белковые молекулы (моноклональные антитела, циркулирующие рецепторы, гибридные молекулы), которые производятся с помощью генно-инженерного метода и, в отличие от низкомолекулярных препаратов, не являются точными копиями оригинальных веществ. Это связано с тем, что даже незначительные изменения процесса производства белковых молекул могут привести к изменению их биологической активности и/или иммуногенности и, соответственно, безопасности и эффективности [3]. Свойства белков могут зависеть и от трудно воспроизводимых посттрансляционных изменений, таких как гликозилирование, окисление, метилирование и/или деаминирование [5].

В последние годы Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и регуляторные органы Европейского Союза и США предложили определения биоаналогов. Например, ВОЗ считает таковыми биотерапевтические препараты, которые по качеству, безопасности и эффективности подобны зарегистрированным референтным препаратам [6]. В определении Европейского агентства по лекарствам (EMA) и сходном определении Евразийской экономической комиссии указано, что подобие биоаналога референтному препарату по параметрам качества, биологической активности, безопасности и эффективности должно быть подтверждено при всестороннем исследовании сопоставимости [7,8]. В определении Американского управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарств (FDA) отмечается возможность незначительных различий в клинически неактивных компонентах между биоаналогом и зарегистрированным в США оригинальным ГИБП при отсутствии клинически значимых различий по безопасности, чистоте и активности [9].

Сегодня большинство экспертов сходятся во мнении, что регистрация биоаналога должна производиться на основании результатов не только доклинических, но и клинических исследований 3 фазы, предполагающих прямое сравнение потенциального биоаналога с оригинальным ГИБП (рис. 1) [2,5]. Таким образом, фактически программа разработки биоаналога в значительной степени соответствует таковой оригинального препарата за исключением отсутствия необходимости в проведении исследований 2 фазы, предполагающих изучение режимов введения и выбор оптимальных доз препарата. Регуляторные органы Европы и США, а также Евразийская экономическая комиссия считают целесообразным придерживаться пошагового подхода при изучении биоаналогов [7-9]. При этом объем и характер доклинических и клинических исследований зависят от результатов, полученных на предыдущем этапе. Следует отметить, что необходимо учитывать все полученные данные, а не отдавать предпочтение тому или иному аспекту. Цель любых исследований – выявление потенциальных различий между биоаналогом и оригинальным ГИБП и установление клинического значения различий, если, конечно, таковые будут обнаружены [2].

Рис. 1. Совокупность доказательств (totality of evidence) – основной принцип подтверждения биоподобия. ФК/ФД – фармакокинетика/фармакодинамика

В доклинических исследованиях изучают аминокислотную последовательность, физико-химические свойства, показатели качества белков, подтверждают сопоставимость серий биоаналога и оригинального ГИБП по различным характеристикам, таким как наличие заряженных изоформ, гликозилирование и другие посттрансляционные изменения, составу примесей [8]. Ключевое значение имеет сравнение функциональных свойств ГИБП, таких как связывание моноклональных антител с антигеном-мишенью или Fc-рецепторами, антителозависимая клеточная и комплементзависимая цитотоксичность, активация комплемента [8]. Методы анализа должны быть достаточно чувствительными для выявления различий зависимости активности от концентрации между биоподобным и референтным препаратами. Это означает, что в доклинических исследованиях важно не просто показать наличие у белка определенного свойства, а доказать, что по соответствующему показателю он не отличается от оригинального ГИБП, т.е. является биоподобным.

Такая же цель преследуется в клинических исследованиях, в которых изучают фармакокинетическую и фармакодинамическую эквивалентность биоаналога и

lecture4_Layout 1 20.11.19 11:47 Page 52

оригинального ГИБП (границы сопоставимости по первичным параметрам обычно составляют 80-125%) и подтверждают их сопоставимые клиническую эффективность и безопасность.

Как указано выше, необходимым этапом разработки биоаналога является подтверждение его сопоставимости с оригинальным ГИБП в рандомизированном контролируемом исследовании 3 фазы, которое следует проводить в наиболее "чувствительной" выборке пациентов [2]. Такие исследования должны быть достаточно продолжительными, чтобы изучить сохранение достигнутого ответа в отдаленные сроки и безопасность и иммуногенность более длительной терапии. Одно временно сопоставление результатов лечения в более ранние сроки, например, через 8-12 недель, позволяет сравнить скорость действия препаратов сравнения [10]. Выбор критериев эффективности в сравнительных клинических исследованиях должен быть научно обоснованным. При оценке эффективности необходимо свести к минимуму роль факторов, которые зависят от пациента и заболевания.

Любые белки обладают иммуногенностью, т.е. могут вызывать образование антител, в том числе нейтрализующих, которые нивелируют эффективность лечения ГИБП. По иммуногенности биоаналоги могут гипотетически отличаться от оригинальных препаратов, особенно если в процессе их производства используются иные экспрессирующие конструкции, которые могут привести к модификации свойств биологического препарата [8]. Соответственно, при проведении сравнительного клинического исследования необходимо определять общую частоту образования антител и частоту образования как связывающих, так и особенно нейтрализующих антител, а также их влияние на эффективность ГИБП. Изучение иммуногенности более информативно у пациентов, которым ранее не проводилась терапия ГИБП [11]. В идеале они также не должны получать сопутствующую терапию иммуносупрессивными препаратами. Необходимо учитывать, что иммуногенность ГИБП может зависеть от дозы ГИБП, генетических факторов, особенностей заболевания [2]. Например, в сравнительных клинических исследованиях оригинального инфликсимаба и его биоаналога частота антител к инфликсимабу у пациентов с ревматоидным артритом, получавших инфликсимаб в дозе 3 мг/кг и метотрексат, была выше, чем у больных анкилозирующим спондилитом, которым проводили терапию одним инфликсимабом в дозе 5 мг/кг [12,13].

Экстраполяция показаний к применению биоаналогов

Нужно ли подтверждать биоподобие биоаналога и референтного препарата по каждому показанию к применению? Некоторые специалисты считают необходимым проводить рандомизированные клинические исследования по каждому зарегистрированному показанию [14,15]. Однако подобная практика представляется чрезмерной. По мнению группы экспертов, если на этапе доклинических исследований доказана эквивалентность качественных и функциональных характеристик, а в рандомизированном клиническом исследовании подтверждена сопоставимость клинической эффективности и безопасности биоаналога оригинальному препарату по крайней мере по одному показанию, то полученные данные могут быть экстраполированы на другие показания, по которым биоаналог не изучался [2]. Данная практика правомочна в отношении тех показаний, при которых механизм действия одинаков. Так, многие ГИБП в ревматологии применяются по различным показаниям, например, ингибиторы ФНО-α используют для лечения ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, псориатического артрита, а также псориаза и воспалительных заболеваний кишечника. Специально изучать фармакокинетические свойства или клиническую эффективность биоаналогов ингибиторов ФНО- α у пациентов со всеми заболеваниями, которые служат показаниями к их применению, не имеет особого смысла, учитывая однотипную роль ФНО-α в иммуновоспалительном процессе [2]. Однако некоторые ГИБП, например, ритуксимаб, используются у пациентов не только с ревматическими, но и онкологическими заболеваниями, что может потребовать проведения отдельных фармакокинетических исследований, учитывая потенциальные различия мишень-опосредованного клиренса.

В настоящее время экстраполяция показаний для биоаналогов стала общемировой практикой, которая позволяет производителю не только сократить затраты на клинические исследования и обеспечить препарату более привлекательную стоимость, но и быстрее внедрить его в клиническую практику.

Переключение пациентов с оригинального препарата на биоаналог

Применение биоаналогов в качестве первого ГИБП получает все большее распространение, так как подобная практика увеличивает доступность современных методов лечения для пациентов и ограничивает рост затрат системы здравоохранения. Однако для практикующего специалиста остро стоит вопрос о возможности переключения пациентов с оригинальных ГИБП на биоаналоги. Этот вопрос изучался в клинических исследованиях [16-19] и затрагивается в последних международных рекомендациях по ревматоидному артриту [20] и анкилозирующему спондилиту [21]. В клинической практике можно встретить следующие ситуации, связанные с переключениями между референтным препаратом и его биоаналогом.

• Оригинальный препарат эффективен, однако для уменьшения финансовых затрат учреждения/области/региона может быть рекомендовано переключение на биоаналог с аналогичным международным непатентованным названием (МНН). Данное переключение, как правило, вызывает наименьшее количество вопросов и у клиницистов, и у регуляторов [2]. Более того, по мнению группы экспертов нет оснований ожидать сниже-

lecture4_Layout 1 20.11.19 11:47 Page 53

ние эффективности лечения при переключении между двумя биоаналогами [2]. Недавно Норвежское агентство по лекарствам (Norwegian Medicines Agency) предложило разрешить автоматическую замену оригинальных препаратов на биоаналоги на уровне аптеки [22]. При этом важно предоставить пациенту адекватную информацию о качестве и изученности предлагаемого биоаналога, чтобы избежать эффекта ноцебо и "снижения" эффективности терапии, которое может быть связано с недоверием к новому препарату. Кроме того, остается открытым вопрос иммуногенности при множественных переключениях между биоаналогами и оригинальным препаратом или между биоаналогами в рамках одного МНН.

• Оригинальный препарат эффективен, однако для уменьшения финансовых затрат учреждения/области/региона может быть рекомендовано переключение на биоаналог с другим МНН. Данное переключение требует веского обоснования, так как смена МНН даже внутри одного класса (например, среди ингибиторов ФНО-α) может привести к потере клинического эффекта.

• Оригинальный препарат неэффективен и обсуждается переключение на биоаналог. В подобной ситуации очевидно, что переключение следует проводить на биоподобный препарат с другим МНН, так как продолжение лечения неэффективным препаратом клинически нецелесообразно [20,21]. К сожалению, к настоящему времени накоплено недостаточно информации об оптимальных схемах переключения даже между оригинальными ГИБП, и тем более почти совсем нет опыта переключения с референтных препаратов на биоаналоги с другими МНН.

Российская практика разработки и применения биоаналогов

С 2017 г. в Российской Федерации по ревматическим показаниям зарегистрировано 3 биоаналога ГИБП российского производства: ритуксимаб (Ацеллбия, BIOCAD), инфликсимаб (Инфликсимаб, BIOCAD) и адалимумаб (Далибра, BIOCAD). Разработка и полный цикл локального производства российских биоаналогов позволили выпустить на рынок препараты высокого качества по более конкурентной цене. Ниже мы приводим краткий обзор клинических исследований данных биоподобных препаратов.

Биоаналог ритуксимаба (Ацеллбия®). Регистрационное исследование препарата Ацеллбия® (BCD-020, МНН: ритуксимаб) – BIORA – проводилось у пациентов с серопозитивным ревматоидным артритом на базе 21 аккредитованного лечебного центра в России, Беларуси, Украине и Индии [23,24]. Эффективность терапии оценивали у 160 пациентов, 83 из которых получали биоаналог, а 77 – референтный ритуксимаб (Мабтера®). Пациенты двух групп были сопоставимы по возрасту, антропометрическим показателям, продолжительности (в среднем около 7 лет) и активности заболевания. Для оценки эффективности терапии использовали критерии Американской коллегии ревматологов (ACR)/Европейской антиревматической лиги (EULAR) и критерии ACR (ACR20/50/70). Исследование проводилось в два этапа: первый – оценка биоподобия (24 недели), второй – оценка взаимозаменяемости (24 недели).

Через 24 недели после начала лечения частота улучшения по критериям ACR20 в группе пациентов, получавших биоаналог ритуксимаба, составила 84,1% (95% доверительный интервал [ДИ] 74,8–90,5), а в группе сравнения – 87,0% (95% ДИ 77,7–92,8). Разница между группами была недостоверной (p=0,773) [23]. На втором этапе исследования, когда изучались результаты переключения пациентов, ранее получавших лечение референтным препаратом, на биоаналог, и наоборот, не было отмечено изменений эффективности, безопасности и иммуногенности терапии.

В Российской Федерации зарегистрированные показания к применению референтного ритуксимаба и его биоаналога в ревматологии включают в себя не только ревматоидный артрит, но и АНЦА-ассоциированные васкулиты – гранулематоз с полиангиитом и микроскопический полиангиит. Регистрационное исследование препарата Ацеллбия у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами не проводилось, т.е. это показание было зарегистрировано на основании опыта изучения оригинального ГИБП и принципа экстраполяции. Следует отметить, что эффективность и безопасность Ацеллбии были показаны в ретроспективном исследовании у 42 больных АНЦА-ассоциированным васкулитом, выполненном на базе Клиники им. Е.М. Тареева (Москва) [25].

Биоаналог инфликсимаба (Инфликсимаб). Российский биоаналог Инфликсимаб (BCD-055) был зарегистрирован в Российской Федерации на основании результатов двух клинических исследований 3 фазы: ASART-2 (анкилозирующий спондилит) и LIRA (ревматоидный артрит). Биоаналог сравнивали с референтным препаратом Ремикейд® ("МСД Фармасьютикалс").

В международное многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое клиническое исследование ASART-2 были включены 199 пациентов с анкилозирующим спондилитом, которых рандомизировали на две группы в соотношении 2:1. Им назначали BCD-055 или Ремикейд в дозе 5 мг/кг в режиме 0–2–6-я неделя, затем каждую 8-ю неделю. Результаты оценивали через 14, 30 и 54 недель у всех рандомизированных пациентов, получивших хотя бы одну дозу инфликсимаба (выборка intent-to-treat; ITT), и через 54 недели у пациентов, завершивших участие в исследовании согласно протоколу (выборка per protocol; PP). Частота ответа по критериям ASAS20 и ASAS40 через 14, 30 и 54 недели была сопоставимой в группах сравнения (p>0,05) [26]. Через 54 недели доля пациентов, достигших ответа по критериям ASAS20 при лечении BCD-055 и Реми кейдом, в выборке ITT составила 67,4% и 52,2%, соответственно (p=0,053), а в выборке PP – 80,9% и 68,6%

lecture4_Layout 1 20.11.19 11:47 Page 54

(p=0,128). Частота ответа по критериям ASAS40 в двух группах составила, соответственно, 53,0% и 38,8% в выборке ITT (p=0,081) и 63,6% и 50,9% в выборке PP (p=0,177) [26].

В многоцентровом исследовании LIRA у 426 пациентов с активным ревматоидным артритом, рандомизированных на две группы в соотношении 2:1 (BCD-055 и Ремикейд), биоаналог инфликсимаба не отличался от референтного ГИБП по частоте ответа по критериям ACR20/50/70 и частоте ремиссии по критерию ACR/EULAR [27].

Биоаналог адалимумаба (Далибра®). В 2019 году был зарегистрирован российский биоаналог адалимумаба (Далибра®). Регистрационное исследование 3 фазы проводилось у 346 пациентов со средне-тяжелым и тяжелым псориазом, которые были рандомизированы на две группы в соотношении 1:1. В этом исследовании была установлена эквивалентность исследуемого препарата BCD-057 (Далибра®, BIOCAD) оригинальному адалимумабу (Хумира®, Веттер Фарма-Фертигунг Гмбх и Ко.КГ, Германия) по эффективности, безопасности, фармакокинетике и иммуногенности. Также продемонстрировано отсутствие негативного влияния на описанные параметры переключения с оригинального препарата на биоаналог [28]. Весь спектр показаний к применению оригинального препарата был экстраполирован на биоаналог.

Заключение

Выход на рынок биоаналогов и их внедрение в клиническую практику позволяет существенно снизить затраты системы здравоохранения и обеспечить большее число пациентов эффективной терапией. Как правило, в течение 2-3 лет после выхода на рынок биоаналогов наблюдаются следующие тенденции: (1) снижение рыночной стоимости соответствующих МНН; (2) повышение доступности терапии для пациентов без дополнительной нагрузки на государственный бюджет; (3) замещение оригинальных препаратов в государственных закупках биоаналогами. В связи с увеличением частоты использования биоаналогов перед регуляторами встает вопрос о возможной взаимозаменяемости оригинальных препаратов и их копий. В Европейском союзе полномочия по решению этого вопроса переданы на национальный уровень. В настоящее время принято считать, что переключение с референтного препарата на его биоаналог является безопасным и эффективным. Более того, нет оснований предполагать другой клинический исход при переключении между двумя биоаналогами. Обоснованность данного подхода подтверждается анализом опыта реальной клинической практики и национальных регистров.

Конфликт интересов: авторы участвуют в образовательных программах, организуемых BIOCAD.

1. Mulcahy AW, Predmore Z, Mattke S. The cost savings potential of biosimilar drugs in the United States. Perspectives. 2014 http://www. rand. org/ pubs/ perspectives/ PE127.html (accessed 6 Nov 2019).
2. Kay J, Schoels MM, Dörner T, et al. Consensus-based recommendations for the use of biosimilars to treat rheumatological diseases. Ann Rheum Dis 2018;77(2):165-74.
3. Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б. Биоаналоги в современном здравоохранении: что нужно знать клиницисту? Клин фармакол тер 2011;1:18-20 [Zyryanov SK, Belousov YuB. Biosimilars in the modern health care system: what should clinician know? Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2011;1:18-20 (In Russ.)].
4. Новиков П.И., Моисеев С.В. Биоаналогичные лекарственные препараты – перспективы использования в ревматологии. Клин фармакол тер 2015; 24(1):13-7 [Novikov PI, Moiseev SV. The perspectives on biosimilars use in rheumatology. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2015;24(1):13-7 (In Russ.)].
5. Моисеев С.В., Новиков П.И. Роль биоподобных лекарственных препаратов в лечении ревматических заболеваний. Клин фармакол тер 2018;27(5):17-22 [Moiseev SV, Novikov PI. The role of biosimilars in the treatment of rheumatic diseases. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2018; 27(5):17-22 (In Russ.)].
6. World Health Organization. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). http://www.who.int/biologicals/areas/biological_ therapeutics/ BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf. Accessed 28 March 2018.
7. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products (Revision). CHMP/437/04 Rev 1. London, UK: 2014.
8. Евразийская экономическая комиссия. О правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения. Решение 03.11.2016. https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411969/cncd_21112016_78. [Eurasian Economic Comission. The rules of drugs approval and evaluation. 03.11.2016. https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411969/cncd_21112016_78. (In Russ.)].
9. US Department of Health and Human Services, US Food and Drug Administration. Guidance for industry scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product. Rockville, MD:US Dept of Health and Human Services; 2015.
10. Kay J, Smolen JS. Biosimilars to treat inflammatory arthritis: the challenge of proving identity. Ann Rheum Dis 2013;72:1589–93.
11. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. 2014 http://www. ema. europa. eu/ docs/ en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf (accessed 6 Nov 2019).
12. Park W, Hrycaj P, Jeka S, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. Ann Rheum Dis 2013;72:1605–12.
13. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. Ann Rheum Dis 2013;72: 1613–20.
14. Danese S, Fiorino G, Michetti P. Viewpoint: knowledge and viewpoints on biosimilar monoclonal antibodies among members of the European Crohn's and Colitis Organization. J Crohns Colitis 2014;8:1548–50.
15. Fiorino G, Danese S. The biosimilar road in inflammatory bowel disease: the right way? Best Pract Res Clin Gastroenterol 2014;28:465–71.
16. Park W, Yoo DH, Miranda P, et al. Efficacy and safety of switching from reference infliximab to CT-P13 compared with maintenance of CT-P13 in ankylosing spondylitis: 102-week data from the PLANETAS extension study. Ann Rheum Dis 2017;76:346–54.
17. Emery P, Vencovsky ´J, Sylwestrzak A, et al. Long-term efficacy and safety in patients with rheumatoid arthritis continuing on SB4 or switching from reference etanercept to SB4. Ann Rheum Dis 2017;76:1986–91.
18. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet 2017;389:2304–16.
19. Numan S, Faccin F. Non-medical switching from originator tumor necrosis factor inhibitors to their biosimilars: systematic review of randomized controlled trials and real-world studies. Adv Ther 2018;35:1295–332.
20. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann Rheum Dis. 2017;76(6):960–977.
21. Ward M, et al 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis. Arthr Care Res 2019; Published Online First.
22. https://legemiddelverket.no/nyheter/switching-between-a-reference-product-and-a-biosimilar.
23. Насонов Е.Л., Зонова Е.В., Иванова О.Н. и др. Результаты сравнительного клинического исследования III фазы препаратов ритуксимаба (Ацеллбия и Мабтера) при ревматоидном артрите (исследование BIORA). Научно-практическая ревматология 2016;54(5):510-9 [Nasonov EL, Zonova EV, Ivanova ON, et al. The results of a phase III comparative clinical trial of rituximab (Acellbia and MabThera) in rheumatoid arthritis (the BIORA study). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(5): 510-9 (In Russ.)].
24. Каратеев ДЕ, Мазуров ВИ, Зонова ЕВ и др. Сравнительная эффективность и безопасность биоаналога инфликсимаба (BCD-055) и оригинального инфликсимаба у пациентов с анкилозирующим спондилитом (результаты международных многоцентровых рандомизированных двойных слепых клинических исследований I и III фазы). Современная ревматология. 2017; 11(3):14–25 [Karateev DE, Mazurov VI, Zonova EV, et al. Comparative efficacy

lecture4_Layout 1 20.11.19 11:47 Page 55

and safety of infliximab biosimilar (BCD-055) and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis (results of international, multiple-center, double-blind phase I and phase III clinical studies). Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal 2017;11(3):14–25 (In Russ.)].

25. Новиков П.И., Зыкова А.С., Щеголева Е.М. и др. Оценка краткосрочной эффективности и безопасности биоаналога ритуксимаба при АНЦА-ассоциированных васкулитах. Клин фармакол тер 2018;27(2):38-42 [Novikov PI, Zykova AS, Shchegoleva EM, et al. Short-term efficacy and safety of biosimilar rituximab in ANCA-associated vasculitis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2015;24(1):13-7 (In Russ.)].
26. Лила А.М., Мазуров В.И., Зонова Е.В. и др. Сравнительная оценка долгосрочной эффективности и безопасности биоаналога инфликсимаба BCD-055 и референтного инфликсимаба у пациентов с анкилозирующим спондилитом: результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы ASART-2. Научно-практическая ревматология 2018;56(3):293–301 [Lila AM, Mazurov VI, Zonova EV, et al. Comparative evaluation of the long-term efficacy and safety of the infliximab biosimilar BCD-055 and reference infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of the international multicenter randomized double-blind Phase III clinical study ASART-2. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2018;56(3):293-301 (In Russ.)].
27. Lila AM, Mazurov VI, Denisov LN, et al. A phase III study of BCD - 055 compared with innovator infliximab in patients with active rheumatoid arthritis: 54- week results from the LIRA study. Rheumatol Int 2019;39:1537.
28. Коротаева Т.В., Самцов А.В., Бакулев А.Л. и др. Сравнительная эффективность и безопасность биоаналога адалимумаба (BCD-057) и оригинального адалимумаба у пациентов с вульгарным псориазом. Результаты BCD-057-2/CALYPSO – международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы. Современная ревматология 2018;12(4):71–84 [Korotaeva TV, Samtsov AV, Bakulev AL, et al. Comparative efficacy and safety of adalimumab biosimilar (BCD-057) and innovator in patients with psoriasis vulgaris. Results of the BCD-057-2/CALYPSO phase III international, multicenter, randomized double-blind clinical trial. Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal 2018;12(4): 71–84 (in Russ.)].

Biosimilars in the treatment of rheumatic diseases: pro et contra

I.O. Smitienko[1], P.I. Novikov[2]

[1]Medical Center K+31, Moscow, [2]Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Biologic agents are indicated for treatment of various rheumatic diseases, including rheumatoid arthritis, ankylosing spondilitis, psoriatic arthritis, systemic vasculitides, usually as a second line of therapy if standard disease modifying antirheumatic drugs are ineffective, contraindicated or poorly tolerated. High costs of biologic agents remain the main barrier for their wider use in clinical practice. Development of less expensive biosimilars of certain medications that are no longer protected by patent provides an opportunity to reduce the costs for treatment and to expand access of patients with rheumatic diseases to effective treatment. Unlike small molecules, biologic agents have much more complex structure that defines strict requirements for their development and approval. Therefore, biosimilarity to reference agent should be established both in preclinical and randomised controlled clinical studies. After approval of a biosimilar, it is necessary to continue gathering safety and efficacy data in a larger number of patients. The authors review the results of clinical trials of the Russian biosimilar rituximab, infliximab, and adalimumab that have been recently approved for the treatment of rheumatic diseases. Their efficacy and safety comparable to those of the reference biologic agents were established in the phase 3 randomized controlled clinical trials.

Key words. *Biologic agents, biosimilars, rheumatic diseases.*

Conflict of interest: authors partcipate in educational programs of BIOCAD.

Correspondence to: I.O. Smitienko. Medical Center K+31, First Kolobovsky str., 4, Moscow 127021, Russia. vasculitis@mail.ru.

To cite: Smitienko IO, Novikov PI. Biosimilars in the treatment of rheumatic diseases: pro and contra. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2019;28(4): 50-55. DOI 10.32756/0869-5490-2019-4-50-55.

safety4_Layout 1 19.11.19 14:19 Page 56

Лекарственно-индуцированная тромбоцитопения

О.Д. Остроумова[1,2], Е.В. Кравченко[1], А.И. Кочетков[2]

[1]ФГБОУ ВО "Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова" Минздрава РФ, Москва; [2]ФГБОУ ВО "РНИМУ им. Н.И. Пирогова" Минздрава России – ОСП "Российский геронтологический научно-клинический центр", Москва, Россия

Для корреспонденции: Остроумова О.Д. МГМСУ им. А.И. Евдокимова. 1127423, г. Москва, ул. Делегатская, 20/1. ostroumova.olga@mail.ru

Для цитирования: Остроумова О.Д. Кравченко Е.В., Кочетков А.И. Лекарственно-индуцированная тромбоцитопения. Клин фармакол тер 2019;28(4):56-64. DOI 10.32756/0869-5490-2019-4-56-64.

Тромбоцитопения характеризуется снижением количества тромбоцитов менее 150 · 10^9/л, которое сопровождается увеличением риска кровотечений. Одной из причин тромбоцитопении могут быть лекарственные средства (ЛС), в том числе некоторые антимикробные препараты, антиагреганты, хинины, нестероидные противовоспалительные препараты, антиконвульсанты, анальгетики, химиотерапевтические средства, иммунодепрессанты и др. Распространенность лекарственно-индуцированной тромбоцитопении составляет 10 случаев на 1 млн человек в год. К факторам риска относят длительность приема и дозу препарата, старческий возраст и межлекарственное взаимодействие. Лабораторные исследования при лекарственно-индуцированной тромбоцитопении могут включать определение антител к гликопротеинам тромбоцитов и тромбоцит-ассоциированного IgG. Профилактика лекарственно-индуцированной тромбоцитопении предполагает отказ от применения ЛС, ассоциированного с высоким риском ее развития, или его замену на другой препарат, не дающий такого побочного эффекта. Если полностью отказаться от приема препарата невозможно, необходимо свести к минимуму риск развития тромбоцитопении, снизив дозировку препарата, либо назначить коррекционную терапию.

Ключевые слова. *Лекарственно-индуцированная тромбоцитопения, гепарин-индуцированная тромбоцитопения.*

Тромбоцитопения – это патологическое состояние, характеризующееся снижением числа тромбоцитов <150 · 10^9/л или >50% от исходного количества [1]. Тромбоцитопению считают средне-тяжелой, если число тромбоцитов находится в пределах 20-150 · 10^9/л , и тяжелой, если оно снижается менее 20 · 10^9/л [2]. У пациентов с тяжелой тромбоцитопенией имеется высокий риск развития кровотечения, которое может привести к летальному исходу [3].

В 1998 году N. George и соавт. опубликовали обширный список лекарственных средств (ЛС), вызывающих тромбоцитопению [4], который постоянно обновляется и дополняется [5]. Классы ЛС, лечение которыми может сопровождаться тромбоцитопенией, включают в себя хинины, антимикробные препараты, антиагреганты, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиконвульсанты, анальгетики, гепарин, химиотерапевтические ЛС, иммунодепрессанты и др. (табл. 1) [6].

Эпидемиология

Хотя тромбоцитопения является побочным эффектом многих ЛС, она наблюдается все же редко. Точная частота лекарственно-индуцированной тромбоцитопении неизвестна, но приблизительно составляет 10 случаев на 1 млн человек в год [3,6]. Риск развития тромбоцитопении варьируется в широких пределах и зависит от конкретного препарата. Например, при лечении триметоприм/сульфаметоксазолом (ко-тримоксазолом) риск тромбоцитопении достигает 38 случаев на 1 млн пациентов, а при приеме хинина или хинидина – 26 случаев на 1 млн пациентов [6].

Механизмы развития тромбоцитопении

Выделяют иммунологические и неиммунологические механизмы развития лекарственно-индуцированной тромбоцитопении (табл. 2).

Лекарственные средства как гаптены. Образование ковалентных связей между молекулами лекарственного средства (гаптенами) и собственными белками организма человека может привести к образованию специфических антител к фомирующемуся

safety4_Layout 1 19.11.19 14:19 Page 57

ТАБЛИЦА 1. Лекарственные средства, способствующие развитию тромбоцитопении [3-6,14,54,55,85-95]

Класс ЛС	Препараты	Частота	Уровень доказанности
Антибиотики	Линезолид	21%	C
	Сульфасалазин	<1%	C
	Ванкомицин	Неизвестно	A
	Тримоксазол, сульфизоксазол, сульфатиазол, сульфаметоксазол, сульфизоксазол, бензилпенициллин, метициллин, ампициллин, феноксиметилпенициллин, цефтриаксон, цефуроксим, ципрофлоксацин, дактиномицин, налидиксовая кислота	Неизвестно	C
Другие антибактериальные ЛС (противотуберкулезные)	Аминосалициловая кислота, этамбутол, изониазид, рифампицин, нитрофурантоин	Неизвестно	C
Ингибиторы АПФ	Каптоприл, периндоприл	Неизвестно	C
Антиагреганты	Абциксимаб, эптифибатид	0,5-1% (10-14%)*	A
	Тирофибан	0,2-0,5%	A
	Пентоксифиллин, клопидогрел	Неизвестно	C
Антикоагулянты	Гепарин	3-6%	A
Альфа-адреноблокаторы	Алфузозин, теразозин	Неизвестно	C
Альфа-адреномиметики	Метилдопа, нафазолин	Неизвестно	C
Бета-адреноблокаторы	Окспренолол, алпренолол	Неизвестно	C
Антиаритмические средства	Прокаинамид	1%	C
	Хинидин	<1%	C
	Амиодарон, фенитоин, дифенин	Неизвестно	C
Анткагонисты кальция	Амлодипин	Неизвестно	C
Диуретики	Хлоротиазид, гидрохлоротиазид, спиронолактон, фуросемид, индапамид	Неизвестно	C
Сердечные гликозиды	Дигоксин, дигитоксин	Неизвестно	A/C
Вазодилататоры	Диазоксид, миноксидил	Неизвестно	C
Фибраты	Фенофибрат	Неизвестно	C
Статины	Симвастатин	<0,1%	C
Нитраты	Нитроглицерин	Неизвестно	C
НПВП			
Произв. уксусной к-ты	Диклофенак, сулиндак, толметин	<1%	C
Произв. пропионовой к-ты	Ибупрофен, напроксен	<1%	C
Оксикамы	Мелоксикам	Неизвестно	C
Произв. салициловой к-ты	Ацетилсалициловая кислота	Неизвестно	C
Бутиллпиразолидины	Оксифенбутазон	Неизвестно	C
Противовирусные средства	Адефовира дипивоксил, интерферон альфа, лопинавир + ритонавир	Неизвестно	C
Противогрибковые средства	Амфотерицин B, флуконазол, тербинафин	Неизвестно	C
Антигельминтные средства	Левамизол	Неизвестно	C
Антидепрессанты	Дезипрамин, циталопрам	Неизвестно	C
Анксиолитики	Диазепам, лоразепам	Неизвестно	C
Антипсихотики	Хлорпромазин, галоперидол, тиотиксен, кветиапин, мелперон, рисперидон	Неизвестно	C
Противоэпилептические ЛС	Вальпроат натрия	20%	C
	Карбамазепин, фенитоин, дифенин, ламотриджин, леветирацетам	Неизвестно	C
Противоопухлевые средства	Тамоксифен, бортезомиб, ритуксимаб, иринотекан	Неизвестно	C
Иммунодепрессанты	Эфализумаб	0,3%	A
Противомалярийные, противопротозойные средства	Хинин	<1%	C
	Стибофен, метронидазол, пентостам	Неизвестно	C
Простагландины	Илопрост	Неизвестно	C
Детоксицирующие ЛС	Дефероксамин	Неизвестно	C
Гормоны	Даназол, октреотид, глюкагон	Неизвестно	C
H_2-блокаторы	Циметидин, фамотидин, ранитидин	Неизвестно	C
Гипогликемические препараты	Хлорпропамид, глибенкламид	Неизвестно	C
Ингибиторы синтеза стероидов	Аминоглютетимид	Неизвестно	C
Анилиды	Ацетаминофен	Неизвестно	C
Соли золота	Ридаура, солганал	Неизвестно	C
Дерматотропные средства	Изотретиноин	Неизвестно	C
Вакцины	Гепатит B, грипп, пневмококк, полиомиелит	Неизвестно	C
Стабилизаторы мембран тучных клеток	Траниласт	Неизвестно	C
Витамины	B12	Неизвестно	C

Примечание: A - данные одного или нескольких рандомизированных контролируемых клинических исследований; уровень B - данные проспективных наблюдательных исследований, когортных исследований, ретроспективных исследований, исследований случай-контроль и/или постмаркетинговых исследований; C - описания клинических случаях или серии клинических случаев. *После первого (повторного) введения

комплексу [7-9]. В настоящее время убедительно не доказано, что этот механизм играет центральную роль в развитии лекарственно-индуцированной тромбоцитопении, за исключением тромбоцитопении, вызванной

safety4_Layout 1 19.11.19 14:19 Page 58

ТАБЛИЦА 2. Механизмы лекарственно-индуцированной тромбоцитопении [6,12,17,18,21,21-25,28,52,54-55,90]

Лекарственные средства	Механизм
Абциксимаб, эптифибатид, тирофибан	Лекарственно-зависимое распознавание Fab фрагмента и неоэпитопа ГПIIb/IIIa
Хлорамфеникол, линезолид	Нарушение митохондриального дыхания
Соли золота, прокаинамид	Аутоантитела
Гепарин, низкомолекулярный гепарин	Антитела, направленные против эпитопа, сформированного комплексом гепарина и ФТ4
Хинин, хинидин, сульфаниламиды, НПВП, ацетаминофен (парацетамол)	Образование сложного эпитопа
Вальпроевая кислота, амиодарон	Неидиосинкразический дозо-зависимый
Ванкомицин	Ванкомицин-зависимые антитела против ГП IIb/IIIa

пенициллином [10]. Как правило, антитела не направлены исключительно против ЛС (гаптена), ковалентно присоединенного к тромбоцитам, и способны перекрестно взаимодействать с тромбоцитами, вызывая тем самым тромбоцитопению [11].

Формирование эпитопа. Хинин, хинидин, судьфаниламиды, НПВП и их метаболиты вызывают тромбоцитопению, формируя новый эпитоп (часть ЛС, белка) [6,12]. Хинин используется для лечения малярии, а также входит в состав напитков, которые могут употребляться в комбинации с алкоголем. Также хинин применяется для лечения так называемых ночных крапми (периодически возникающих судорог ног, сопровождающиеся болезненными ощущениями, которые относятся к расстройствам движений во сне), хотя это показание не одобрено Американской администрацией по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами (FDA) из-за риска развития побочных эффектов [13]. Считается что хинин вызывает структурные модификации гликопротеина (ГП) тромбоцитов посредством двух возможных механизмов. Первый механизм заключается во взаимодействии хинина с ГП с образованием комплементарных связей с последующей модификацией гидрофильных и/или гидрофобных доменов [6,14]. Вырабатываемые антитела могут взаимодействовать с ЛС, фиксированными на тромбоцитах, а также с белковыми структурами последних, которые непосредственно контактируют с ЛС, что приводит к деструкции тромбоцитов [11]. Второй широко обсуждаемый потенциальный механизм состоит в том, что ЛС, связываясь с одним участком ГП, может вызывать структурные модификации в другом его локусе и потенцировать распознавание такой измененной области соответствующим антителом с последующим лизисом [11]. Известно, что участок связывания с антигеном (Fab) в структуре антитела служит той областью, посредством которой ЛС может опосредовать взаимодействие антитела с тем или иным антигеном [15]. Мишенью таких антител являются эпитопы комплексов ГП IIb/3a или ГП Ib/V/IX [10,14,16].

Лекарственно-индуцированные аутоантитела. Ауто - ан тителa в редких случаях способны разрушать тромбоциты после воздействия ЛС, например, у пациентов с ревматоидным артритом, получающих терапию солями золота (в 1-3% случаев). Золото-индуцированная тромбоцитопения может развиться сразу или спустя некоторое время после воздействия данных ЛС [17]. Количества тромбоцитов снижается очень быстро или постепенно – в течение нескольких недель или месяцев. Отсроченное начало тромбоцитопении может ассоциироваться с панцитопенией. Остро возникшая тромбоцитопения при применении препаратов золота может протекать по типу идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП), при которой происходит иммуноопосредованное разрушение тромбоцитов в крови, однако в костном мозге формируются неизмененные мегакариоциты, что подтверждается данными биопсии [17]. Золото стимулирует процесс связывания иммуно - глобулина G с ГП V, расположенным на поверхности тромбоцита. Механизм данного взаимодействия неизвестен [10,18]. Эта аутоиммунная реакция не зависит от концентрации солей золота и может наблюдаться даже после отмены препарата [18]. Сходный механизм был описан при использовании прокаинамида, но целевой ГП определен не был [19,20].

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения. Выделяют два типа гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ). ГИТ первого типа не связана с иммунными механизмами и носит доброкачественный характер, в то время как ГИТ второго типа возникает в результате взаимодействия антител с комплексом гепарина и 4 фактора тромбоцитов (ФТ4) [21,22]. ФТ4 – это цитокин, содержащийся в альфа гранулах тромбоцитов и выделяющийся при их агрегации. Считается что ФТ4 участвует в процессах коагуляции, воспаления и хемотаксиса и выделяется у 1-3% пациентов, принимающих гепарин [22]. Гепарин образует комплекс с ФТ4, а антитела распознают его как новый эпитоп [22-24]. Гепарин может также вызвать конформационные изменения структуры ФТ4 [22]. Ведущую роль в патогенезе ГИТ играют IgG и в меньшей степени IgA и IgM [22,24]. Антитела к комплексу гепарин-ФТ4 обнаруживают не только у пациентов с ГИТ, но и пациентов без тромбоцитопении [22]. В редких случаях число тромбоцитов при ГИТ снижается $<10 \cdot 10^9$/л [25]. ГИТ обычно развивается через 5-10 дней после начала лечения [26]. В отличие от остальных типов лекарственно-индуцированной тромбоцитопении, при ГИТ имеется высокий риск тромбоэмболических осложнений [21,22,27]. Низкомолекулярные гепарины (НМГ), такие как эноксапарин и далтепарин, также могут вызвать ГИТ, в то как при применении фондапаринукса, ингибирующего фактор Ха, риск ее развития низкий.

Блокаторы ГП IIb/IIIa. Абциксимаб, тирофибан и эптифибатид ингибируют гликопротеиновый комплекс IIb/IIIa тромбоцитов (ГП IIb/IIIa) и взаимодействие с ним фибриногена и тем сам подавляют тромбообразование [30]. Применяются для профилактики рестеноза

safety4_Layout 1 19.11.19 14:19 Page 59

после чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики [31-34]. Блокаторы ГП IIb/IIIa вызывают тромбоцитопению в течение часа после введения примерно у 1% пациентов, при повторном введении – у 4% [32-34]. Абциксимаб – это химерный Fab фрагмент, синтезируемый из мышиных моноклональных антител 7E3. Острая тромбоцитопения, характеризующаяся резким снижением числа тромбоцитов в течение часа после введения препарата, объясняется образованием антител к компонентам абциксимаба [6,34]. По сравнению с другими препаратами этой группы абциксимаб вызывает более тяжелую тромбоцитопению со снижением количества тромбоцитов до <10 · 10⁹/л . Может также наблюдаться отсроченная тромбоцитопения спустя неделю после введения ЛС, по-видимому, за счет вновь синтезируемых IgG и IgM, которые распознают эпитопы комплекса абциксимаб-тромбоцит [32,34]. Некоторые факторы ассоциируются с увеличением риска развития тромбоцитопении у пациентов, получающих ингибиторы фибриногена, включая сочетанное применение ацетилсалициловой кислоты или гепарина, внутриаортальную баллонную контрпульсацию [35,36].

Тирофибан и эптифибатид взаимодействуют на ГПIIb/IIIa с сайтом связывания аминокислотного фрагмента аргинин-глицин-аспарагиновая кислота и тем самым служат антагонистами связывания фибриногена и, соответственно, агрегации тромбоцитов [31]. Лекарственно-зависимые антитела могут распознавать несколько эпитопов благодаря конформационным изменениям, присущим тирофибану и эптифибатиду [31,33]. Как возможные причины тромбоцитопении рассматриваются и другие механизмы, не связанные с аутоиммунными реакциями, однако точный механизм ее развития остается неизвестным [31].

Блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов. Также могут выступать в качестве триггеров тромбоцитопении [37]. Наибольшее количество случаев зарегистрировано в отделениях интенсивной терапии, где данные ЛС используются для лечения стрессовых язв верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Предполагаемые механизмы включают супрессию костного мозга посредством ингибирования дифференцировки стволовых клеток и образование IgG антител к компонентам самого костного мозга [37]. Однако в ряде ретроспективных и проспективных исследованиях не было получено убедительных доказательств роли блокаторов H_2-гистаминовых в развитии тромбоцитопении [38,39].

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура. ТТП и гемолитико-уремический синдром (ГУС). Термины, используемые для описания целого ряда клинических состояний, характеризующихся микрососудистой гемолитической анемией, фрагментацией эритроцитов (шистоцитоз), тромбоцитопенией и другими клиническими проявлениями и сопровождающихся очень высокой летальностью (до 90%) [40,41]. Возможны осложнения с развитием почечной недостаточности, неврологической симптоматики, лихорадки и кровотечения. ТТП и ГУС могут развиться в результате дефицита протеаз, разрушающих фактор фон Виллебранда, инфекции, вызванной *E. coli* O157:H7, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и воздействии некоторых ЛС [40,42-44]. Имеются данные о лекарственно-индуцированных ТТП и ГУС при воздействия митомицина С, циклоспорина, такролимуса, сиролимуса, хинина, тиклопидина, клопидогрела и симвастатина [40,41,45-50)]. Лекарственно-индуцированная ТТП возникает в результате повреждения эндотелиальных клеток и приводит к развитию тромботической микроангиопатии. Данный механизм наблюдается при применении митомицина С, такролимуса, сиролимуса и циклоспорина [41,48]. Важно отметить, что эти препараты вызывают дозозависимую ТТП [41]. Напротив, хинин-индуцированная ТТП возникает в результате образования антител к растворимой форме ЛС [45]. Хинин-индуцированная ТТП, ассоциированная с образованием антител, может развиться после однократного или непродолжительного приема хинина [41,43,45]. Тиклопидин и клопидогрел-индуцированная ТТП является парадоксальной (антиагреганты в некоторых случаях дают прямо противоположный эффект, способствуя формированию тромбов). Механизм ее остается неизвестным [42,44,45,47,49,50)]. Частота ТТП при назначении данных препаратов составляет <1% и соответствует таковой в общей популяции [41].

Этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА). Является кальций-хелатным антикоагулянтом, используемым *in vitro*. ЭДТА способна взаимодействовать *in vitro* с аутоантителами, направленными против ГПIIb/IIIa, в результате чего в образцах крови возникает разрушение тромбоцитов. При этом на этапе исследования крови в лабораторном цитометрическом оборудовании может создаватся ложное суждение о наличии тромбоцитопении [51]. Такого рода тромбоцитопения наблюдается приблизительно в 0,1% случаев. Ее можно избежать, используя в качестве антикоагулянта цитрат натрия или гепарин.

Клиническая картина, лабораторная диагностика и дифференциальный диагноз

Лекарственно-индуцированная тромбоцитопения обычно развивается в течение 1-2 недель после приема ЛС, однако симптомы могут возникнуть и непосредственно после введения препарата (табл. 3). У пациентов наблюдаются петехии, экхимозы и пурпура, а также носовое кровотечение, гематурия, кровоточивость десен и гематохезия. Риск развития кровотечений у пациентов с лекарственно-индуцированной тромбоцитопенией, не ассоциированной с приемом гепарина, составляет в среднем 9%, а связанная с ним смертность – 0,8% [4,5]. У половины пациентов с ГИТ наблюдают развитие тромботических осложнений [56], причем венозные тромбозы, в частности тромбоэмболия легочной артерии, встречаются чаще артериальных. Риск возникновения тромботических осложнений сохраняется в течение несколько недель после восстановления количества тромбоцитов [56]. ТТП ассоциируется с развитием

safety4_Layout 1 19.11.19 14:19 Page 60

ТАБЛИЦА 3. Клинические проявления лекарственно-индуцированной тромбоцитопении [6,22,52]

Общие проявления	Тромбоцитопения средней степени тяжести	Тяжелая тромбоцитопения	ГИТ – специфические симптомы
Озноб, головокружение, усталость, лихорадка, тошнота, рвота	Экхимозы, микрогематурия, петехии, пурпура	Носовое кровотечение, пурпура кровоточивость десен, макрогематурия, кровянистый стул, меноррагия, забрюшинное кровотечение	Анафилаксия, гангрена, некроз кожи, тромбоз глубоких вен конечностей, тромбоэмболия легочной артерии

инсульта, инфаркта миокарда и почечной недостаточности. При отсутствии лечения смертность пациентов с ТТП составляет около 90% [40,41]. Считается, что плазмаферез при хинин-индуцированной ТТП увеличивает выживаемость с 25% до 100% [49], однако неврологические симптомы и почечная недостаточность могут сохраняться после лечения [45].

Поскольку ГИТ в прогностическом плане является неблагоприятным состоянием и представляет собой одну из важнейших проблем в сфере интервенционной кардиологии и интенсивной терапии пациентов кардиологического профиля, то актуальным является внедрение в клиническую практику стандартизированной системы оценки риска возникновения ГИТ. Для характеристики признаков ГИТ может быть использована шкала 4Т: (1) относительное снижение количества тромбоцитов; (2) время начала снижения количества тромбоцитов; (3) наличие или отсутствие тромбоза; (4) другие причины. Каждый пункт оценивается в баллах от 0 до 2. Чем больше сумма баллов, тем выше риск возникновения ГИТ [22].

Большое значение в ранней диагностике лекарственно-индуцированной тромбоцитопении имеет информированность пациента, который(ая) должен(на) обращать внимание на необычные кровоподтеки, обильные или длительные менструации, длительное кровотечение из десен после чистки зубов или зубной нитью и продолжительное кровотечение из незначительного пореза. В таких случаях следует немедленно связаться со своим лечащим врачом.

Дифференциальный диагноз между снижением продукции тромбоцитов, увеличением деструкции тромбоцитов, секвестрацией тромбоцитов селезенкой или гемодилюцией, как правило, проводится с учетом результатов общего анализа крови, включая количество тромбоцитов и гематокрит, исследования селезенки и данных трепанобиопсии костного мозга. Резкое снижение количества тромбоцитов может указывать на их массивное разрушение различного генеза. Снижение числа мегакариоцитов в биоптате костного мозга и наличие панцитопении свидетельствует о развитии тромбоцитопении по гипопродуктивному типу. Спленомегалия может приводить к развитию тромбоцитопении на фоне перераспределения кровотока в сосудистых бассейнах селезенки. Гемодилюция может быть результатом введения растворов коллоидов, кристаллоидов или продуктов тромбоцитов, что приводит к относительной тромбоцитопении. Следует учитывать, что тромбоцитопения, развивающаяся на фоне терапии ЛС, которые могут вызывать снижение количества тромбоцитов крови, не всегда связана именно с приемом подобных препаратов.

Лекарственно-индуцированная тромбоцитопения чаще является диагнозом исключения. Список для дифференциального диагноза обширен и включает такие заболевания, как острый лимфоидный лейкоз, острый миелолейкоз, апластическую анемию, хроническую печеночную недостаточность, хронический лейкоз, нарушение кроветворения, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, заболевания печени, ВИЧ-инфекцию, иммунную (идиопатическую) тромбоцитопеническую пурпуру, введение катетера в легочные артерии, лимфомы, метастазы, миелодиспластический синдром, миелопролиферативные синдромы, беременность, протезирование клапанов, псевдотромбоцитопению, сепсис, спленомегалию, васкулиты [22, 34,52].

Лабораторное подтверждение лекарственно-индуцированной тромбоцитопении вызывает большие сложности из-за отсутствия лекарственно-зависимых антитромбоцитарных антител для тестирования. Необходимо тщательно оценить данные истории болезни пациента с тромбоцитопенией, чтобы определить все возможные причины ее развития, в том числе связь с лекарственной терапией. Лабораторные исследования при лекарственно-индуцированной тромбоцитопении могут включать определение ГП-специфических антител к тромбоцитам и лекарственно-индуцированного увеличения тромбоцит-ассоциированного IgG [52]. При ГИТ определяют секрецию тромбоцитами С-серотонина или антитела к комплексу ФТ4-гепарин. Прогностическая ценность положительных результатов данных анализов составляет 89-100% и 10-93%, соответственно [21,52], а прогностическая ценность отрицательных результатов – 80% и 95%, [21].

Факторы риска

Факторы риска развития лекарственно-индуцированной тромбоцитопении отличаются при применении разных ЛС [53]. Так, риск развития тромбоцитопении зависит от концентрации в плазме такролимуса, циклоспорина, сиролимуса и вальпроевой кислоты [41,48]. Риск развития лекарственно-индуцированной тромбоцитопении на фоне применения вальпроевой кислоты увеличивается при использовании ее в дозе более 1000 мг/сут, сопутствующем применении ацетилсалициловой кислоты, а также у пациентов старческого возраста [54]. Риск развития лекарственно-индуцированной тромбоцитопении при лечении линезолидом ассоциируется с длительностью терапии (более 2

safety4_Layout 1 19.11.19 14:19 Page 61

недель) [55]. Риск развития лекарственно-индуцированной тромбоцитопении на фоне использования гепарина или НМГ увеличивается при наличии в анамнезе ГИТ и предшествующем (особенно в течение предыдущих 100 дней) использовании этих препаратов [56]. У пациентов, получающих ингибиторы фибриногена, вероятность развития тромбоцитопении выше при одновременном применении ацетилсалициловой кислоты или гепарина, а также при проведении внутриаортальной баллонной контрпульсации [35,36].

Профилактика и лечение

Многие часто назначаемые препараты могут вызывать лекарственно-индуцированную тромбоцитопению, поэтому ее профилактика является сложной задачей. В отличие от тромбоцитопении, ассоциированной с приемом многих других ЛС, тромбоцитопения, вызванная химиотерапевтическими препаратами, предсказуема, что позволяет избежать резкого снижения числа тромбоцитов в крови путем коррекции доз ЛС. Для лечения тяжелой тромбоцитопении, развивающейся на фоне химиотерапии, может быть использован опрелвекин (интерлейкин-11), который способствует росту и дифференцировке мегакариоцитов [57,58]. Его назначают в дозе 50 мкг/кг один раз в сутки подкожно спустя 6-24 часа после завершения химиотерапии (не более 21 дня). Терапия препаратом должна быть прекращена, как минимум, за два дня до очередного курса химиотерапии. В Российской Федерации этот препарат не зарегистрирован.

В случае развития лекарственно-индуцированной тромбоцитопении необходимо прекратить прием ЛС, предположительно вызывающего тромбоцитопению. В большинстве случаев количество тромбоцитов возвращается к исходному уровню относительно быстро – в среднем в течение 7 дней (от 1 до 30 дней) [3].

У всех пациентов, получающих нефракционированный гепарин или НМГ, необходимо контролировать количество тромбоцитов в крови на 4-й и 14-й день терапии. Главная цель лечения ГИТ – предотвратить развитие тромботических осложнений путем снижения активации тромбоцитов и тромбина с помощью прямых ингибиторов тромбина (лепирудин, бивалирудин и аргатробан) или гепариноидов (анапароид) [21,59]. НМГ не следует назначать пациентам с ГИТ, учитывая высокую перекрестную реактивность с ФТ4 и антителами к гепарину [22,59]. Назначение варфарина возможно после разрешения тромбоцитопении, т.е. увеличения их количества >150000 $\times$ 10^9/л). Если симптомы ГИТ не сохраняются до начала терапии варфарином, то может возникнуть молниеносная венозная гангрена конечности [22,52,60,61]. Прямые ингибиторы тромбина непосредственно связывают и инактивируют тромбин без участия антитромбина. Перекрестная реактивность между гепарином и прямыми ингибиторами тромбина отсутствует. Прямые ингибиторы тромбина и гепариноиды имеют короткий период полувыведения (25-80 мин) [22,56].

Лепирудин представляет собой рекомбинантное производное гирудина (т.е. белка пиявок). Препарат одобрен FDA для лечения ГИТ и связанных с ней тромбоэмболических осложнений. В опасных для жизни ситуациях возможно введение болюсной дозы 0,2 мг/кг. Рекомендуемая скорость инфузии составляет 0,10 мг/кг/ч. Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) следует измерять каждые 4 часа, а затем каждые 4-5 периодов полувыведения ЛС [22,59]. Во многих исследованиях лечение лепирудином у пациентов с ГИТ приводило к снижению смертности, частоты тромбозов и ампутаций конечностей [62-64], но ассоциировалось с увеличением частоты кровотечений. Опубликованы сообщения об образовании антител к лепиридину при его повторном введении, а также после введения даже одной болюсной дозы, которое сопровождалось фатальными анафилактическими реакциями [64,65]. В связи с этим повторное введение препарата не рекомендуется.

Бивалирудин является синтетическим ингибитором тромбина и одобрен для применения при чрескожном коронарном вмешательстве у пациентов с ГИТ или повышенным риском ее развития [21]. Период полувыведения бивалирудина короче, чем лепирудина (25 и 80 мин, соответственно). Препарат подвергается ферментативному метаболизму, поэтому у пациентов с почечной недостаточностью необходима лишь незначительные коррекция дозы [21,22,52]. При лечении ГИТ требуется болюсная доза, начальная скорость инфузии составляет от 0,15 до 0,2 мг/кг/ч, а при наличии почечной недостаточности – 0,03-0,1 мг/кг/ч. Необходимо контролировать АЧТВ, которое должно быть в 1,5-2,5 раза выше по сравнению с исходным уровнем [54,55].

Аргатробан также является прямым ингибитором тромбина [66] и используется для лечения и профилактики тромбозов у пациентов с ГИТ. Болюсная доза не требуется, а начальная скорость инфузии составляет 2 мкг/кг/мин. Для достижения целевых уровней АЧТВ дозы могут варьироваться от 0,5 до 2 мкг/кг/мин. В отличие от других прямых ингибиторов тромбина, аргатробан метаболизируется в печени. У пациентов с печеночной недостаточностью (7-11 баллов по шкале Чайлд-Пью) дозу следует уменьшить до 0,5 мкг/кг/мин. Препарат противопоказан пациентам с повышенной активностью аминотрансфераз более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы [67-69]. АЧТВ следует поддерживать на уровне в 1,5-3 раза выше нормы. В клинических исследованиях у пациентов с ГИТ лечение аргатробаном приводило к снижению частоты тромботических осложнений [22,68,69].

Для лечения ГИТ также используется данапароид, который относится к группе гепариноидов [70]. Механизм действия препарата заключается в ингибировании активации фактора X через антитромбин [71].

Опыт применения пероральных антикоагулянтов прямого действия у пациентов с ГИТ ограничивается отдельными клиническими случаями, что не позволяет рекомендовать их использование для лечения этого

safety4_Layout 1 19.11.19 14:19 Page 62

состояния [72].

Тромбоцитопения является хорошо известным побочным эффектом химиотерапии. В зависимости от режима химиотерапии и количества предыдущих циклов количество тромбоцитов обычно постепенно возвращается к норме [73]. Однако в определенных ситуациях может потребоваться трансфузия тромбоцитной массы [73-75]. Эксперты Американского общества клинических онкологов рекомендует проводить ее пациентам без признаков активного кровотечения, когда количество тромбоцитов снижается $<10 \cdot 10^9$/л [75]. При некоторых онкологических заболеваниях, таких как колоректальный рак, рак мочевого пузыря и меланома, трансфузия тромбоцитной массы возможна и при более высоком количестве тромбоцитов в крови [76]. Для безопасного оперативного вмешательства количество тромбоцитов должен быть не менее $40\text{-}50 \cdot 10^9$/л [77]. Трансфузия тромбоцитной массы может сопровождаться лихорадкой, аллергическими реакциями, аллоиммунизацией и инфекциями [73] и не рекомендуется пациентам с ГИТ [78].

Глюкокортикостероиды (ГКС), например, метилпреднизолон в дозе 1 мг/кг внутривенно каждые 8 ч или преднизолон в дозе до 1 мг/кг/сут внутрь, и высокие дозы внутривенного иммуноглобулина применяли для лечения лекарственно-индуцированной тромбоцитопении, хотя польза их убедительно не доказана [73,79]. Часто бывает трудно провести дифференциальный диагноз между иммунной ТТП и лекарственно-индуцируемой тромбоцитопенией. Поскольку ГКС оказались полезными при лечении иммунной ТТП, их рекомендуют использовать, по крайней мере, до тех пор, пока не будет исключен этот диагноз [3]. Пациентам с иммунной ТТП может быть также назначен внутривенный иммуноглобулин в дозе 1 г/кг/сут [80]. У пациентов с тромбоцитопенией изучалась эффективность ромипластина и элтромбопага, которые регулируют синтез мегакариоцитов и тромбоцитов [81-83], однако их польза при лекарственно-индуцированной тромбоцитопении не установлена. Эти препараты могут применяться при хронической иммунной ТТП [84].

Заключение

В случае развития тромбоцитопении необходимо помнить о возможной ее ассоциации с приемом ЛС. Целесообразно провести анализ всех лекарственных назначений и при необходимости скорректировать схему фармакотерапии.

Конфликт интересов: нет.

1. Wazny LD, Ariano RE. Evaluation and management of drug-induced thrombocytopenia in the acutely ill patient. Pharmacotherapy 2000;23:292-307.
2. Patnode NM, Gandhi PJ. Drug-induced thrombocytopenia in the coronary care unit. J Thromb Thrombolysis 2000;10:155-67.
3. Van den Bemt PMLA, Meyboom RHB. Drug-induced immune thrombocytopenia. Drug Saf 2004; 27:1243-52.
4. George JN, Raskob GE, Shah SR et al. Drug-induced thrombocytopenia a systematic review of published case reports. Ann Intern Med 1998;129:886-90.
5. AL-Nouri ZI, George JN. Drug-induced thrombocytopenia. An updated systematic review, 2012. Drug Saf 2012; 35:693-4.
6. Cartis BR. Drug-induced immune thrombocytopenia: incidence, clinical features, laboratory testing, and pathogenic mechanisms. Immunohematology 2014;30:55-65.
7. Salamon DJ, Nusbacher J, Stroupe T, et al. Red cell and platelet-bound IgG penicillin antibodies in a patient with thrombocytopenia, Transfusion 1984;24:395-8.
8. Murphy MF, Riordan T, Minchinton RM et al. Demonstration of an immune mediated mechanism of penicillin-induced neutropenia and thrombocytopenia. Br J Haematol 1983;55:135-60.
9. Parker CW. Hapten immunology and allergic reactions in humans. Arthr Rheum 1981;24:1024-36.
10. Aster RH. Drug-induced immune thrombocytopenia: an overview of pathogenesis. Semin Hematol 1999;36(1):2-6.
11. Bougie DW, Wilker PR, Aster RH, Patients with quinine-induced immune thrombocytopenia have both “drug- dependent” and “drug-specific” antibodies. Blood 2006; 108:922-7.
12. Bougie D, Aster R. Immune thrombocytopenia resulting from sensitivity to metabolites of naproxen and acetaminophen. Blood 2001;97:3846-50.
13. Reddy JC, Shuman MA, Aster RH. Quinine/quinidine-induced thrombocytopenia: a great imitator. Arch Intern Med 2004;164:218-20.
14. Visentin GP, Newman PJ, Aster RH. Characteristics of quinine and quinidine-induced antibodies specific for platelet glycoproteins IIb and Illa. Blood 1991;77:2668-76.
15. Christie DJ, Mullen PC, Aster RH. Fab-mediated binding of drug-dependent antibodies to platelets in quinidine- and quinine induced thrombocytopenia. J Clin Invest 1985;75:310-4.
16. Asvadi P Ahmadi Z, Chong BH. Drug-induced thrombocytopenia: localization of the binding site of GPIX-specific quinine-dependent antibodies. Blood 2003;102:1670-7.
17. von dem Borne AE, Pegels JG, van der Stadt RJ, et al. Thrombocytopenia associated with gold therapy: a drug-induced autoimmune disease? Br J Haematol 1986;63:509-16.
18. Garner SE, Campbell K, Metcalfe P, et al. Glycoprotein V: the predominant target antigen in gold-induced autoimmune thrombocytopenia, Blood 2002;100:344-6.
19. Landrum EM, Siegert EA, Hanlon JT, et al. Prolonged thrombocytopenia-associated with procainamide in an elderly pathient. Ann Pharmacotherapy 1994; 28:1172-6.
20. Rosenstein R, Kosfeld RE, Leight L, et al. Procainamide-induced thrombocytopenia, Amt J Hematol 1984;16:181-3.
21. Arepally GM, Ortel TL. Heparin-induced thrombocytopenia. N Eng J Med 2006: 355:809-17.
22. Greinacher A. Heparin-Induced Thrombocytopenia. N Eng J Med 2015;373:252-62.
23. Amiral J, Bridey K, Dreyfus M et al. Platelet factor 4 complexed to heparin is the target for antibodies generated in heparin-induced thrombocytopenia. Thromb Haemost 1992;68:95-6.
24. Visentin GP, Ford SE, Scott IP etal Antibodies from patients with hreparin-induced thrombocytopenia/thrombosis are specific for platelet factor 4 complexed with heparin or bound to endothelial cells. J Clin Invest 1994;93:81-8.
25. Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin- induced thrombocytopenia. N Engl J Med 2001;344:1286-92.
26. Casonato A, Bertomoro A, Pontara E et al. EDTA dependent pseudothrombocytopenia caused by antibodies against the cytoadhesive receptor of platelet gpIIb/IIIa. Clin Pathol 1997;7:625.
27. Aster RH, Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. N Engl J Med 1995;332:1374-6.
28. Warkentin TE, Cook RJ, Marder VJ, et al. Anti-platelet factor 4/heparin antibodies in orthopedic surgery patients receiving antithrombotic prophylaxis with fondaparinux or enoxaparin. Blood 2005;106:3791-6.
29. Rota E, Bazzan M, Fantino G. Fondaparinux-related thrombocytopenia in a previous low-molecular-weight heparin-induced thrombocytopenia. Thromb Hae - most 2008;99:779-8.
30. Aster RH. Immune thrombocytopenia caused by glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. Chest 2005;127(2):535-98.
31. Curtis BR, Divgi A, Garritty M, et al. Delayed thrombocytopenia after treatment with abciximab: a distinct clinical entity association with the immune response to the drug, J Thromb Haemost 2004;2:985-92.
32. Bougie DW, Wilker PR, Wuitschick ED, et al. Acute thrombocytopenia after treatment with tirofiban or eptifibatide is association with antibodies specific for ligand-occupied GPIIb/IIIa. Blood 2002;100:2071-6.
33. Peter K, Straub A, Kohler B, et al. Platelet activation as a potent mechanism of GP IIb/IIIa inhibitor-induced thrombocytopenia. Am J Cardiol 1999;84:519-24.
34. Curtis BR, Swyers J, Divgi A, et al. Thrombocytopenia after second exposure to abciximab is caused by antibodies that recognize abciximab-coated platelets. Blood 2002;99:2054-9.
35. Mathai WH. Thrombocytopenia in cardiovascular patient Chest 2005;127:468-525.
36. Dasgupta H, Blankenship JC, Wood CG, et al. Thrombocytopenia complicating treatment with intravenous glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors: a pooled analysis. Am Heart J 2000;140:206-11.
37. Wade EE, Rebuck JA, Healy MA, et al. H2 Antagonist induced thrombocytopenia: is this real phenomenon? Intens Cite Med 2002;28:459-65.
38. Baughman RP, Lower EE, Flessa H, et al. Thrombocytopenia in the intensive care unit. Chest 1993;104:1243-7.
39. Shalansky SJ, Verma AK, Levine M, et al. Risk markers for thrombocytopenia in critically ill patients: prospective analysts. Pharmacotherapy 2002;33:803-13.
40. George JN. Clinical practice. Thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 2006;354:1927-35.
41. Reese JA, Bougle DW, Cutis BR, et al. Drug-induced thrombotic microangiopathy: Experience of the Oklahoma Registry and the Blood Center of Wisconsin. Arm J Hematol 2015; 90:2406-10.
42. Furlan M, Robes R, Galbusera M, et al. von Willebrand factor cleaving protease

safety4_Layout 1 19.11.19 14:19 Page 63

in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. N Engl J Med 1998;339:1578-84.
43. Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 1998;339:1585-94.
44. Levy GG, Nichols WC, Lian EC et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. Nature 2001;413:488-94.
45. McCarthy LJ, Porcu P, Fausel CA, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and simvastatin. Lancet 1998; 352:1288-5.
46. Kojouri K, Vesely SK, George JN. Quinine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: frequency, clinical features and long-term outcomes. Ann Intern Med 2001;135:1047-51.
47. Manor SM, Guillory GS, Jain SP. Clopidogrel-induced thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome after coronary artery stenting. Pharmacotherapy 2004;24:664-7.
48. Crew BJ, Radhakrishnan J, Cohen DJ, et al. De novo thrombotic microangiopathy following treatment with sirolimus: report of two cases. Nephrol Dial Transplant 2005;20:203-9.
49. Zakarija A, Bandarenko N, Pandey D, et al. Clopidogrel-associated TTP: an update of pharmacovigilance efforts conducted by independent researchers, pharmaceutical suppliers, and the Food and Drug Administration. Stroke 2004;35:533-7.
50. Bennett CL, Weinberg PD, Rozenberg-Ben-Dror K, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine a review of 60 cases Ann Inter Med 1998;128:541-4.
51. Casonato A, Bertomoro A, Pontara E, et al. EDTA dependent pseudothrombocytopenia caused by antibodies against the cytoadhesive receptor of platelet gpIIb/IIIa. Clin Pathol 1997;7:625-30.
52. Watkentin TE, Kelton JC. Thrombocytopenia due to platelet destruction and hypersplenism. In: Hoffman R, ed. Hematology Basic Principles and Practice. Philadelphia, PA; Churchill Livingston; 2009;2113-31.
53. Norris LB, Bennett CL. Anemias. In: Tisdale JE. and Miller DA. Drug-Induced Diseases: prevention, detection, and management. ASHP, 2018. 3rd Edition. 1044-1114 pp.
54. Conley EL, Coley KC, Pollock BG, et al. Prevalence and risk of thrombocytopenia with valproic acid: experience at a psychiatric teaching hospital. Pharmacotherapy 2001;21:1325-30.
55. Bernstein WB, Trotta RE Rector JT, et al. Mechanisms for linezolid-induced anemia and thrombocytopenia. Ann Pharmacother 2003;37:517-20.
56. Warkentin TE, Kelton JG. A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia. Am J Med 1996;101:502,507.
57. Wilde MI, Faulds D. Oprelvekin: a review of its pharmacology and therapeutic potential in chemotherapy-induced thrombocytopenia. Bio Drugs 1998;10:159-71.
58. Demetri GD. Pharmacologic treatment options in patients with thrombocytopenia. Semin Hematol 2000;37(4):11-8.
59. Girolami B, Prandoni P, Stefani PM, et al. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in hospitalized medical patients treated with subcutaneous unfractionated heparin: A prospective cohort study. Blood 2003;101:2955-9.
60. Smythe MA, Warkentin TE, Stephens JL, et al. Venous limb ganigrene during overlapping therapy with warfarin and a direct thrombin inhibitor for immune heparin induced thrombocytopenia. Am J Hematol 2002;71:50-2.
61. Sinivasan AF, Rice L, Bartholomew JR, et al. Warfarin-induced skin necrosis and venous limb gangrene in the setting of heparin-induced thrombocytopenia. Arch Int Med 2004;164:66-70.
62. Greinacher A, Eichler P, Lubenow N, et al. Heparin-induced thrombocytopenia with thromboembolic complications: meta-analysis of two prospective trials 10 assess the value of parental treatment with lepirudin and its therapeutic a PTT range. Blood 2000;96:846-51.
63. Fichler P, Lubenow N, Greinacher A. Results of the third prospective study of treatment with lepirudin in patients with heparin-induced thrombocytopenia (HIT) abstract. Blood 2002;100(1):704a.
64. Lubenow N, Eichler P Liety T, et al. Lepirudin in patients' heparin-induced thrombocytopenia: result ofthe third prospective study (HAT-3) and a combined analysis of HAT-1, HAT-2 and HAT-3. J Thromb Haeynost 2005;3:2428-36.
65. Trabold K, Makhoul S, Gambaryan S, et al. The direct thrombin inhibitors dabigatran and lepirudin inhibit GPIbα-mediated platelet aggregation. Thromb Haemost 2019;119(6):916-29.
66. Beideviinden M, Treschan TA, Gorlinger K, et al. Argatroban anticoagulation in critically ill patients. Ann Pharmacother 2007;41:749-54.
67. Lewis BE, Wallis DE, Leya F et al. Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia. Circulation 2001;103:1838-43.
68. Lewis BE, Walis DE, Leya F, et al. Argatroban anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. Arch Intern Med 2003;163:1849-56.
69. Miyares MA, Davis KA. Direct-acting oral anticoagulants as emerging treatment options for Heparin-Induced Thrombocytopenia. Ann Pharmacother 2015;49:735-39.
70. Castelino RL, Maddula M, Tarafdar S, Sud K, Kairaitis L. Danaparoid use for haemodialysis in a morbidly obese patient with heparin-induced thrombocytopenia - Need for a higher than recommended weight-based dosing. Thromb Res 2019;180:70-3.
71. Wester JP. Is danaparoid anticoagulation suitable for patients with HIT and ARF requiring CVVRT? An analysis of case reports. J Biometr Biostat 2012; 1:9.
72. Miyares MA, Davis KA. Direct-acting oral anticoagulants as emerging treatment options for Heparin-Induced Thrombocytopenia. Ann Pharmacother 2015; 49:735-39.
73. Benjamin RJ, Anderson KC, What is the proper threshold for platelet transfusion in patients with chemotherapy-induced thrombocytopenia? Crit Rev Oncol Hematol 2002;42:163-71.
74. Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, et al. Platelet transfusion for patients with cancer: Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2001;19:1519-38.
75. Mohile S, Dale W, Somerfield MR, et al. Practical assessment and management of vulnerabilities in older patients receiving chemotherapy. J Clin Oncol 2018;36(22):2326-47.
76. Baker L, Park L, Gilbert R, et al. Guidelines on the intraoperative transfusion of red blood cells: a protocol for systematic review. BMJ Open 2019;9(6):e029684.
77. Chin JL, Hisamuddin SH, O'Sullivan A, et al. Thrombocytopenia, Platelet Transfusion, and Outcome Following Liver Transplantation. Clin Appl Thromb Hemost 2016;22(4):351-60.
78. Ben Messaoud M, Maatouk M, Boussaada MM, et al. Case Report: Concomitant coronary stent and femoral artery thrombosis in the setting of heparin-induced thrombocytopenia. F1000Res. 2019;8:667.
79. Pedersen BV, Anderson M, Hansen PB, Drug-induced thrombocytopenia: clinical data on 309 cases and the effect of corticosteroid therapy. Eur J Clin Pharmacol 1997;52:183.
80. Greinacher A, Eichler P, Lubenow N, et al. Drug-induced and drug dependent immune thrombocytopenia. Rev Clin Exp Hematol 2001;5:166-200.
81. Fattizzo B, Levati G, Cassin R, Barcellini W. Eltrombopag in immune thrombocytopenia, aplastic anemia, and myelodysplastic syndrome: from megakaryopoiesis to immunomodulation. Drugs 2019;79(12):1305-19.
82. Neunert CE. Thrombopoietin receptor agonist use for immune thrombocytopaenia. Hamostaseologie 2019;39(3):272-8.
83. Neunert CE, Rose MJ. Romiplostim for the management of pediatric immune thrombocytopenia: drug development and current practice. Blood Adv 2019; 25;3(12):1907-15.
84. McMillan R. The pathogenesis of chronic immune thrombocytopenic purpura. Semin Hematol 2007;44(4):S3-11.
85. Hibbard AB, Medina PJ, Vesely SK. Reports of drug-induced thrombocytopenia. Ann Intern Med 2003;138:239.
86. Li X, Hunt L, Vesely SK. Drug-induced thrombocytopenia: an updated systematic review. Ann Intern Med 2005;142:475.
87. Hypague-cysto (Diatrizoate meglumine) [package insert]. Princeton, NJ: Amersham Health; 2003.
88. Raptiva (Efalizumab) [package insert]. San Francisco, CA: Genetech; 2005.
89. Yamada T, Shinohara K, Katsuki K. Severe thrombocytopenia caused by simvastatin in which thrombocyte recovery was initiated after severe bacterial infection. Clin Drug Invest 1998;16:172-4.
90. Fare M, Scott DGI, Bacon PA. Side effect profile of 200 patients with inflammatory arthritides treated with sulfasalazine, Drugs 1986;32(1):49-53.
91. Von Drygalski A, Curtis BR, Bougie DW, et al. Vancomycin-induced immune thrombocytopenia. N Engl J Med 2007;356:904-10.
92. Mailman JF, Stigant C, Martinusen D. Moxifloxacin-induced immune-mediated thrombocytopenia in a chronic kidney disease patient receiving hemodialysis. Annal Pharmacother 2014; 48:919-22.
93. Ranieri MM, Bradley EF, Simon AB. Meloxicam-induced thrombocytopenia. Pharmacotherapy. 2014; 34:e14-17.
94. Agipakis DI, Massa EV. A case of fenofibrate-induced immune thrombocytopenia: first report. P R Health Sci J 2015; 34:170-3.
95. Tan MW, Sklar GE. Pentoxflline-induced thrombocytopenia: a case report. J Pharm Pract 2015; 28:572-6.

Drug-induced thrombocytopenia

O.D. Ostroumova[1,2], E.V. Kravchenko[1], A.I. Kochetkov[2]

[1]Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia; [2]Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Moscow, Russia

Thrombocytopenia is characterized by an abnormal decrease in the platelet count below 150×10^9/L that can be associated with bleedings. Drug-induced thrombocytopenia can develop during treatment with various antimicrobial agents, platelet inhibitors, non-steroid antiinflammatory drugs, analgesics, anticonvulsants, chemotherapeutic agents, immunosuppressive agents, etc. The annual prevalence of drug-induced thrombocytopenia is approximately 10 cases per 1 million. Risk factors for development of drug-induced thrombocytopenia include duration of treatment, dose, advanced age and drug interactions. Laboratory tests for drug-induced thrombocytopenia may include GP-specific platelet antibody assays and an evaluation of drug-dependent increase in platelet-associated IgG. Treatment of drug-induced thrombocytopenia is a multifaceted process and depends on the specific mechanism of action of the drug. The main way to prevent

safety4_Layout 1 19.11.19 14:19 Page 64

drug-induced thrombocytopenia is to stop the medication or replace it with another drug that does not have this side effect.

Key words. *Drug-induced thrombocytopenia, heparin-induced thrombocytopenia, adverse drug reaction.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: O.D. Ostroumova. Yevdokimov Mos cow State University of Medicine and Dentistry. Delegatskaya str., 20/1, Moscow, 127423, Russia. ostroumova.olga@mail.ru.

To cite: Ostroumova OD, Kravchenko EV, Kochetkov AI. Drug-induced thrombocytopenia. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2019;28(4):56-64. DOI 10.32756/0869-5490-2019-4-56-64.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Поражение верхних дыхательных путей при АНЦА-ассоциированных васкулитах

И.Г. Смирнова[1], Н.М. Буланов[1], П.И. Новиков[1], С.В. Моисеев[1,2]

[1]Клиника им. Е.М. Тареева, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), [2]Факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломо носова, Москва

Для корреспонденции: И.Г. Смирнова. Клиника им. Е.М. Тареева. Москва, 119435, Россолимо, 11/5. mailbox.smirnova@gmail.com

Для цитирования: Смирнова И.Г., Буланов Н.М., Новиков П.И., Моисеев С.В. Поражение верхних дыхательных путей при АНЦА-ассоциированных васкулитах. Клин фармакол тер 2019;28(4):65-75. DOI 10.32756/0869-5490-2019-4-65-75.

АНЦА-ассоциированные васкулиты (ААВ) относят к группе системных воспалительных заболеваний, характеризующихся некротизирующим поражением преимущественно мелких сосудов и частым выявлением антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА) в сыворотке крови. Поражение верхних дыхательных путей (ВДП) часто встречается при ААВ и обычно сочетается с другими проявлениями заболевания — поражением почек, легких и кожи. Однако у 25% больных гранулематозом с полиангиитом наблюдается изолированное воспаление ВДП. Варианты поражения ВДП при ААВ включают в себя язвенно-некротические изменения слизистых оболочек, полипы в полости носа, деструкцию костных и хрящевых структур и стеноз трахеи. В обзоре литературы обсуждаются различные проявления поражения ВДП при ААВ, современные методы их диагностики и лечения. Поражение ВДП зачастую развивается первым и долгое время может оставаться единственным проявлением системного заболевания, поэтому соответствующая настороженность необходима не только среди ревматологов, но и терапевтов, врачей общей практики и оториноларингологов.

Ключевые слова. *АНЦА-ассоциированные васкулиты, верхние дыхательные пути, гранулематоз с полиангиитом, микроскопический полиангиит, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом.*

АНЦА-ассоциированные васкулиты (ААВ) — это группа системных аутоиммунных заболеваний, характеризующихся воспалительным некротизирующим поражением стенок преимущественно мелких (капилляры и венулы) и, существенно реже, средних сосудов различных органов, а также частым наличием антинейтрофильных цитоплазматических аутоантител (АНЦА) в сыворотке крови. К первичным ААВ относят гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА), а также АНЦА-ассоциированный васкулит с изолированным поражением почек [1]. Выделяют также вторичные васкулиты, которые могут сопровождаться образованием АНЦА, например, лекарственный васкулит, вызванный приемом кокаина, смешанного с левамизолом [2]. Язвенно-некротическое поражение кожи возникает спустя несколько дней после употребления левамизола, при этом гистологически определяется лейкоцитокластический васкулит с фибриноидным некрозом сосудистых стенок и фибриновыми тромбами в мелких сосудах кожи. Поражение слизистой оболочки ВДП связано в первую очередь не с васкулитом, а с местным раздражающим действием кокаина в составе смеси.

Поражение верхних дыхательных путей встречается при всех ААВ, а у части пациентов может быть первым и в течение длительного времени единственным проявлением системного заболевания. Так, по данным J. Wojciechowska и соавт., от появления первых симптомов поражения ВДП до установления диагноза ГПА или МПА в среднем проходит 14,5 месяцев [3].

Варианты поражения ВДП при ААВ

Гранулематоз с полиангиитом. ГПА (ранее гранулематоз Вегенера) — это системный васкулит, характеризующийся наличием гранулематозного воспаления и развитием некротического поражения мелких и средних сосудов [4]. Заболевание может поражать все

review4_Layout 1 20.11.19 23:41 Page 66

органы, однако наиболее частыми мишенями оказываются верхние и нижние дыхательные пути, а также почки [5]. ГПА обычно развивается у людей среднего и старшего возраста (40–50 лет), в равной степени у мужчин и женщин [6], хотя среди российских пациентов преобладали женщины (60%). Средний возраст больных на момент начала заболевания не превышает 40 лет [7].

Заболеваемость ГПА зависит от географического региона. Например, в Великобритании заболеваемость ГПА составляет 14 случаев на один миллион населения в год, а распространенность – 134,9 случаев на миллион населения [8]. В Новой Зеландии заболеваемость ГПА находится на том же уровне – 15 случаев на миллион населения [9]. В странах Азии заболеваемость ГПА в целом ниже и варьируется от 0,37 до 2,1 случаев на миллион населения в год, а распространенность заболевания в Китае составляет 19,4 случая на миллион [10]. К сожалению, имеющихся на данный момент российских данных по эпидемиологии ААВ недостаточно для объективной оценки заболеваемости и распространенности в нашей стране.

При ГПА поражение органов головы и шеи, включая ЛОР-органы, отмечается в 80-95% случаев и чаще всего является первым симптомом васкулита [11]. По данным исследования A. Fauci и соавт., за 21 год наблюдения поражение ВДП развилось у 95% пациентов с ГПА [12]. Вовлечение в патологический процесс носа и околоносовых пазух отмечается у 60-90% пациентов с ГПА, в странах Азии этот показатель составляет 79-91% [10]. В российской когорте пациентов с ГПА поражение ВДП наблюдалось более чем в 80% случаев [7]. Зачастую поражение ВДП указывает на высокую активность системного васкулита [13]. Кроме того, у 25% пациентов с ГПА развивается локальная форма заболевания, ограничивающаяся исключительно симптомами поражения носа и околоносовых пазух [14].

Основные проявления активного ГПА с поражением ВДП включают в себя наличие корок в носовых ходах (69%), симптомы хронического риносинусита (61%), затруднение носового дыхания (58%) и кровянистые выделения из носа (52%) [15,16], а также неприятно пахнущие выделения из носа, рецидивирующие носовые кровотечения, гипосмию и аносмию, слезотечение, вызванное обструкцией носослезных протоков. В ретроспективном 20-летнем исследовании C. Morales-Angulo и соавт. представлены несколько иные данные: поражение носа и придаточных пазух наблюдалось у 52% пациентов с ГПА и в основном было представлено хроническим риносинуситом (32%) [17]. Заложенность носа часто является первым симптомом поражения ВДП, а гипосмия или аносмия обычно развиваются уже при наличии обширного отека слизистой оболочки [18]. Слезотечение также нередко отмечается в начале заболевания и может быть вызвано как гранулематозным поражением носослезного протока и слезного мешка, так и присоединением инфекции [19,20].

Неприятно пахнущие гнойные выделения из носа могут быть следствием роста *Staphylococcus aureus* или *Pseudomonas aeruginosa*. Влияние носительства *S. aureus* на патогенез, течение и частоту развития рецидивов ГПА долгие годы было предметом активного изучения [21-23]. С.В. Клименко в 2006 году подтвердила, что носительство *S. aureus* в полости носа ассоциировано с достоверным увеличением частоты рецидивов ГПА [24]. В 2010 году Laudien и соавт. показали, что частота носительства *S. aureus* среди пациентов с ГПА (72%) была несколько выше, чем в группе больных ревматоидным артритом (46%) и среди здоровых сотрудников клиники, на базе которой проходило исследование (58%). При этом риск рецидивов ГПА был выше у носителей стафилококка [25]. Однако при анализе микробиоты носа методом секвенирования 16s рРНК было установлено, что носительство стафилококков у пациентов с ГПА встречается не чаще, чем у здоровых людей [26]. Кроме того, негативное влияние носительства *S. aureus* на частоту рецидивов ГПА остается спорным. Например, по данным E. Besada и соавт., у пациентов, получавших иммунодепрессанты, как носительство, так и элиминация *S. aureus* не оказывали никакого влияния на частоту как обострений ГПА, так и гипогаммаглобулинемии [19].

При высокой активности ГПА с поражением ВДП слизистая оболочка носа покрыта диффузными кровоизлияниями, появляются гнойные выделения и корки, что вызывает дополнительное затруднение носового дыхания. Однако симптомы воспаления слизистой оболочки могут быть и менее выраженными, в таких случаях на активность процесса может указывать боль в области носа [18]. Прогрессирование патологического процесса приводит к вовлечению не только слизистой оболочки, но и костно-хрящевого скелета носа. При этом хрящевые структуры наружного носа и перегородки, как правило, поражаются в большей степени, чем костная спинка носа и костная перегородка. Перфорация хрящевой перегородки носа происходит в 33% случаев [16] и может вызывать потерю ее поддерживающей функции. Преимущественно поражается передняя часть носовой перегородки [18], поскольку в ней расположено сосудистое сплетение, обеспечивающее кровоснабжение хряща. В некоторых случаях отек слизистой оболочки и образование корок настолько сильно выражены, что перфорацию носовой перегородки удается визуализировать только после достижения ремиссии, регресса воспалительных изменений и уменьшения объема мягких тканей [27]. Дальнейшее прогрессирование заболевания приводит к увеличению числа перфораций передней части носовой перегородки [28], что влечет за собой значительное разрушение хрящевого скелета: деформации варьируются от потери высоты спинки носа до уменьшения ее длины с нарушением проекции кончика носа и последующим втягиванием носогубного угла. Потеря поддержки кончика приводит к укорочению носа с характерной седловидной деформацией, которая развивается у 23% пациентов с ГПА (рис. 1) [16]. Одновременно с развивающейся седловидной деформацией кожа носа может приобретать синева-

review4_Layout 1 20.11.19 23:41 Page 67

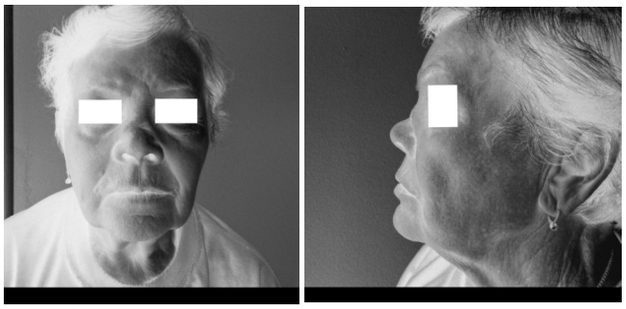

Рис. 1. Седловидная деформация носа у пациентки с ГПА

тую окраску, что связано с нарушением кровоснабжения этой области [29].

B. D'Anza и соавт. выделили основные варианты поражения ВДП при ГПА, которые могут быть визуализированы при компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной (МРТ) томографии: утолщение слизистой оболочки (87,7%), костная деструкция (59,9%) и эрозии носовой перегородки (59,4%) [30]. В острую фазу воспаления диагностическое значение поражения придаточных пазух носа в рамках ГПА может быть несколько переоценено, поскольку КТ и МРТ не позволяют дифференцировать гранулематозное воспаление при васкулите от инфекционного гранулематозного воспаления. В хронической же стадии заболевания, особенно после нескольких рецидивов, околоносовые пазухи постепенно заполняются рубцовой тканью, а верхнечелюстные пазухи часто уменьшаются в объеме, что нередко сочетается с прогрессирующей костной деструкцией и может быть легко обнаружено при помощи КТ и МРТ [31].

Поражение гортани при ГПА наиболее часто проявляется в виде подскладочного стеноза. Это потенциально жизнеугрожающее состояние развивается у 15-25% пациентов с ГПА [6]. При гистологическом исследовании выявляют неспецифический фиброз и инфильтрацию тканей гортани нейтрофилами и эпителиоидными гистиоцитами без явных признаков васкулита [32]. Помимо гортани, в патологический процесс часто вовлекаются бронхи и реже – трахея. Симптомы стеноза трахеи развиваются постепенно и включают в себя сухой кашель, осиплость голоса и одышку. Безусловно, следует учитывать и другие причины возникновения этих жалоб: дифференциальная диагностика проводится между врожденными, травматическими, инфекционными и опухолевыми заболеваниями, ни одно из которых, однако, не сопровождается системными проявлениями, характерными для ААВ.

Микроскопический полиангиит. МПА преимущественно поражает мелкие сосуды почек и легких и не сопровождается развитием гранулематозного воспаления или эозинофилии [33]. По данным Е.М. Щеголевой и соавт., поражение почек наблюдалось у 93,1% больных МПА, легких – у 78,4% [34]. Причиной смерти в 65% случаев становится диффузное альвеолярное кровотечение и/или прогрессирование почечной недостаточности до терминальной стадии, а в 18% – инфекционные осложнения [35]. Среди пациентов с МПА, обследованных в клинике им. Е.М. Тареева, диффузное альвеолярное кровотечение, было зафиксировано в 30,4% случаев, а быстропрогрессирующий гломерулонефрит – в 53% [34].

Распространенность МПА, как и ГПА, также значительно отличается в зависимости от региона. Например, в Японии она составляет 18,2 случаев на миллион населения в год, а Великобритании – 6,5 случаев на миллион населения в год. Средний возраст на момент установления диагноза составил 69 лет в Японии и 60 лет в Великобритании [36], а в России был ниже – 48-51 год [34,37].

Поражение носа и придаточных пазух у пациентов с МПА встречается реже, чем у пациентов с ГПА или ЭГПА, тем не менее, в большинстве исследований частота вовлечения ВДП у больных МПА была достаточно высокой. По данным зарубежных авторов она варьировалась от 9% до 30% [11,62,65], а России составляла от 13,7% по данным Е.М. Щеголевой и соавт. [34] до 54% в исследовании Т.В. Бекетовой [37]. В отличие от ГПА, при МПА не формируются очаги костной деструкции, а при биопсии слизистой оболочки отсутствует гранулематозное воспаление [36].

Несмотря на довольно высокую частоту, подробный анализ различных проявлений поражения ВДП при МПА в литературе практически не представлен. В недавно опубликованном исследовании [3] вовлечение ВДП было выявлено у 57% пациентов с МПА, в том числе изменения придаточных пазух – у 52%, хронический риносинусит – у 26%, рецидивирующие носовые кровотечения – у 26%, перфорация носовой перегородки – у 8,7%. Следует отметить, что если диагноз МПА не был морфологически верифицирован, наличие выраженных проявлений со стороны ВДП у таких пациентов указывает на необходимость пересмотра диагноза в пользу возможного ГПА.

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом. ЭГПА характеризуется наличием эозинофильного и некротизирующего гранулематозного воспаления, затрагивающего в том числе дыхательные пути, некротизирующего васкулита, преимущественно поражающего сосуды малого и, реже, среднего калибра, и бронхиальной астмы с эозинофилией [1]. Ежегодная заболеваемость ЭГПА оценивается в 0,5-4,2 случаев на миллион населения в год, а распространенность составляет 11-14 случаев на миллион населения [38-40].

Приблизительно у половины пациентов с ЭГПА наблюдается аллергический ринит с затруднением носового дыхания и хроническим полипозным риносинуситом (рис. 2) [41]. A. Bacciu и соавт. наблюдали полипоз носа и аллергический ринит у 76,1% и 42,8% из 28 больных ЭГПА, соответственно, а хронический риносинусит в анамнезе – у 14,2% [42]. В другом исследовании частота полипоза носа у 29 пациентов с ЭГПА составила 58,6% [43]. Среди 93 пациентов с ЭГПА, обследованных в клинике им. Е.М. Тареева, частота

review4_Layout 1 20.11.19 23:41 Page 68

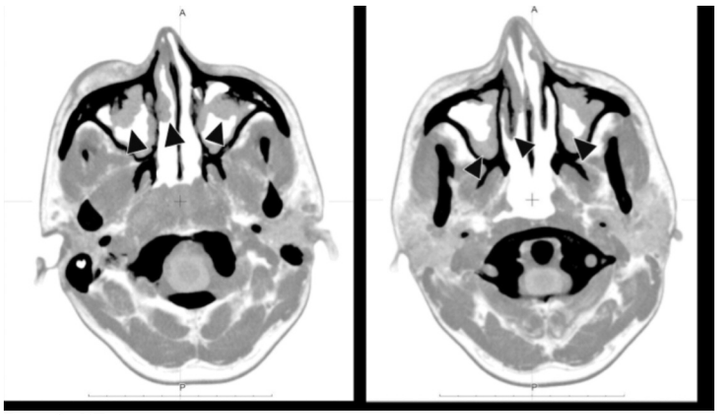

Рис. 2. КТ-картина носовых раковин и придаточных пазух носа при ЭГПА. Стрелками обозначены полипы (слева) и утолщение слизистой оболочки (справа)

поражения ЛОР-органов, в том числе ринита, синусита или полипоза носа, достигла 88,2% случаев и не зависела от наличия АНЦА [44].

A. Cottin и соавт. [45] выявили хронический риносинусит у 114 (73%) из 157 пациентов с ЭГПА, в том числе аллергический – у 21% и неаллергического типа – у 52%. При КТ признаки синусита имелись у 66% пациентов, однако образование корок в носовых ходах при осмотре было выявлено только у 15% пациентов. Полипоз носа был диагностирован у 53% больных, причем более половины из них нуждались в оперативном лечении, а частота возникновения рецидивов после оперативного вмешательства составила 50%. В исследовании Y. Nakamaru и соавт. хронический риносинусит был диагностирован на ранних стадиях ЭГПА более чем у 80% пациентов [46]. При проведении цитологического исследования мазка со слизистой оболочки носа у больных ЭГПА с симптомами хронического риносинусита V. Seccia и соавт. обнаружили гиперэозинофилию в 17 из 28 случаев [47]. При гистологическом исследовании обычно выявляют некротическое гранулематозное воспаление в сочетании с тканевой эозинофилией [1,48,49].

Полипоз носа при ЭГПА нередко оказывается устойчивым к лечению глюкокортикостероидами и часто рецидивирует после хирургического вмешательства, что может потребовать назначения иммунодепрессантов [50]. При диагностике ЭГПА следует учитывать высокую частоту (до 50%) обнаружения риносинусита и полипов полости носа при бронхиальной астме [51].

H. Andersen и соавт. не выявили взаимосвязи между активностью ЭГПА и выраженностью проявлений со стороны ЛОР-органов [52]. Ранее сходные данные были получены V. Seccia и соавт. [47]. По мнению авторов, полученные результаты могут указывать на развитие независимого аутоиммунного воспалительного процесса в области ВДП и органа слуха, подобного локальным формам ГПА, что обосновывает необходимость долгосрочного наблюдения и междисциплинарного подхода к лечению.

Недавно B. Saha и соавт. впервые описали деструктивное поражение ВДП при ЭГПА в виде эрозивного хондрита и седловидной деформации носа [53]. Поражение гортани при ЭГПА практически не описано в литературе, однако еще в одном исследовании V. Seccia и соавт. обнаружили локальные признаки воспаления гортани без формирования подскладочного стеноза у 72% из 43 пациентов с ЭГПА [54]. Тем не менее, авторы склонны связывать высокую частоту вовлечения гортани не с первичным поражением в рамках ЭГПА, а с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, возникающей вследствие приема глюкокортикостероидов.

Диагностика

При развитии симптомов поражения ВДП в дебюте ААВ, особенно до присоединения системных проявлений, оториноларинголог становится первым специалистом, к которому обращается пациент с системным васкулитом, поэтому от него зависит своевременность постановки диагноза и начала патогенетического лечения заболевания.

Диагностические и классификационные критерии. В настоящее время четкие критерии диагностики ААВ отсутствуют. Общепринятыми по-прежнему остаются классификационные критерии ГПА и ЭГПА, предложенные Американской коллегией ревматологов (ACR) еще в 1990 году. Они были разработаны на основании данных, полученных при обследовании пациентов с предположительным диагнозом системного васкулита [55]. Классификационные критерии МПА в то время не были предложены, поскольку заболевание было выделено в отдельную нозологическую форму только в 1994 г. [56].

В классификационные критерии ГПА входят четыре показателя: воспаление слизистой оболочки носа или рта, патологические изменения по данным рентгенографии грудной клетки, аномальный мочевой осадок и наличие гранулематозного воспаления по данным биопсии. При выявлении двух из четырех признаков заболевание может быть классифицировано как ГПА. Эти критерии обладает чувствительностью 88,2% и специфичностью 92% [57].

В критерии диагноза ЭГПА входят бронхиальная астма, эозинофилия крови >10%, риносинусит, легочные инфильтраты (иногда преходящие), гистологические признаки васкулита с внесосудистым расположением эозинофилов и моно- или полинейропатия [1,5]. При наличии 4 из 6 критериев заболевание может быть классифицировано как ЭГПА с чувствительностью 85% и специфичностью 99,7%.

В 2016 году V. Cottin и соавт. предложили пересмотреть подход к диагностике ЭГПА и классифицировать случаи бронхиальной астмы с гиперэозинофилией более 1500 в мкл при отсутствии признаков васкулита и АНЦА в циркуляции как отдельную нозологическую форму – гиперэозинофильную астму с системными проявлениями (*Hypereosinophilic asthma with systemic man-*

review4_Layout 1 20.11.19 23:41 Page 69

ifestations, HASM). При этом прежнюю номенклатуру ЭГПА было предложено использовать для тех случаев, когда имеются достоверные проявления или несколько суррогатных критериев васкулита [58].

Классификации критерии МПА отсутствуют, а проявления этого васкулита со стороны ВДП во многом сходны с таковыми ГПА. Это создает определенные трудности, если проведение биопсии носа невозможно или если ее результаты сомнительные. Тем не менее, это заболевание имеет характерные отличия: как уже указано выше, поражение ЛОР-органов при МПА встречается гораздо реже, а локальные формы болезни не описаны, поэтому чаще всего поражение ВДП при МПА сочетается с поражением легких по типу диффузного альвеолярного кровотечения или с поражением почек.

Для установления диагноза МПА принято руководствоваться алгоритмом Европейского агентства по лекарствам (EMA), который основывается на определениях, сформулированных на конференциях в Чапел-Хилле [59,60]. В отечественной работе с участием 251 пациента этот алгоритм также был признан эффективным методом определения нозологической принадлежности ААВ [61]. На основании очень крупного международного исследования DCVAS (The Diagnostic and Classification Criteria for Vasculitis) недавно были разработы новые классификационные критерии ААВ, однако они пока не опубликованы.

Роль АНЦА в диагностике и прогнозе ААВ. Наличие в крови АНЦА не входит в “старые” классификационные критерии ААВ. Действительно, существуют так называемые “АНЦА-отрицательные” варианты морфологически доказанного васкулита, при которых выявить эти антитела в крови не удается. Тем не менее, проведение биопсии не всегда бывает доступным и информативным методом диагностики, поэтому наличие АНЦА способствует подтверждению диагноза и рассматривается как дополнительный диагностический признак.

Почти в 90% случаев АНЦА-ассоциированного ГПА определяются антитела к протеиназе-3 (ПР3), в то время как антитела к миелопероксидазе (МПО) присутствует менее чем в 5% случаев [62]. Сходные данные приводит Т.В. Бекетова: у 95% пациентов с ГПА были выявлены антитела к ПР3 и лишь у 7% – антитела к МПО [63]. Интересно, что в китайской популяции наблюдалась обратная картина: антитела к МПО были обнаружены у 70,9% пациентов с ГПА, а к ПР3 – у 29,1% [64].

При МПА частота выявления АНЦА составляет 95%. В 70% случаев определяются антитела к МПО, в остальных – антитела к ПР3. В то же время у пациентов с ЭГПА частота обнаружения АНЦА значительно ниже – примерно 30% (чаще всего к МПО) [58,65]. В исследовании, проводившемся в клинике им. Е.М. Тареева, АНЦА были выявлены у 37 (39,8%) больных ЭГПА, в том числе к МПО – у 34 и к ПР-3 – у 3 [44].

Основным методом типирования и количественного определения АНЦА является иммуноферментный анализ (ИФА). Следует отметить, что предварительное проведение реакции непрямой иммунофлюоресценции перед антиген-специфическим ИФА в настоящее время не является обязательным условием для обеспечения максимальной диагностической точности, что было доказано Европейской группой по изучению васкулитов (EUVAS) [66].

Влияние наличия и типа АНЦА на течение и прогноз заболевания. В настоящее время активно изучается влияние наличия и типа АНЦА на течение и исход заболевания. Например, при ГПА повышенный уровень антител к ПР-3 во время ремиссии ассоциируется с увеличением риска развития рецидивов у пациентов с тяжелым поражением почек или альвеолярным кровотечением в анамнезе, а также у больных, получающих ритуксимаб [67]. В исследовании MAINRITSAN сохранение повышенного уровня АНЦА в крови после 12-месячной поддерживающей терапии было фактором риска развития рецидива ААВ [68]. При МПА повторное повышение титра антител к МПО при условии их предшествующего исчезновения на фоне лечения также ассоциироваось с риском возникновения рецидива [69]. В исследовании C. Durel и соавт. наличие АНЦА у больных ЭГПА коррелировало с более частым поражением почек и нервной системы [70].

Обсуждалась возможность использования АНЦА с целью выделения различных форм ЭГПА – с преимущественно гранулематозным поражением или признаками васкулита [65,71]. Тем не менее, наличие АНЦА недостаточно для выделения таких групп пациентов, так как они присутствуют не более чем у 50% больных ЭГПА, а у одной трети АНЦА-позитивных пациентов не удается выявить прямых или косвенных признаков васкулита [58].

Классификация ААВ в зависимости от серотипа АНЦА. В последние годы некоторые авторы предлагали классифицировать ААВ в соответствии с типом циркулирующих АНЦА, т.е. ПР3-АНЦА или МПО-АНЦА ассоциированный васкулит. В исследовании S. Lionaki и соавт. было доказано, что наличие антител к ПР3 позволяет предсказать более частые рецидивов ААВ. В той же работе было продемонстрировано, что поражение ВДП при наличии ПР3-АНЦА развивается значительно чаще, чем при наличии МПО-АНЦА. Например, деструктивное поражение носового скелета в 94% случаев сопровождалось присутствием антител к ПР3 [72]. Данные клиники им. Е.М. Тареева также свидетельствуют о том, что наличие ПР3-АНЦА ассоциируется с более частым поражением ВДП по сравнению с МПО-АНЦА ассоциированными вариантами васкулита [73]. J. Schirmer и соавт. пришли к выводу, что наличие антител к МПО обусловливает более частое формирование подскладочного стеноза и локальной формы ГПА [74], в то время как E. Miloslavsky и соавт. продемонстрировали, что возраст, клинические проявления и риск рецидива больше зависят от типа ААВ, чем от типа циркулирующих антител [75]. Недавно S. Deshayes и соавт. также показали, что наличие антител к ПР3 или к

review4_Layout 1 20.11.19 23:41 Page 70

МПО не оказывают существенного влияния на клиническую картину и прогноз ААВ [76].

Тем не менее, генетические исследования методом полногеномного поиска ассоциаций (*genome-wide association studies, GWAS*) показывают, что с теми или иными генами первично ассоциирован именно тип АНЦА, а не клинические синдромы, на которых основана традиционная классификация ААВ [77]. Это означает, что необходимы дальнейшие многоцентровые исследования, конечной целью которых будет совершенствование формулировки диагноза ААВ для эффективного прогнозирования течения и возникновения рецидивов.

Особенности ранней диагностики поражения ВДП

Симптомы поражения ВДП на ранних стадиях ААВ или при их локальных формах демонстрирует широкую клиническую вариабельность и не обладают специфичностью. В этих случаях спектр дифференциально-диагностического поиска должен включать хронические инфекции (спирохетозы, микобактериозы, аспергиллезы) и другие воспалительные состояния (саркоидоз, другие васкулиты, последствия интраназального употребления кокаина), а также онкологические заболевания (NK/T-клеточная лимфома, назофарингеальная карцинома) [78,79], которые подобно ААВ могут быстро прогрессировать, вовлекая соседние структуры, в том числе ткани орбиты и основание черепа [80]. Раннее подозрение на ААВ позволяет ускорить начало лечения и предотвратить развитие системных проявлений заболевания, включая жизнеугрожающее поражение легких и почек. Кроме того, изолированное поражение ВДП в рамках ААВ без адекватной терапии может привести к значительной деструкции костно-хрящевых структур и мягких тканей головы [49].

Исключать ААВ следует у всех пациентов с персистирующими симптомами воспалительного поражения ВДП, не отвечающих на антибактериальную и местную противовоспалительную терапию. В таких случаях необходимо провести общие анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови, включая креатинин и С-реактивный белок, компьтерную томографию легких при наличии показаний, а также определить АНЦА. В то же время следует учитывать, что титр АНЦА не коррелирует с тяжестью заболевания [49], а отрицательные результаты теста не исключают наличия васкулита [3]. Гистологическое исследование имеет очень важное значение для дифференциальной диагностики ААВ, однако оно возможно далеко не всегда, а интерпретация полученных данных в значительной степени зависит как от взятого образца ткани, так и от квалификации и опыта патологоанатома. По данным A. Masiak и соавт., только в 32% из из 25 биоптатов слизистой оболочки носа больных ГПА были выявлены изменения, характерные для этого васкулита [81]. K. Devaney и соавт., изучившие 126 биоптатов органов головы и шеи у 70 пациентов с ГПА, также показали невысокую самостоятельную диагностическую ценность гистологического исследования: наличие васкулита, некроза и гранулематозного воспаления одновременно было обнаружено лишь в 16% случаев, а два из указанных признаков – в 23% [82]. Эти данные свидетельствуют о том, что отсутствие АНЦА в сыворотке крови или отрицательные или неоднозначные данные биопсии при подозрении на ААВ могут существенно увеличить время до установления диагноза [83,84].

Наибольшую трудность представляет распознавание изолированных форм ААВ, не сопровождающихся повышенным титром АНЦА в сыворотке крови. По данным A. Knopf и соавт., отсутствие как ПР3-АНЦА, так и МПО-АНЦА в крови является характерной особенностью локального поражения ВДП при ГПА [49]. J. Wojciechowska и соавт. также наблюдали эту тенденцию [3]. Кроме того, обе группы исследователей отмечают более молодой возраст пациентов с серонегативным статусом и локальным поражением ВДП. В этих случаях высокая настороженность ЛОР-врача и, как результат, проведение биопсии имеют ключевое значение для диагностики ААВ и своевременного начала лечения. Интересно, что в противоположной ситуации, т.е. при повышенном титре АНЦА и отсутствии четких признаков поражения ВДП, некоторые исследователи также рекомендуют проведение биопсии макроскопически неизмененной слизистой оболочки носа для подтверждения диагноза [49].

Лечение

Иммуносупрессивная терапия. Подход к терапии ААВ значительно изменился за последние два десятилетия. В настоящее время лечение разделяют на две фазы: индукцию ремиссии, во время которой проводят терапию высокими дозами глюкокортикостероидов (ГКС) в сочетании с сильнодействующими иммуносупрессивными средствами (циклофосфамидом, ритуксимабом и др.), и поддерживающую терапию, когда иммуносупрессивное лечение продолжают для сохранения достигнутой ремиссии. Фаза поддержания ремиссии остается предметом многочисленных клинических исследований, в которых изучают эффективность различных лекарственных препаратов и оптимальную продолжительность лечения, достаточную для успешного предотвращения рецидивов. Для выбора оптимального объема лечения каждому пациенту необходимо проводить оценку активности и тяжести заболевания с помощью Бирмингемской шкалы активности васкулита (Birmingham Vasculitis Activity Score, BVAS) [85,86].

При тяжелых формах заболевания ГКС назначают в дозе 1 мг/кг преднизолона в сутки (не более 60 мг/сут), которую постепенно снижают до поддерживающей. Выбор иммунодепрессанта зависит от тяжести течения заболевания. При поражении жизненно важных органов назначают циклофосфамид внутривенно в режиме “пульс”-терапии, которая более предпочтительна, чем пероральный прием, в связи с более низкой кумулятивной дозой препарата и меньшим количеством осложнений, связанных с токсическим поражением

мочевыводящей системы. В качестве альтернативы циклофосфамиду может быть использован ритуксимаб, который не вызывает бесплодие, что обосновывает его применение у пациентов репродуктивного возраста.

В соответствии с рекомендациями Европейской антиревматической лиги (EULAR)/Европейской почечной ассоциации и Европейской ассоциации диализа и трансплантации (ERA-EDTA) 2015 г. для индукции ремиссии ААВ, не сопровождающего жизнеугрожающими проявлениями, может быть использована комбинация ГКС и метотрексата или микофенолата мофетила [87]. Пациентам с нормальной функцией почек и изолированным поражением ВДП без костных эрозий, разрушения хряща и обонятельной дисфункции, можно назначать метотрексат (20-25 мг/нед перорально или парентерально). По эффективности этот препарат не уступал циклофосфамиду, хотя для достижения ремиссии в некоторых случаях требовалось больше времени, а риск рецидивов был выше [88]. Использование микофенолата мофетила (в дозе 1,5-2 г/сут) имеет меньшую доказательную базу. По данным некоторых исследований, он по эффективности значительно уступает циклофосфамиду [89]. Следует отметить, что время достижения клинической ремиссии при изолированном поражении ВДП и системных формах заболевания по некоторым данным достоверно не отличается [49], что еще раз подчеркивает необходимость не менее серьезного подхода к лечению ограниченных форм ААВ.

Более низкие дозы лекарственных препаратов используются у пожилых людей и пациентов с высоким риском осложнений иммуносупрессивной терапии. При возникновении рецидива и необходимости повторной индукции ремиссии следует принимать во внимание опыт предыдущего лечения, кумулятивную дозу препаратов, степень повреждения органов и риск возникновения инфекций.

Для предотвращения рецидивов после достижения ремиссии назначают поддерживающую терапию. Было доказано, что полная отмена ГКС является самостоятельным предиктором рецидива, поэтому распространенной практикой является применение низких доз ГКС в качестве одного из компонентов поддерживающей терапии ААВ [90].

Согласно рекомендациям EULAR/ERA-EDTA, азатиоприн и метотрексат одинаково эффективны для поддержания ремиссии [87]. Применение ритуксимаба по сравнению с азатиоприном позволяет добиться снижения частоты рецидивов заболевания за 28 месяцев наблюдения при сопоставимой частоте развития тяжелых нежелательных явлений [91]. Микофенолата мофетил менее эффективен для поддержания ремиссии, чем другие препараты, поэтому применяется только в тех случаях, когда альтернативные схемы оказываются неэффективными или не могут быть использованы [92].

Комбинация триметоприма с сульфаметоксазолом в дозе 800/160 мг два раза в день может эффективно снизить риск возникновения рецидивов, особенно у пациентов с изолированным поражением носа и придаточных пазух [93]. Поддерживающую терапию всех ААВ следует продолжать в течение не менее 2 лет после достижения ремиссии [87].

Приведенных общих принципов индукционной и поддерживающей иммуносупрессивной терапии рекомендуется придерживаться при всех трех нозологических формах ААВ. Однако в отношении лечения ЭГПА уровень доказанности и степень рекомендаций ниже, чем для других ААВ. Пациентам, не соответствующим критериям тяжелого течения заболевания, внутривенное введение циклофосфамида не рекомендовано. Кроме того, при ЭГПА единственным иммуносупрессивным препаратом, рекомендуемым для поддержания ремиссии, является азатиоприн [87]. Оценка эффективности ритуксимаба для индукции ремиссии у пациентов с ЭГПА в настоящее время проводится Французской группой по исследованию васкулитов в исследовании REOVAS. Недавно для лечения ЭГПА было одобрено применение меполизумаба – моноклональных антител к интерлейкину-5 [94].

Хирургическое лечение. При позднем начале патогенетической терапии ГПА прогрессирующая деструкция костной и хрящевой ткани наружного носа может приводить к появлению седловидной деформации носа, которая является заметным косметическим дефектом и может оказывать значительное влияние на качество жизни больных. Тем не менее, до настоящего времени остается распространенной позиция отказа от выполнения хирургических вмешательств у пациентов с ГПА [18,95,96]. Выбор консервативной тактики ведения нередко продиктован опасениями, что хирургическое лечение может привести к обострению как локальных, так и системных проявлений ГПА. Однако эта настороженность основана на анализе лишь отдельных клинических наблюдений. A. Coordes и соавт. обобщили 41 случай хирургического лечения деформаций наружного носа и перфорации носовой перегородки у пациентов с ГПА со средним периодом наблюдения 2,6 года [28]. В большинстве случаев использовались аутотрансплантаты костей черепа или реберных хрящей, однако в некоторых исследованиях применялись аллотрансплантаты. По данным анализа, хирургическое лечение седловидной деформации носа у пациентов с ГПА при отсутствии или минимальной активности локального воспаления не было сопряжено с более высокой частотой послеоперационных осложнений (инфекций раны, смещением или резорбцией трансплантата) по сравнению с таковой при подобных операциях у пациентов, не страдающих ГПА. Тем не менее, реконструкция наружного носа при ГПА ассоциировалась с некоторым увеличением частоты ревизионных операций. Некоторые исследователи отмечают, что результаты оперативных вмешательств при локальной форме ГПА в целом лучше, чем при вовлечении в патологический процесс нескольких систем органов [97].

При поражения гортани под голосовыми складками и трахеи стратегия ведения пациентов заключается в использовании трех компонентов лечения: системная

review4_Layout 1 20.11.19 23:41 Page 72

ТАБЛИЦА 1. Основные различия между ААВ в отношении характерных вариантов поражения ВДП, гистологической картины и преобладающего серотипа АНЦА

	ГПА	МПА	ЭГПА
Характер поражения ВДП	Геморрагические и гнойно-геморрагические корки в носовых ходах, носовые кровотечения, хронический риносинусит, перфорация носовой перегородки, седловидная деформация носа, подскладочный стеноз гортани	Хронический риносинусит, носовые кровотечения	Хронический риносинусит, полипоз носа
Гистологические особенности	Гранулематозное воспаление	Васкулит сосудов мелкого калибра без гранулематозного воспаления	Гранулематозное воспаление, тканевая эозинофилия
Преобладающий тип АНЦА	ПР3-АНЦА, реже МПО-АНЦА	МПО-АНЦА, реже ПР3-АНЦА	МПО-АНЦА (редко)

иммуносупрессивная терапия, антибактериальные и антигрибковые препараты, а также местная терапия [98]. К последней относятся баллонная дилатация, лазерная терапия и криотерапия, аргоноплазменная коагуляция, диатермокоагуляция, местное использование ГКС, митомицина С и алемтузумаба (моноклонального антитела к антигену лимфоцитов CD52) [33].

Когда хронический воспалительный процесс в стенках гортани приводит к формированию стойкого стеноза, хирургическое лечение может быть необходимым, чтобы избежать установки постоянной трахеостомы [99]. Если стеноз локализован в области перстневидного хряща, могут быть использованы различные методики трансплантации тканей для ларингопластики [18,100]. C. Costantino и соавт. описали 11 случаев ларинготрахеальной резекции и реконструкции у пациентов с ГПА с последующим наблюдением в течение 10 лет [32]. В 55% случаев понадобилось проведение дополнительных дилатаций после хирургического лечения стеноза, при этом лишь в одном случае была установлена постоянная трахеостома. Высокая вероятность развития стеноза нижних дыхательных путей (18%) обосновывает проведение регулярного и, как правило, пожизненного контроля состояния после проведенной операции.

В целом объективно оценить эффективность и безопасность хирургических вмешательств при ААВ достаточно сложно. Тем не менее, иногда их проведение необходимо, а наиболее значимыми факторами, позволяющими снизить число осложнений, являются минимизация местного воспаления тканей в оперируемой области и дополнительного повреждения тканей в результате процедуры [80].

Местная терапия. Использование топических лекарственных препаратов для лечения поражений слизистой оболочки ВДП при ААВ заслуживает отдельного внимания вследствие своей простоты и эффективности. В исследовании B. Hofauer и соавт. было отмечено, что среди 20 пациентов с вовлечением ВДП в рамках ААВ, несмотря на проведение адекватной иммуносупрессивной терапии, в 61,1% случаев отмечалось лишь незначительное уменьшение симптомов поражения ВДП или отсутствие положительной динамики [48]. Разрушение реснитчатого эпителия носа изменяет транспорт слизи и способствует персистированию хронической инфекции в носовых ходах и образованию слизисто-гнойных корок, которые могут быть устранены с помощью промывания носа различными солевыми растворами в сочетании с применением назальных мазей для смягчения корок [18]. B. Hofauer и соавт. предложили применять локальную липосомальную терапию с использованием спреев с фосфолипидами, которые стабилизируют липидный слой и поддерживают естественную защитную функцию слизистой оболочки носа. Использование этого метода в течение двух месяцев позволило значительно уменьшить выраженность симптомов со стороны ВДП, причем как по стандартизованным оценочным шкалам BVAS, так и по данным анкетирования пациентов [48].

Влияния поражения ВДП на прогноз заболевания

В 1996 году L. Guillevin и соавт. разработали шкалу (Five-Factor Score, FFS), предназначенную для прогнозирования течения васкулита на основании числа органов и систем, вовлеченных в патологический процесс [101]. Первоначальная версия этой шкалы была предназначена для оценки трех некротизирующих васкулитов – узелкового полиартериита, МПА и ЭГПА. В 2009 году FFS была пересмотрена, что сделало возможным ее применение при трех типах ААВ, включая ГПА. По данным нового исследования, поражение ВДП и органа слуха при ГПА, даже при генерализованном варианте болезни, ассоциировалось с более низким относительным риском смерти, а их отсутствие – наоборот, ухудшало общий прогноз [102].

В 2016 году C. Durel и соавт. в многоцентровом исследовании у пациентов с ЭГПА подтвердили, что поражение ВДП является не только предиктором лучшей выживаемости, но и связано с меньшей частотой поражения почек и сердца в рамках системного аутоиммунного процесса [70]. Недавно M. Felicetti и соавт. получили сходные данные у пациентов с ГПА: поражение ВДП было ассоциировано с более высокими показателями пятилетней выживаемости, а также служило независимым предиктором благоприятного исхода заболевания [103].

Таким образом, поражение ВДП не только является одним из ключевых симптомов АНЦА-ассоциированных васкулитов, но и, по мнению некоторых авторов, может указывать на более благоприятное течение ААВ и

review4_Layout 1 20.11.19 23:41 Page 73

более низкий риск смерти независимо от наличия или отсутствия АНЦА.

Основные различия между ААВ в отношении характерных вариантов поражения ВДП, гистологической картины и преобладающего серотипа АНЦА были объединены нами в сводную табл. 1.

Заключение

Поражение ВДП часто встречается при ААВ и в течение длительного времени может оставаться единственным симптомом заболевания. Хотя выживаемость пациентов с ААВ определяется в основном вовлечением легких и почек, а поражение ВДП ассоциировано с более благоприятным прогнозом, хроническое воспаление в ЛОР-органах может привести к необратимому повреждению лицевого скелета и значительно ухудшает качество жизни больных, а вовлечение в патологический процесс гортани и трахеи прямо связано с риском развития жизнеугрожающих осложнений. Ранняя диагностика васкулита и своевременное начало иммуносупрессивной терапии позволяют избежать необратимых изменений ЛОР-органов и существенно улучшить прогноз заболевания в целом. В связи с этим особое значение приобретает информированность и настороженность в отношении ААВ врачей различных специальностей, в первую очередь оториноларингологов.

Конфликт интересов: нет.

1. Jennette JC, Falk R, Bacon P, et al. 2012 revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides. Arthritis Rheum 2013;65:1-11.
2. Pearson T, Bremmer M, Cohen J, Driscoll M. Vasculopathy related to cocaine adulterated with Levamisole: A review of the literature. Dermatol Online J 2012;18(7):1.
3. Wojciechowska J, KręCicki T. Clinical characteristics of patients with granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis in ENT practice: a comparative analysis. Acta Otorhinolaryngol Ital 2018;38(6):517-27.
4. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. Ann Intern Med 1992;116:488-98.
5. Fries JF, Hunder GG, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis: summary. Arthritis Rheum 1990;33:1135-6.
6. Langford CA, Sneller MC, Hallahan CW, et al. Clinical features and therapeutic management of subglottic stenosis in patients with Wegener's granulomatosis. Arthritis Rheum 1996;39:1754-60.
7. Новиков П.И., Моисеев С.В., Кузнецова Е.И. и др. Изменения течения заболевания и прогноза гранулематоза с полиангиитом (Вегенера): результаты 40-летнего наблюдения. Клин фармакол тер 2014;1:32-7. [Novikov PI, Moiseev SV, Kuznetsova EI, et al. Changes in the clinical course and prognosis of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) over 40 years. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2014;1:32-6 (In Russ.)].
8. Pearce FA, Grainge MJ, Lanyon PC, et al. The incidence, prevalence and mortality of granulomatosis with polyangiitis in the UK Clinical Practice Research Datalink. Rheumatology 2017;56:58996.
9. O'Donnell JL, Stevanovic VR, Frampton C, et al. Wegener's granulomatosis in New Zealand: evidence for a latitude-dependent incidence gradient. Intern Med J 2007;37:242-6.
10. Naidu GSRSNK, Misra DP, Rathi M, Sharma A. Is granulomatosis with polyangiitis in Asia different from the West? Int J Rheum Dis 2019;22 Suppl 1:90-4.
11. Wojciechowska J, Krajewski W, Krajewski P, Krecicki T. Granulomatosis with polyangiitis in otolaryngologist practice: a review of current knowledge. Clin Exp Otorhinolaryngol 2016;9:8-13.
12. Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. Ann Intern Med 1983;98:76-85.
13. Hughes RG, Drake-Lee A. Nasal manifestations of granulomatous disease. Hosp Med 2001;62(7):417-21.
14. Gottschlich S, Ambrosch P, Kramkowski D, et al. Head and neck manifestations of Wegener's granulomatosis. Rhinology 2006;44(4):227-33.
15. Report of the Rhinosinusitis Task Force Committee Meeting. Alexandria, Virginia, August 17, 1996. Otolaryngol Head Neck Surg 1997;117(3 Pt 2):S1-68.
16. Cannady SB, Batra PS, Koening C, et al. Sinonasal Wegener granulomatosis: a single-institution experience with 120 cases. Laryngoscope 2009;119(4):757-61.
17. Morales-Angulo C, Garc ía-Zornoza R, Obeso-Ag üera S, et al. Ear, nose and throat manifestations of Wegener's granulomatosis (granulomatosis with polyangiitis). Acta Otorrinolaringologica (English Ed) 2012;63:206-11.
18. Rasmussen N. Management of the ear, nose, and throat manifestations of Wegener granulomatosis: an otorhinolaryngologist's perspective. Curr Opin Rheumatol 2001;13(1):3-11.
19. Besada E, Koldingsnes W, Nossent JC. Staphylococcus aureus carriage and long-term rituximab treatment for granulomatosis with polyangiitis. Peer J 2015;3:e1051.
20. Wong RJ, Gliklich RE, Rubin PA, Goodman M. Bilateral nasolacrimal duct obstruction managed with endoscopic techniques. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1998;124:703-6.
21. Pinching AJ, Rees AJ, Pussell BA, et al. Relapses in Wegener's granulomatosis: the role of infection. BMJ 1980;281:836-838.
22. Stegeman CA, Cohen Tervaert JW, Sluiter WJ, et al. Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. Ann Intern Med 1994;120:12-7.
23. Popa ER, Stegeman CA, Van der Meer B, et al. Staphylococcus toxic-shock-syndrome toxin-1 (TSST-1): a risk factor for disease exacerbation in Wegener's granulomatosis. Cleveland Clin J Med 2002;69(suppl II):27.
24. Клименко С.В. Гранулематоз Вегенера: клинические особенности современного течения, прогностические факторы, исходы. М., 2006, 119 с. [Klimenko SV. Wegener's granulomatosis: clinical manifestations, prognostic factors and outcomes. Moscow, 2006, 119 p. (In Russ.)].
25. Laudien M, Gadola SD, Podschun R, et al. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and endonasal activity in Wegener's granulomatosis as compared to rheumatoid arthritis and chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Clin Exper Rheumatol 2010;28(suppl.57):51-5.
26. Rhee RL, Sreih A, Grayson PC, et al. Nasal microbiota in patients with granulomatosis with polyangiitis compared to healthy controls. 2017 ACR/ARHP Annual Meeting: Abstract number 2935.
27. Trimarchi M, Gregorini G, Facchetti F, et al. Cocaine-induced midline destructive lesions. Medicine 2001;80:391-404.
28. Kridel RW. Considerations in the etiology, treatment, and repair of septal perforations. Facial Plast Surg Clin North Am 2004;12(4):435-50.
29. Coordes A, Loose SM, Hofmann VM, et al. Saddle nose deformity and septal perforation in granulomatosis with polyangiitis. Clin Otolaryngol 201;43(1):291-9.
30. D'Anza B, Langford CA, Sindwani R. Sinonasal imaging findings in granulomatosis with polyangiitis (Wegener granulomatosis): A systematic review. Am J Rhinol Allergy 2017;31(1):16-21.
31. Muhle C, Reinhold-Keller E, Richter C, et al. MRI of the nasal cavity, the paranasal sinuses and orbits in Wegener's granulomatosis. Eur Radiol 1997;7:566-70.
32. Costantino CL, Niles JL, Wright CD, et al. Subglottic stenosis in granulomatosis with polyangiitis: the role of laryngotracheal resection. Ann Thorac Surg 2018;105(1):249-53.
33. Nasser M, Cottin V. The respiratory system in autoimmune vascular diseases. Respiration 2018;96:12-28.
34. Щеголева Е.М., Буланов Н.М., Виноградова Е.С. и др. Варианты течения и исходы микроскопического полиангиита. Клин фармакол тер 2018;27(3):35-40. [Shchegoleva EM, Bulanov NM, Vinogradova ES, et al. Clinical variants and outcomes of microscopic polyangiitis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2014;1:32-6 (In Russ.)].
35. Краева В.В., Бекетова Т.В. Легочное кровотечение в практике ревматолога. Терапевтический архив 2019;91(5):76-83. [Kraeva VV, Beketova TV. Lung hemorrhage in the practice of rheumatologist. Terapevticheskii Arkhiv 2019;91(5): 76-83 (in Russ.)].
36. Fujimoto S, Watts RA, Kobayashi S, et al: Comparison of the epidemiology of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis between Japan and the UK. Rheumatology 2011;50:1916-1920.
37. Бекетова Т.В. Микроскопический полиангиит, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: особенности клинического течения. Терапевтический архив 2015;87(5):33-46. [Beketova TV. Microscopic polyangiitis associated with ANCA: clinical manifestations. Terapevticheskii Arkhiv 2015;87(5):33-46 (In Russ.)].
38. Mohammad A, Jacobsson L, Mahr A, et al. Prevalence of Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome within a defined population in southern Sweden. Rheumatology 2007;46:1329-37.
39. Watts RA, Lane S, Scott DG. What is known about the epidemiology of the vasculitides? Best Pract Res Clin Rheumatol 2005;19:191-207.
40. Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, Aymé S. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. Arthritis Care Res 2004;51:92-9.
41. Hofauer B, Chaker A, Th ürmel K, Knopf A. Manifestations of autoimmune disorders in otorhinolaryngology. HNO 2017;65(8):695-708
42. Bacciu A, Bacciu S, Mercante G, et al. Ear, nose and throat manifestations of Churg-Strauss syndrome. Acta Otolaryngol 2006;126:503-9.
43. Bacciu A, Buzio C, Giordano D, et al. Nasal polyposis in Churg-Strauss syndrome. Laryngoscope 2008;118:325-9.
44. Загвоздкина Е.С., Новиков П.И., Моисеев С.В. Особенности клинических проявлений и течения эозинофильного гранулематоза с полиангиитом в зависимости от наличия антител к цитоплазме нейтрофилов. Клин фармакол тер 2017;26(1):24-30. [Zagvozdkina ES, Novikov PI, Moiseev SV. Clinical features of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in ANCA-positive and ANCA-negative patients. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2017;26(1):24-30 (In Russ.)].
45. Cottin V, Bel E, Bottero P, et al. Respiratory manifestations of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). Eur Respir J 2016;48:1429-41.
46. Nakamaru Y, Takagi D, Suzuki M, et al. Otologic and rhinologic manifestations of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. Audiol Neurootol 2016;21:45-53.
47. Seccia V, Baldini C, Latorre M, et al. Focus on the involvement of the nose and paranasal sinuses in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss Syndrome): Nasal cytology reveals infiltration of eosinophils as a very common feature. Int Arch Allergy Immunol 2018;175(1-2):61-9.
48. Hofauer B, Bas M, Strassen U, et al. Liposomal local therapy of sinunasal symp-

review4_Layout 1 20.11.19 23:41 Page 74

toms in ANCA associated vasculitis. Laryngorhinootologie 2014;93:461-66.
49. Knopf A, Chaker A, Stark T, et al. Clinical aspects of granulomatosis with polyangiitis affecting the head and neck. Eur Arch Otorhinolaryngol 2015;272:185-93.
50. Brescia G, Zanotti C, Parrino D, et al. Nasal polyposis pathophysiology: Endotype and phenotype open issues. Am J Otolaryngol 2018;39(4):441-4.
51. Porsbjerg C, Menzies - Gow A. Comorbidities in severe asthma: Clinical impact and management. Respirology 2017;22:651-661.
52. Andersen H, Götz P, Bremer JP, et al. Manifestation of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in the head and neck area over time taking systemic disease activity into consideration. Z Rheumatol 2018;77:928.
53. Saha B, Saha A, Cordeiro-Rudnisky F, et al. Destructive upper airway disease from eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA): the very first case. Case Rep Rheumatol 2019:May 23;1-4.
54. Seccia V, Cristofani-Mencacci L, Dallan I, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis and laryngeal involvement: review of the literature and a cross-sectional prospective experience. J Laryngol Otol 2018;1-5.
55. Rao JK, Allen NB, Pincus T. Limitations of the 1990 American College of Rheumatology classification criteria in the diagnosis of vasculitis. Ann Intern Med 1998;129:345-52.
56. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides: The proposal of an international consensus conference. Arthritis Rheum 1994;37:187-92.
57. Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis: patients and methods. Arthritis Rheum 1990;33:1068-73.
58. Cottin V, Bel E, Bottero P, et al. Revisiting the systemic vasculitis in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): a study of 157 patients by the Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires and the European Respiratory Society Taskforce on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). Autoimmun Rev 2017;16:1-9.
59. Watts R, Lane S, Hanslik T, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. An Rheum Dis 2006;66(2):222-7.
60. Abdulkader R, Lane SE, Scott DGI, Watts RA. Classification of vasculitis: EMA classification using CHCC 2012 definitions. Ann Rheum Dis 2013;72(11):1882-8.
61. Бекетова Т.В. Алгоритм диагностики системных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами. Терапевти - ческий архив 2018;90(5):13-21. [Beketova TV. Diagnostic algorythm for anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated systemic vasculitis. Terapev - ticheskii Arkhiv 2018;90(5)13-21 (In Russ.)].
62. Basu N, Watts R, Bajema I, et al. EULAR points to consider in the development of classification and diagnostic criteria in systemic vasculitis. Ann Rheum Dis 2010;69:1744-50.
63. Бекетова Т.В. Гранулематоз с полиангиитом, патогенетически связанный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: особенности клинического течения. Научно-практическая ревматология 2012;6(50):19-28. [Beketova TV. Granulomatosis with polyangiitis, which is pathogenetically associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies: clinical features. Rheumatology Science and Practice 2012;50(6):19-28. (In Russ.)].
64. Chang DY, Li ZY, Chen M, Zhao MH. Myeloperoxidase-ANCA-positive granulomatosis with polyangiitis is a distinct subset of ANCA-associated vasculitis: A retrospective analysis of 455 patients from a single center in China. Semin Arthritis Rheum 2019;48(4):701-6.
65. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. Arthritis Rheum 2013;65:270-81.
66. Damoiseaux J, Csernok E, Rasmussen N, et al. Detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCAs): a multicentre European Vasculitis Study Group (EUVAS) evaluation of the value of indirect immunofluorescence (IIF) versus antigen-specific immunoassays. Ann Rheum Dis 2016;76(4):647-53.
67. Fussner LA, Hummel AM, Schroeder DR, et al. Factors determining the clinical utility of serial measurements of antineutrophil cytoplasmic antibodies targeting proteinase 3. Arthr Rheumatol 2016;68:1700-10.
68. Terrier B, Pagnoux C, Geri G, et al. Factors predictive of ANCA-associated vasculitis relapse in patients given Rituximab-maintenance therapy. Arthritis Rheum 2014;66(Suppl10):779.
69. Terrier B, Saadoun D, Sène D, et al: Antimyeloperoxidase antibodies are a useful marker of disease activity in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. Ann Rheum Dis 2009;68:1564-71.
70. Durel C-A, Berthiller J, Caboni S, et al. Long-term follow up of a multicenter cohort of 101 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). Arthritis Care Res 2016;68(3):374-87.
71. Sable-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. Ann Intern Med 2005;143:632-8.
72. Lionaki S, Blyth ER, Hogan SL et al. Classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitides: The role of antineutrophil cytoplasmic autoantibody specificity for myeloperoxidase or proteinase 3 in disease recognition and prognosis. Arthr Rheum 2012;64(10):3452-62.
73. Буланов Н.М., Макаров Е.А., Шеголева Е.М. и др. Взаимосвязь антительного профиля и клинического течения поражения почек при АНЦА-ассоциированных васкулитах. Терапевтический архив 2018;90(6):15-21. [Bulanov NM, Makarov EA, Shchegoleva EM, et al. Relationship between serological profile (ANCA type) and clinical features of renal involvement in ANCA-associated vasculitides. Terapev ticheskii Arkhiv 2018;90(6)15-21 (In Russ.)].
74. Schirmer JH, Wright MN, Herrmann K, et al. Myeloperoxidase—antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-positive granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) is a clinically distinct subset of ANCA-associated vasculitis: a retrospective analysis of 315 patients from a German vasculitis referral center. Arthritis Rheumatol 2016;68:2953-63.
75. Miloslavsky EM, Lu N, Unizony S, et al. Myeloperoxidase—antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-positive and ANCA-negative patients with granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): distinct patient subsets. Arthritis Rheumatol 2016;68:2945-52.
76. Deshayes S, Martin Silva N, Khoy K, et al. Clinical impact of subgrouping ANCA-associated vasculitis according to antibody specificity beyond the clinicopathological classification. Rheumatology (Oxford) 2019;58(10):1731-39.
77. Smith K. Genetic studies in ANCA-associated vasculitis point to a new, practical disease classification based on autoantibody specificity. The 18th International Vasculitis and ANCA Workshop, Tokyo; March 2017.
78. Fuchs HA, Tanner SB. Granulomatous disorders of the nose and paranasal sinuses. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2009;17:23-7.
79. Trimarchi M, Bussi M, Sinico RA, et al. Cocaine-induced midline destructive lesions - an autoimmune disease? Autoimmun Rev 2013;12:496-500.
80. Trimarchi M, Sinico RA, Teggi R, et al. Otorhinolaryngological manifestations in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). Autoimmun Rev 2013;12(4):501-5.
81. Masiak A, Zdrojewski Z, Pęksa R, et al. The usefulness of histopathological examinations of non-renal biopsies in the diagnosis of granulomatosis with polyangiitis. Rheumatology 2017;55(5):230-6.
82. Devaney KO, Travis WD, Hoffman G, et al. Interpretation of head and neck biopsies in Wegener's granulomatosis. Amer J Surg Pathol 1990;14(6):555-64.
83. Finkielman JD, Lee AS, Hummel AM, et al. ANCA are detectable in nearly all patients with active severe Wegener's granulomatosis. Am J Med 2007;120:e9-14.
84. Raynaud P, Garrel R, Rigau V, et al. How can the diagnostic value of head and neck biopsies be increased in Wegener's granulomatosis: a clinicopathologic study of 49 biopsies in 21 patients. Ann Pathol 2005;25(2):87-93.
85. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. QJM 1994;87:671-8.
86. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, et al. Modification and validation of the Bir - mingham Vasculitis Activity Score (version 3). Ann Rheum Dis 2009;68:1827-32.
87. 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.
88. Faurschou M, Westman K, Rasmussen N et al. Brief Report: long-term outcome of a randomized clinical trial comparing methotrexate to cyclophosphamide for remission induction in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Arthritis Rheum 2012;64(10):3472-7.
89. Tuin J, Stassen PM, Bogdan DI et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for the induction of remission in nonlife-threatening relapses of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: randomized, controlled trial. Clin J Am Soc Nephrol 2019;14(7):1021-28.
90. Walsh M, Merkel PA, Mahr A et al. Effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a meta-analysis. Arthritis Care Res 2010;62(8):1166-73.
91. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al: Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med 2014;371:1771-80.
92. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. JAMA 2010;304(21):2381-8.
93. Stegeman CA, Cohen Tervaert JW, de Jong PE, Kallenberg CG. Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. N Engl J Med 1996;335:16-20.
94. Faverio P, Bonaiti G, Bini F, et al. Mepolizumab as the first targeted treatment for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a review of current evidence and potential place in therapy. Ther Clin Risk Manag 2018;Dec7;14:2385-96.
95. Drake-Lee AB, Bickerton RC, Milford C. Wegener's granulomatosis and nasal deformity. Br J Clin Pract 1988;42(8):348-50.
96. Mann W, Bumb P, Marker-Hermann E. Chronic rhinosinusitis with septal perforation. Differential diagnostic considerations. HNO 2008;56(11):1129-34.
97. Congdon D, Sherris DA, Specks U et al. Long-term follow-up of repair of external nasal deformities in patients with Wegener's granulomatosis. Laryngoscope 2002;112(4):731-7.
98. Martinez Del Pero M, Jayne D, Chaudhry A, et al. Long-term outcome of airway stenosis in granulomatosis with polyangiitis (Wegener granulomatosis): an observational study. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2014;140:1038-44.
99. Lebovics RS, Hoffman GS, Leavitt RY, et al. The management of subglottic stenosis in patients with Wegener's granulomatosis. Laryngoscope 1992;102:1341-5.
100. Prakash UB, Golbin JM, Edell ES, Specks U. Airway involvement in Wegener's granulomatosis. Rheum Dis Clin North Am 2007;33(4):755-75.
101. Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. Medicine (Baltimore) 1996;75:17-28.
102. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, et al. French Vasculitis Study Group (FVSG). The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. Medicine (Baltimore) 2011;90(1):19-27.
103. Felicetti M, Cazzador D, Padoan R, et al. Ear, nose and throat involvement in granulomatosis with polyangiitis: how it presents and how it determines disease severity and long-term outcomes. Clin Rheumatol 2018;37(4):1075-83.

Upper respiratory tract involvement in patients with ANCA-associated vasculitis

I.G. Smirnova[1], N.M. Bulanov[1], P.I. Novikov[1], S.V. Moiseev[1,2]

[1]Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, [2]Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

ANCA-associated vasculitides are a group of systemic inflammatory diseases characterized by the necrotizing inflammato-

review4_Layout 1 20.11.19 23:41 Page 75

ry lesions of mainly small vessels and the frequent detection of antineutrophilic cytoplasmic antibodies (ANCA) in serum. The upper respiratory tract (URT) disease is a common manifestation of ANCA-associated vasculitis. Its occurrence and signs and symptoms depend on the clinical form of the disease. The URT involvement is usually associated with other manifestations of systemic vasculitis, such as kidney, lung, and skin disease. However, the inflammation can be limited exclusively by the URT area, as observed in 25% of patients with granulomatosis with polyangiitis. The URT involvement is characterized by variable clinical manifestations, including ulcerative necrotic lesions of the mucous membranes, polyps in the nasal cavity, destructive changes in bone and cartilage structures, stenosis of the trachea, and may be the first manifestation of ANCA-associated vasculitis. Therefore, a greater awareness of ENT specialists is essential for a timely diagnosis. A review describes the URT disease in patients with granulomatosis with polyangiitis, microscopic polyangiitis, and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis.

Key words. *ANCA-associated vasculitis, upper respiratory tract, granulomatosis with polyangiitis, microscopic polyangiitis, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: I.G. Smirnova. Tareev Clinic of Internal Diseases. Rossolimo, 11/5, Moscow 119435, Russia. mailbox.smirnova@gmail.com.

To cite: Smirnova IG, Bulanov NM, Novikov PI, Moiseev SV. Upper respiratory tract involvement in patients with ANCA-associated vasculitis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2019;28(4):65-75. DOI 10.32756/0869-5490-2019-4-65-75.

АНЦА-ассоциированные интерстициальные заболевания легких: актуальные вопросы диагностики и лечения

Л.А. Акулкина, М.Ю. Бровко, В.И. Шоломова, А.Ш. Янакаева, Н.М. Буланов, П.И. Новиков, С.В. Моисеев

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

Для корреспонденции: Л.А. Акулкина. Клиника им. Е.М. Тареева, Москва, 119435, Россолимо, 11/5. akullar.ru@mail.ru

В течение последних лет появляются данные о связи интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) и АНЦА-ассоциированных васкулитов (ААВ), особенно у пациентов с микроскопическим полиангиитом с наличием антител к миелопероксидазе (МПО-АНЦА). В части случаев ИЗЛ является единственным или ведущим проявлением заболевания, определяющим объем терапии и прогноз жизни больного с ААВ. В статье обсуждаются современные концепции патогенеза, подходы к диагностике и лечению АНЦА-ассоциированных ИЗЛ, а также дальнейшие направления изучения данной аутоиммунной патологии.

Ключевые слова. Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА), микроскопический полиангиит (МПА), интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ).

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) характеризуются развитием прогрессирующего диффузного воспалительного и/или фиброзирующего поражения легких и сходными клинико-рентгенологическими проявлениями и гистологической картиной. В соответствии с классификацией, принятой Американским торакальным и Европейским респираторным обществами в 2013 г., к ИЗЛ относят более 200 заболеваний, как с установленной этиологией, так и идиопатических [1].

Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА) являются серологическим маркером АНЦА-ассоциированных васкулитов (ААВ), в том числе микроскопического полиангиита (МПА), гранулематоза с полиангиитом (ГПА) и эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (ЭГПА) [2]. Поражение легких – одно из частых проявлений ААВ [3]: у 85-90% пациентов ГПА [4-6] и 25-55% с МПА [7-9] имеются отклонения при компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ). При ЭГПА клинически значимые изменения в легких (за исключением бронхиальной астмы) встречаются реже [10]. Наиболее клинически значимыми вариантами поражения легких при ААВ, ассоциированными с неблагоприятным исходом, можно считать диффузное альвеолярное кровотечение (ДАК) и узловые образования различных размеров, в том числе с зонами распада [11].

В течение нескольких лет появляются данные о связи ИЗЛ и ААВ, особенно ассоциированным с антителами к миелопероксидазе (МПО-АНЦА) [11]. В части случаев при ААВ наблюдается изолированное поражение легких; кроме того, у небольшой части пациентов с идиопатическими интерстициальными пневмониями наличие АНЦА (чаще МПО-АНЦА, чем антитела к протеиназе-3 (ПР3-АНЦА)) не сопровождается симптомами системного васкулита или предшествует его развитию [12].

В настоящее время имеется ограниченное количество информации относительно подходов к диагностике и лечению АНЦА-ассоциированных интерстициальных заболеваний легких (АНЦА-ИЗЛ), что объясняется их относительной редкостью [12]. В то же время, наличие интерстициального поражения легких при ААВ может негативно влиять на прогноз заболевания и повышать риск летального исхода, что подчеркивает необходимость поиска его оптимального лечения. В статье представлен современный взгляд на классификацию АНЦА-ИЗЛ, а также обсуждаются вопросы патогенеза, диагностики, лечения и направления дальнейшего изучения данной патологии.

Эпидемиология и классификация

ИЗЛ встречаются чаще у пациентов с МПА (до 45%) и реже у пациентов с ГПА (менее 5%); при ЭГПА описаны лишь единичные

Для цитирования: Акулкина Л.А., Бровко М.Ю., Шоломова В.И. и др. АНЦА-ассоциированные интерстициальные заболевания легких: актуальные вопросы диагностики и лечения. Клин фармакол тер 2019;28(4):76-82.DOI 10.32756/0869-5490-2019-4-76-82.

случаи развития интерстициального поражения легких [13,14]. При АНЦА-ИЗЛ отмечается значительное преобладание МПО-АНЦА (46-71%) по сравнению с ПР3-АНЦА (0-29%) [13,15-20].

Распространенность ИЗЛ при ААВ зависит от географического региона: в Европе она составляет 2-3%, что существенно ниже по сравнению со странами Азии (28-39%) [21,22]. Это может быть отчасти связано с большей частотой выявления МПО-АНЦА в азиатской популяции [11].

Возрастная структура АНЦА-ИЗЛ несколько отличается от таковой в общей группе ААВ. АНЦА-ИЗЛ, как правило, развиваются у пациентов старше 65 лет, хотя единичные случаи описаны даже у детей [11]. В ряде исследований средний возраст на момент диагностики МПА-ассоциированного ИЗЛ (МПА-ИЗЛ) превышал таковой для общей когорты пациентов с МПА (66 и 55 лет, соответственно) и был сопоставим с возрастом пациентов в дебюте идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) [7,8]. В нескольких сериях клинических случаев МПА-ИЗЛ наблюдалось незначительное преобладание мужчин (60-65%), однако это отмечалось не во всех наблюдениях [15,23]. Многофакторный анализ в одном из исследований, включавших 62 пациента с ААВ-ИЗЛ, показал, что мужской пол и возраст старше 65 лет были независимыми предикторами развития легочного поражения [24].

Среди АНЦА-ИЗЛ можно выделить три основные группы. Первая включает пациентов с развернутой клинической картиной МПА, развившейся до поражения легких (8-21%); во вторую входят пациенты с ИЗЛ, дебютировавшим одновременно с системным васкулитом (36-67%); третья объединяет АНЦА-позитивных пациентов с ИЗЛ без признаков поражения других органов (14-85%) [11,17,25]. Последний клинический сценарий представляет особый диагностический интерес в связи с возможностью развития в последующем ААВ в срок от нескольких месяцев до 12 лет [11]. В одном исследовании на момент установления диагноза ИЛФ у 4,0% из 504 пациентов определялись МПО-АНЦА, у 3,2% – ПР3-АНЦА. В течение последующих 5 лет сероконверсия произошла еще у 11% исходно АНЦА-негативных пациентов, а у одной четверти больных с МПО-АНЦА развился МПА [25]. Наличие других типов аутоантител, в частности ревматоидного фактора (РФ), повышение СОЭ >40 мм/ч, эозинофилия лаважной жидкости и большой объем поражения легочной ткани по данным КТ служили прогностическими факторами АНЦА-сероконверсии [26].

Патогенез

К настоящему времени предложены несколько потенциальных механизмов развития АНЦА-ИЗЛ. Согласно одной из гипотез, формирование интерстициального легочного фиброза при ААВ может быть следствием рецидивирующих эпизодов ДАК [27]. В пользу данной концепции свидетельствует наличие гистологических признаков острого и/или хронического кровотечения более чем у половины пациентов с АНЦА-ИЗЛ [28]. Важно отметить, что у большинства из них отсутствуют анамнестические данные о ДАК, что указывает на вероятное развитие субклинических эпизодов кровотечений [28,29]. Еще одним подтверждением данной гипотезы являются обнаружение в ткани легких значительного количества сидерофагов – гистологических маркеров хронического альвеолярного кровотечения – у пациентов с АНЦА-ИЗЛ и отсутствие данного признака у пациентов с ИЗЛ в рамках других системных аутоиммунных заболеваний, таких как воспалительные миопатии и системная склеродермия [30].

Согласно второй гипотезе, МПО-АНЦА (но не ПР3-АНЦА) могут сами по себе играть роль в патогенезе ИЗЛ [31]. В одном исследовании было показано, что активация нейтрофилов антителами к МПО приводила к выработке большого количества окислительных соединений. К ним, в частности, относится гипохлорит-анион, способный стимулировать пролиферацию фибробластов *in vitro*. Кроме того, МПО-АНЦА могут способствовать повреждению легочной ткани путем локального высвобождения протеолитических ферментов активированными нейтрофилами. Некоторые из этих ферментов, в частности эластаза, могут вызывать развитие легочного фиброза в опытах на животных [32].

Повреждение, вызванное внеклеточными нейтрофильными ловушками, выделяющимися АНЦА-активированными нейтрофилами при их гибели путем нетоза, также может также вносить вклад в легочный патологический процесс. Внеклеточные нейтрофильные ловушки обладают способностью активировать легочные фибробласты и стимулировать их дифференцировку в миофибробласты – один из основных типов клеток, активно вовлеченных в развитие интерстициального легочного фиброза [33].

Еще одна концепция патогенеза АНЦА-ИЗЛ согласуется с фактом развития ИЗЛ до дебюта ААВ и основывается на том, что наличие ИЗЛ само по себе предрасполагает к появления МПО-АНЦА [24]. У пациентов с ИЛФ в лаважной жидкости в большинстве случаев увеличено количество нейтрофилов [34]. При активации нейтрофилы начинают экспрессировать МПО на своей плазматической мембране, что при наличии тканевого воспаления может запускать развитие аутоиммунной реакции и приводить к секреции МПО-АНЦА, а затем и развитию ААВ. В пользу данной гипотезы свидетельствуют появление МПО-АНЦА и развитие МПА у части пациентов с ИЛФ. В этой связи представляет интерес тот факт, что при ААВ, как и при ИЛФ, одним из факторов риска развития ИЗЛ является курение (частота его составила 59% и 23% у пациентов с МПА, у которых отмечалось и отсутствовало ИЗЛ, соответственно) [25].

В то же время, несмотря на ряд сходств, некоторые механизмы развития ИЛФ не играют значимой роли в патогенезе поражения легких при ААВ. В частности, ключевая роль апоптоза альвеолярных эпителиоцитов вследствие длительного воздействия повреждающих

факторов, а также эпителиально-мезенхимального перехода не была подтверждена при АНЦА-ассоциированном интерстициальном легочном фиброзе. И наоборот, роль нейтрофилов и системы комплемента в развитии ИЛФ представляется незначительной по сравнению с таковой при АНЦА-ИЗЛ [35].

Клиническая картина

Основными симптомами у пациентов с АНЦА-ИЗЛ является одышка (50-73%) и малопродуктивный кашель (21-60%) [36,37]. Кровохарканье (5%) и конституциональные проявления, такие как лихорадка (31%) и снижение массы тела (5%), наблюдаются реже [36]. В ранее опубликованных исследованиях не было выявлено достоверной корреляции между титром АНЦА и тяжестью ИЗЛ [36]. В ряде наблюдений клинические проявления у пациентов с фиброзирующими ИЗЛ и наличием АНЦА не отличались от таковых при ИЛФ [36,37].

В то же время, у пациентов с МПА-ИЗЛ в дебюте обычно преобладают конституциональные симптомы (около 80% случаев) – недомогание (31-63%), лихорадка (52-90%) и снижение массы тела (52-58%), а также внелегочные проявления основного заболевания (70-100%) [38,39]. Легочные симптомы включают в себя прогрессирующую одышку (30-100%), кровохарканье (21-49%) и кашель (23-84%) [29,38,39]. Следует отметить, что у пациентов с МПА-ИЗЛ реже выявляют признаки системного воспаления, что выражается в более низком уровне СОЭ, более высоком уровне гемоглобина, и, что важно, в меньшей частоте таких проявлений васкулита, как ДАК, поражение периферической нервной системы и почек [29,40].

Диагностика

Повышение уровня СОЭ и содержания С-реактивного белка (СРБ) в дебюте заболевания у пациентов с МПА-ИЗЛ отмечается в 95% и 73-79% случаев, соответственно [17]. Более чем у 60% из них выявляют также изменения в общем анализе мочи [25]. В то же время, значительное повышение уровня воспалительных маркеров редко встречается при изолированном АНЦА-ИЗЛ. При сравнении данной группы с ИЛФ в большинстве исследований различий по уровню СРБ не обнаружено [36,37]. При исследовании сывороточных маркеров легочного повреждения у пациентов с ААВ повышение уровня Krebs von der Lungen (KL)-6 ассоциировалось с наличием ИЗЛ [41]. При ААВ-ИЗЛ отмечается четкая корреляция между наличием МПО-АНЦА и ИЗЛ; у пациентов с ПР3-АНЦА развитие ИЗЛ наблюдается значительно реже [24]. Кроме того при наличии ПР3-АНЦА у пациентов с ИЛФ ни в одном случае не было отмечено развития ААВ [25].

При АНЦА-ИЗЛ чаще всего развиваются вентиляционные нарушения рестриктивного типа – снижение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и диффузионной способности легких (DL_{CO}), хотя примерно в трети случаев наблюдается умеренная бронхообструкция [15,36,38]. В динамике отмечается тенденция к дальнейшему снижению вентиляционных параметров по мере прогрессирования ИЗЛ. В одном исследовании у больных с ААВ-ИЗЛ в течение 5 лет отмечалось снижение жизненной емкости легких и (ЖЕЛ) и DL_{CO} на 23% и 46%, соответственно, по сравнению с исходными значениями [42].

При исследовании бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) у пациентов с АНЦА-ИЗЛ выявляют нейтрофилию (40-87%), реже – лимфоцитоз и эозинофилию (20% и 26%, соответственно) [15,36]. Признаки острого или хронического альвеолярного кровотечения обнаруживают в половине случаев [15]. По данным ряда авторов, при АНЦА-ИЗЛ количество нейтрофилов и эозинофилов в БАЛЖ было выше, чем при ИЛФ, однако эти результаты подтверждаются не всеми исследованиями [15,37,43].

Основными изменениями на КТ, ассоциированными с ААВ, являются уплотнение по типу “матового стекла” (23-100%), ретикулярные изменения (41-77%), утолщение междолькового интерстиция (41-71%), зоны консолидации (0-78%) и “сотового легкого” (23-100%). Реже выявляют узловые образования в паренхиме (0-45%) и кисты (27%) [22,39,42]. Может наблюдаться поражение дыхательных путей в форме бронхиолита (55%), утолщения стенок бронхов (44%) и бронхоэктазов (32-100%). У большинства пациентов (50-100%) изменения в легких носят симметричный характер [38,42,44].

Согласно международным классификационным критериям идиопатических интерстициальных пневмоний, наиболее частым КТ-паттерном ААВ-ИЗЛ, как при наличии МПО-АНЦА, так и ПР3-АНЦА, является обычная интерстициальная пневмония (ОИП; 38-63%), характеризующаяся ретикулярными изменениями, преимущественно в задних и нижних отделах легких, в сочетании с формированием зон “сотового легкого” и уменьшением объема нижних долей. Несколько реже отмечается неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП; 7-31%) и десквамативная интерстициальная пневмония (14%) (рис. 1). У части пациентов (преимущественно курящих мужчин) описано развитие интерстициального фиброза в сочетании с эмфиземой легких (до 21%) [6,38,39].

Следует отметить, что в 4-40% случаев изменения в легких при АНЦА-ИЗЛ не соответствуют какому-либо конкретному паттерну интерстициальной пневмонии [36]. В спорных случаях для определения показаний к иммуносупрессивной терапии и ее объема требуется гистологическое подтверждения диагноза. В связи с невозможностью проведения видео-ассоциированной торакоскопической биопсии легкого у части пациентов из-за выраженных вентиляционных нарушений и дыхательной недостаточности может быть также рассмотрено выполнение криобиопсии легкого [24].

Как и в случае рентгенологической картины, основным гистологическим паттерном АНЦА-ИЗЛ является ОИП (46-100%), на втором месте по частоте находится НСИП (7-31%) [36,37]. Следует отметить, что несмотря

review4_Layout 1 20.11.19 23:41 Page 79

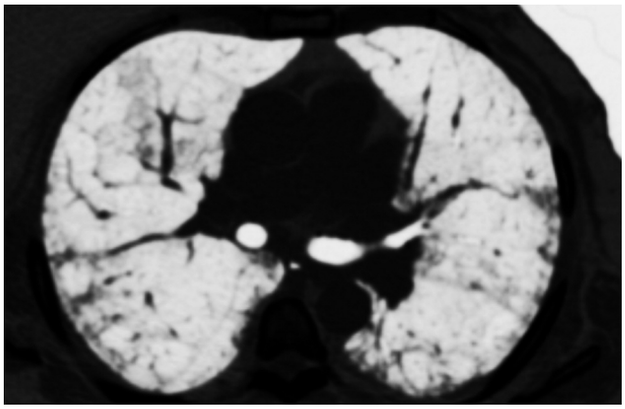

Рис.1. КТ-паттерн НСИП поражения легких у пациентки с МПА. В периферических отделах обоих легких выявляется утолщение междолькового и внутридолькового интерстиция, в сочетании с уплотнение легочной ткани по типу "матового стекла". Обращает на себя внимание относительная сохранность непосредственно субплевральных отделов легких (*subpleural sparing*).

на невысокую распространенность НСИП, в части случаев при основном паттерне ОИП у пациентов также выявляли отдельные зоны с НСИП-подобной гистологической картиной. Кроме того, в отличие от ОИП-ИЛФ, при АНЦА-ОИП чаще наблюдаются признаки интерстициального воспаления, поражения мелких дыхательных путей, а также лимфоидные фолликулы [36]. Интересно, что признаки активного васкулита редко определяются в биоптатах легкого у пациентов с АНЦА-ИЗЛ [37].

ИЗЛ при ААВ следует дифференцировать с ДАК – одним из наиболее опасных проявлений системного васкулита [11]. Для КТ-картины ДАК в острой стадии характерно наличие диффузно расположенных зон матового стекла, которые в ряде случаев могут занимать большую часть объема легочной паренхимы, с визуализирующимися заполненными сегментарными и субсегментарными бронхами. Скопления крови в полости альвеол могут также формировать различные по размеру зоны консолидации. В подостром периоде (через 2-3 дня после эпизода кровотечения) для ДАК характерно утолщение междолькового и внутридолькового интерстиция, в ряде случаев – на фоне сохраняющегося уплотнения по типу матового стекла (КТ-симптом "булыжной мостовой"). В исходе ДАК в легких могут формироваться множественные нечеткие центрилобулярные очаги, соответствующие интраальвеолярным скоплениям сидерофагов; вследствие обильных рецидивирующих ДАК может развиться грубый интерстициальный легочный фиброз [6,11].

С учетом активной комбинированной иммуносупрессивной терапии, проводимой большинству пациентов с ААВ, в круг дифференциального диагноза следует включать инфекционные осложнения, в первую очередь, обусловленные оппортунистическими микроорганизмами. Так, пневмония, вызванная *Pneumocystis jiroveci*, характеризуется появлением обширных зон матового стекла в легочной ткани и может имитировать обострение ИЗЛ (рис. 2) [45].

Лекарственное поражение легких, особенно при длительном приеме и высокой кумулятивной дозе цитостатических препаратов, также должно рассматриваться в качестве причины развития ИЗЛ у пациентов с ААВ [11].

Лечение и прогноз

Согласно современным клиническим рекомендациям, лечение ААВ включает индукцию ремиссии с использованием высокоактивных иммуносупрессивных препаратов (высоких доз ГКС в сочетании с циклофосфамидом или ритуксимабом) с последующим переходом на прием поддерживающей терапии для предотвращения рецидива [46]. В то же время, стандартные протоколы терапии не учитывают особенности клинической картины заболевания в отдельных подгруппах пациентов, в том числе при АНЦА-ИЗЛ. Использование иммуносупрессивной терапии при интерстициальном поражении легких в рамках ААВ отчасти основывается на ее доказанной эффективности при ААВ и ИЗЛ, ассоциированных с рядом системных заболеваний соединительной ткани, в частности системной склеродермией и воспалительными миопатиями [11].

Тем не менее, полученные к настоящему моменту данные об эффективности иммуносупрессивной терапии при лечении ААВ-ИЗЛ носят противоречивый характер. С одной стороны, в ряде работ была выявлена клиническая или рентгенологическая положительная динамика у 80% пациентов с ААВ-ИЗЛ, получавших иммуносупрессивную терапию [36]. В исследовании C. Comarmond и соавт. 3-летняя выживаемость пациентов, получавших комбинированную терапию ГКС в сочетании с циклофосфамидом, составила 94% и пре-

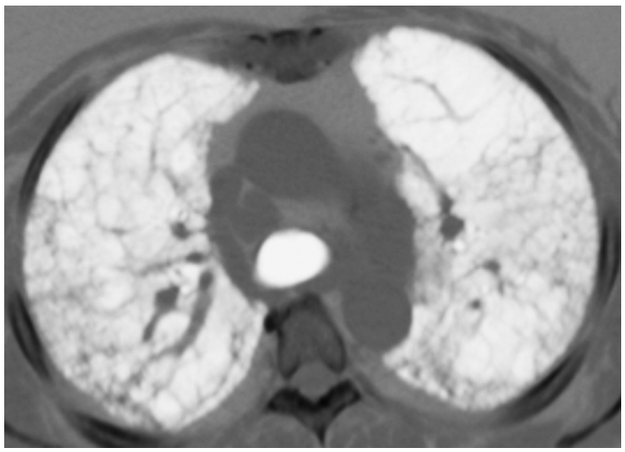

Рис. 2. Прогрессирующие интерстициальные изменения в легких в виде нарастания ретикулярных изменений и увеличения площади "матового стекла" у пациентки с МПА, получающей комбинированную иммуносупрессивную терапию. В лаважной жидкости выявлена *Pneumocystis jiroveci.*

review4_Layout 1 20.11.19 23:41 Page 80

ТАБЛИЦА 1. Алгоритм лечения АНЦА-ИЗЛ, предложенный G.E.Thompson и соавт. [12]

КТ-паттерн поражения легких	Клинико-лабораторная картина	Лечение
ОИП	Изолированное наличие МПО-АНЦА	Наблюдение + ежемесячное проведение общего анализа мочи для исключения гематурии
	МПО-АНЦА + повышение уровня воспалительных маркеров	Наблюдение + ежемесячное проведение общего анализа мочи для исключения гематурии
	МПО-АНЦА и МПА	Стандартная терапия МПА
НСИП	Изолированное наличие МПО-АНЦА	ГКС + ММФ/АЗА
	МПО-АНЦА + повышение уровня воспалительных маркеров	ГКС + ММФ/АЗА
	МПО-АНЦА и МПА	Стандартная терапия МПА

Примечание: ГКС – глюкокортикостероиды, ММФ – микофенолата мофетил, АЗА – азатиоприн

вышала таковую у больных, которым проводилась монотерапия глюкокортикостероидами – 65% [17]. Имеются указания на зависимость эффективности иммуносупрессивной терапии от паттерна легочного поражения: у пациентов с КТ-картиной НСИП чаще отмечается положительная динамика легочного поражения в ответ на иммуносупрессивную терапию, тогда как у пациентов с ОИП чаще наблюдается прогрессирование ИЗЛ, несмотря на проводимое лечение, что позволяет провести аналогию с ИЛФ [11].

Нерешенным остается вопрос об эффективности иммуносупрессивной терапии при изолированных АНЦА-ИЗЛ, так как большая часть информации была получена из ретроспективных исследований в неоднородных выборках [12]. В ряде исследований было показано, что прогноз при АНЦА-ИЗЛ достоверно не отличается от такового при ИЛФ (средняя выживаемость – 2,5 и 3,5 года с момента установления диагноза, соответственно), вне зависимости от объема проводимой иммуносупрессивной терапии [47]. И наоборот, другие работы продемонстрировали, что выживаемость пациентов с АНЦА-ИЗЛ занимает промежуточное положение между ИЛФ и ААВ без поражения легких [40]. На основании имеющихся данных в 2019 г. группой исследователей из клиники Мэйо (Рочестер, США) была предложена эмпирическая схема лечения МПО-АНЦА-ассоциированного ИЗЛ (табл. 1) [12].

В будущем для лечения АНЦА-ИЗЛ могут быть использованы антифибротические лекарственные препараты, такие как пирфенидон и нинтеданиб, замедляющие прогрессирование и улучшающие выживаемость пациентов с ИЛФ. Данное предположение основано на том, что в 2019 г. завершено клиническое исследование, продемонстрировавшее эффективность антифибротической терапии у пациентов с фиброзирующими интерстициальными заболеваниями легких, не соответствующими ИЛФ, включая поражение легких в рамках системных заболеваний соединительной ткани [48]. В настоящее время Французской группой по изучению васкулитов проводится открытое исследование эффективности антифибротической терапии у пациентов с ААВ-ИЗЛ (NCT03385668) [24].

Поражение легких может вносить негативный вклад в долгосрочный прогноз пациентов с МПА. Так, в ряде исследований было выявлено повышение смертности в 2-4 раза в подгруппе пациентов ААВ-ИЗЛ по сравнению таковой у больных ААВ без поражения легких [24]. Средняя продолжительность жизни после установления диагноза ААВ-ИЗЛ составляет 3,5-6 лет при уровне 5-летней выживаемости 29-60%, что лишь незначительно превышает соответствующие значения при ИЛФ [36,37]. Основными причинами смерти при ААВ-ИЗЛ являются инфекционные осложнения, обострение ИЗЛ, а также прогрессирующее поражение легких с развитием терминальной дыхательной недостаточности [11].

В то же время в других исследованиях не было выявлено достоверных отличий между выживаемостью пациентов с ААВ и ААВ-ИЗЛ. Одной из вероятных причин этого может быть относительно короткий период наблюдения [24]. Вместе с тем, в когорте из 504 пациентов с ИЛФ 5- и 10-летняя смертность у АНЦА-позитивных пациентов была достоверно выше (61,3% и 85,7%), чем у АНЦА-негативных (37,6% и 70,5%). В данном исследовании, наличие ПР3-АНЦА (по сравнению с МПО-АНЦА), возраст более 65 лет, а также исходное значение DL_{CO} менее 70% были ассоциированы с повышенной смертностью [25].

Заключение

ИЗЛ является одним из вариантов поражения легких при ААВ, оказывающим негативное влияние на течение и прогноз заболевания. У части пациентов ИЗЛ является первым проявлением болезни, развивающимся до появления других симптомов системного васкулита. Таким образом, исследование уровня АНЦА должно проводиться всем пациентам с идиопатическими интерстициальными пневмониями в рамках дифференциального диагноза.

Обсуждая подходы к терапии и тактику дальнейшего наблюдения, АНЦА-ИЗЛ можно разделить на две основные группы. К первой относятся интерстициальные поражения легких при наличии развернутой картины системного васкулита (как правило, МПА), требующего проведения стандартной иммуносупрессивной терапии и наблюдения ревматологами. Вторую составляют случаи ИИП, установленной в качестве первичного диагноза и сочетающейся с АНЦА. У таких пациентов важно оценить уровень воспалительных маркеров, а также провести активный поиск внелегочных,

review4_Layout 1 20.11.19 23:41 Page 81

в том числе субклинических, проявлений ААВ, в частности, поражения почек, нервной системы, кожи, дыхательных путей, суставов. При наличии классификационных критериев ААВ необходимо проводить стандартную иммуносупрессивную терапию. Если данные в пользу ААВ отсутствуют, то назначение иммуносупрессивной терапии зависит от КТ-паттерна поражения легких. В части случаев обсуждается использование антифибротических препаратов.

Учитывая относительную редкость патологии, для получения достоверных данных об ее распространенности в различных регионах, эффективности иммуносупрессивной и антифибротической терапии, определения оптимальной тактики ведения больных с АНЦА-ИЗЛ, требуется создание международных регистров пациентов и проведение проспективных рандомизированных клинических исследований. Кроме того, для сопоставления АНЦА-ИЗЛ с другими вариантами аутоиммунных поражений легких представляется обоснованным включение АНЦА в серологические критерии интерстициальной пневмонии с аутоиммунными признаками [49].

Конфликт интересов: нет.

1. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. Am J Respir Crit Care Med 2013:188(6):733–48.
2. 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;1:80-7 [Novikov PI, Zykova AS, Smitienko IO, Moiseev S. Treatment for ANCA-associated vasculitides: 2016 EULAR/ERA-EDTA guidelines. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharma co - logy and Therapy 2016;26(1):80-7 (In Russ.)].
3. Nachman PH, Henderson AG. Pathogenesis of lung vasculitis. Semin Respir Crit Care Med 2011;32:245–53.
4. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. Ann Intern Med 1992;116:488–98.
5. Anderson G, Coles ET, Crane M, et al. Wegener's granuloma. A series of 265 British cases seen between 1975 and 1985. A report by a sub-committee of the British Thoracic Society Research Committee. Q J Med 1992;83:427–38.
6. Comarmond C, Cacoub P. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): clinical aspects and treatment. Autoimmun Rev 2014;13:1121–5.
7. Schirmer JH, Wright MN, Vonthein R, et al. Clinical presentation and long-term outcome of 144 patients with microscopic polyangiitis in a monocentric German cohort. Rheumatology (Oxford) 2016;55:71–9.
8. Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, et al. Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. Arthritis Rheum 1999;42: 421–30.
9. Villiger PM, Guillevin L. Microscopic polyangiitis: clinical presentation. Auto - immun Rev 2010;9:812–9.
10. Cottin V, Bel E, Bottero P, Dalhoff K, et al. Respiratory manifestations of Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). Eur Respir J 2016;48(5):1429-41.
11. Alba MA, Flores-Su árez LF, Henderson AG. Interstital lung disease in ANCA vasculitis. Autoimmun Rev 2017;16(7):722–9.
12. Thompson GE, Specks U. Update on the management of respiratory manifestations of the antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated vasculitides. Clin Chest Med 2019;40(3):573-82.
13. Chen M, Yu F, Zhang Y, et al Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis in older patients. Medicine (Baltimore) 2008;87:203–9.
14. Новиков П.И., Моисеев С.В., Буланов Н.М., Макаров Е.А. Современные подходы к терапии АНЦА-ассоциированных системных васкулитов. Клиническая нефрология 2014;1:42-9. [Novikov PI, Moiseev SV, Bulanov NM, Makarov EA. Current treatment of ANCA-associated systemic vasculitides. Klinicheskaya nefrologiya = Clinical Nephrology 2014;1,42-9 (In Russ.)].
15. Foulon G, Delaval P, Valeyre D, et al. ANCA-associated lung fibrosis: analysis of 17 patients. Respir Med 2008;102:1392–8.
16. Tanaka T, Otani K, Egashira R, et al. Interstitial pneumonia associated with MPO-ANCA: clinicopathological features of nine patients. Respir Med 2012;106:1765–70.
17. Comarmond C, Crestani B, Tazi A, et al. Pulmonary fibrosis in antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated vasculitis: a series of 49 patients and review of the literature. Medicine (Baltimore) 2014;93:340–9.
18. Katsumata Y, Kawaguchi Y, Yamanaka H. Interstitial lung disease with ANCA-associated vasculitis. Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med 2015;9:51–6.
19. Hirayama K, Kobayashi M, Usui J, et al. Pulmonary involvements of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated renal vasculitis in Japan. Nephrol Dial Transplant 2015;30(Suppl. 1):i83–93.
20. Hozumi H, Enomoto N, Oyama Y, et al. Clinical implication of proteinase-3-antineutrophil cytoplasmic antibody in patients with idiopathic interstitial pneumonias. Lung 2016;194:235–42.
21. Sada K, Yamamura M, Harigai M, et al. Classification and characteristics of Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in a nationwide, prospective, inception cohort study. Arthritis Res Ther 2014;16(2):R101.
22. Yamagata M, Ikeda K, Tsushima K, et al. Prevalence and responsiveness to treatment of lung abnormalities on chest computed tomography in patients with microscopic polyangiitis: a multicenter, longitudinal, retrospective study of one hundred fifty consecutive hospital-based Japanese patients. Arthritis Rheumatol 2016;68:713–23.
23. Nada AK, Torres VE, Ryu JH, et al. Pulmonary fibrosis as an unusual clinical manifestation of a pulmonary-renal vasculitis in elderly patients. Mayo Clin Proc 1990;65:847–56.
24. Maillet T, Goletto T, Beltramo G, et al. Usual interstitial pneumonia in ANCA-associated vasculitis: A poor prognostic factor. J Autoimmun 2019 Sep 27:102338.
25. Kagiyama N, Takayanagi N, Kanauchi T, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody-positive conversion and microscopic polyangiitis development in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. BMJ Open Resp Res 2015;2: e000058.
26. Ando M, Miyazaki E, Ishii T, et al. Incidence of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody positivity and microscopic polyangitis in the course of idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Med 2013;107: 608–15.
27. Birnbaum J, Danoff S, Askin FB, et al. Microscopic polyangiitis presenting as a "pulmonary-muscle" syndrome: is subclinical alveolar hemorrhage the mechanism of pulmonary fibrosis? Arthritis Rheum 2007;56:2065–71.
28. Travis WD, Hoffman GS, Leavitt RY, et al. Surgical pathology of the lung in Wegener's granulomatosis. Review of 87 open lung biopsies from 67 patients. Am J Surg Pathol 1991;15:315–33.
29. Fernandez Casares M, Gonzalez A, Fielli M, et al. Microscopic polyangiitis associated with pulmonary fibrosis. Clin Rheumatol 2015;34:1273–7.
30. Schnabel A, Reuter M, Csernok E, et al. Subclinical alveolar bleeding in pulmonary vasculitides: correlation with indices of disease activity. Eur Respir J 1999;14:118–24.
31. Guilpain P, Chereau C, Goulvestre C, et al. The oxidation induced by antimyeloperoxidase antibodies triggers fibrosis in microscopic polyangiitis. Eur Respir J 2011;37:1503–13.
32. Foucher P, Heeringa P, Petersen AH, et al. Antimyeloperoxidase-associated lung disease. An experimental model. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:987–94.
33. Yoshida M, Yamada M, Sudo Y, et al. Myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody affinity is associated with the formation of neutrophil extracellular traps in the kidney and vasculitis activity in myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated microscopic polyangiitis. Nephrology (Carlton) 2016;21:624–9.
34. Borie R, Crestani B. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated lung fibrosis. Semin Respir Crit Care Med 2018;39:465-70.
35. Gindre D, Peyrol S, Raccurt M, et al. Fibrosing vasculitis in Wegener's granulomatosis: ultrastructural and immunohistochemical analysis of the vascular lesions. Virchows Arch 1995;427:385–93.
36. Nozu T, Kondo M, Suzuki K, et al. A comparison of the clinical features of ANCA-positive and ANCA-negative idiopathic pulmonary fibrosis patients. Respiration 2009;77:407–15.
37. Hosoda C, Baba T, Hagiwara E, et al. Clinical features of usual interstitial pneumonia with anti-neutrophil cytoplasmic antibody in comparison with idiopathic pulmonary fibrosis. Respirology 2016;21:920–6.
38. Hervier B, Pagnoux C, Agard C, et al. Vasculitis study, pulmonary fibrosis associated with ANCA-positive vasculitides. Retrospective study of 12 cases and review of the literature. Ann Rheum Dis 2009;68:404–7.
39. Tzelepis GE, Kokosi M, Tzioufas A, et al. Prevalence and outcome of pulmonary fibrosis in microscopic polyangiitis. Eur Respir J 2010;36:116–21.
40. Flores-Suarez LF, Ruiz N, Saldarriaga Rivera LM, et al. Reduced survival in microscopic polyangiitis patients with pulmonary fibrosis in a respiratory referral centre. Clin Rheumatol 2015;34:1653–4.
41. Iwata Y, Wada T, Kitagawa K, et al. Serum levels of KL6 reflect disease activity of interstitial pneumonia associated with ANCA-related vasculitis. Intern Med 2001;40:1093-7.
42. Arulkumaran N, Periselneris N, Gaskin G, et al. Interstitial lung disease and ANCA-associated vasculitis: a retrospective observational cohort study. Rheumatology (Oxford) 2011;50:2035–43.
43. Ando Y, Okada F, Matsumoto S, et al. Thoracic manifestation of myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA)-related disease. CT findings in 51 patients. J Comput Assist Tomogr 2004;28:710–6.
44. Huang H, Wang YX, Jiang CG, et al. A retrospective study of microscopic polyangiitis patients presenting with pulmonary fibrosis in China. BMC Pulm Med 2014;14:8.
45. Wolfe RM, Peacock JE. Pneumocystis pneumonia and the rheumatologist: which patients are at risk and how can PCP be prevented? Curr Rheumatol Rep 2017;19(6): 35.
46. Holle JU, Gross WL. Treatment of ANCA-associated vasculitides (AAV). Autoimmun Rev 2013;12:483–6.
47. Homma S, Matsushita H, Nakata K. Pulmonary fibrosis in myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. Respirology 2004;9: 190–6.
48. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. N Engl J Med 2019; 381(18):1718-27.
49. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. EurRespir J 2015;46:976–87.

review4_Layout 1 20.11.19 23:41 Page 82

Diagnosis and treatment of ANCA-associated interstitial lung disease

L.A. Akulkina, M.Yu. Brovko, V.I. Sholomova, A.Sh. Yanakayeva, N.M. Bulanov, P.I. Novikov, S.V. Moiseev

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

In recent years, it was shown that patients with ANCA-associated vasculitis, particularly with microscopic polyangiitis with ANCA specific for myeloperoxidase (MPO-ANCA), can present with interstitial lung disease (ILD). In some cases, ILD precedes the development of ANCA-associated vasculitis or can be its main manifestation, affecting the long-term prognosis and determining the extent of immunosuppressive therapy. This article focuses on pathogenesis, diagnosis and treatment of ANCA-associated ILD, as well as direction of further investigations.

Keywords. *Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA), microscopic polyangiitis (MPA), interstitial lung disease (ILD).*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: L.A. Akulkina. Tareev Clinic of Internal Diseases. Rossolimo, 11/5, Moscow 119435, Russia. akullar.ru@mail.ru.

To cite: Akulkina LA, Brovko MYu, Sholomova VI, et al. Diag nosis and treatment of ANCA-associated inter sti tial lund disease. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2019;28(4):76-82-75. DOI 10.32756/0869-5490-2019-4-76-82.

Клинико-экономический анализ применения ферментозаместительной терапии при болезни Фабри

М.В. Журавлева[1,2], Т.В. Химич[3], Ю.В. Гагарина[2], В.А. Котровский[2]

[1]ФГБУ "Научный центр экспертизы средств медицинского применения" Минздрава России, Москва. [2]ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова" (Сеченов ский университет) Минздрава России, Москва. [3]ООО "ФармСет", Москва

Для корреспонденции: М.В. Журавлева. Первый МГМУ им. И.М. Сеченова. Москва, 119021, Тру бец кая, 8/2. mvzhuravleva@mail.ru.

Для цитирования: ЖуравлеваМ.В., Химич Т.В., Гагарина Ю.В., КотровскийВ.А. Клини ко-экономический анализ применения фер ментозаместительной терапии при болезни Фабри. Клин фармакол тер 2019;29(4):83-88. DOI 10.32756/0869-5490-2019-4-83-88.

Болезнь Фабри (БФ) входит в перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности. Лекарственное обеспечение пациентов с заболеваниями, вошедшими в данный перечень, осуществляется за счет средств бюджетов субъектов Российской Федерации (РФ). В РФ зарегистрированы два рекомбинантных ферментных препарата для патогенетической терапии БФ — агалсидаза бета и агалсидаза альфа.

Цель. Оценка экономической целесообразности применения агалсидазы бета и агалсидазы альфа для лечения пациентов с БФ, а также финансовых последствий распространения применения препарата агалсидаза бета в рамках Программы государственных гарантий.

Материал и методы. Использовались методы клинико-экономического анализа минимизации затрат и влияния на бюджет. Учитывали только затраты на ферментозаместительную терапию БФ.

Результаты. Затраты на ферментозаместительную терапию пациентов с БФ при использовании агалсидазы бета оказались на 1,85 млн руб. (13,5%) на пациента в год меньше по сравнению с затратами при лечении агалсидазой альфа. Расширение практики применения агалсидазы бета на всю популяцию пациентов старше 8 лет с БФ приведет к экономии бюджетных средств региональных органов здравоохранения в размере 112,2 млн руб. (8,9%). Централизованная закупка агалсидазы бета приведет к дополнительному снижению бюджетной нагрузки на 121,4 млн руб. (10,6%), что в совокупности даст уменьшение бюджетной нагрузки на 233,6 млн. руб.

Вывод. Применение препарата агалсидаза бета является экономически целесообразным и предпочтительным по сравнению с применением агалсидазы альфа в условиях российской системы здравоохранения.

Ключевые слова. *Болезнь Фабри, агалсидаза бета, агалсидаза альфа, анализ минимизации затрат, анализ влияния на бюджет.*

Болезнь Фабри (БФ) относится к редким (орфанным) заболеваниям. Рас - пространенность БФ в различных странах мира варьируется от 1 на 117000 до 1 на 476000 населения [1]. Это Х-сцепленная болезнь из группы лизосомных болезней накопления, причиной которой является мутация в гене *GLA*, ведущая к дефициту или полному отсутствию активности фермента α-галактозидазы А и, соответственно, к накоплению в лизосомах клеток различных органов и тканей нерасщепленного субстрата гликосфинголипидов, в первую очередь глоботриаозилцерамида (GL-3) [1]. Он накапливается в эндотелиальных, периваскулярных и гладкомышечных клетках кровеносных сосудов, ганглиоцитах вегетативной нервной системы, эпителиальных клетках почечных клубочков и канальцев, кардиомиоцитах, а также в роговице, гистиоцитарных и ретикулярных клетках соединительной ткани [2,3]. БФ характеризуется поражением периферической и центральной нервной системы, почек, сердца, системы пищеварения, органа зрения.

Полиморфная клиническая картина и неспецифичность начальных симптомов затрудняют раннюю диагностику БФ. Также имеет значение низкая осведомленность врачей о данном заболевании [3,4]. По данным

econom4_Layout 1 20.11.19 23:42 Page 84

международных исследований, от дебюта до установления диагноза в среднем проходит около 12 лет [5]. Одним из первых симптомов часто оказывается нейропатическая боль, которая наблюдается у 76% мужчин и 64% женщин с БФ [6]. Выделяют две формы болезни – классическую и атипичную (позднее начало, изолированное поражение сердца или почек) [1].

В возрасте 30-40 лет у пациентов с БФ развиваются необратимые изменения органов-мишеней, прежде всего почек (включая терминальную хроническую почечную недостаточность, требующую гемодиализа и трансплантации почки), сердца (концентрическая гипертрофия и фиброз миокарда), центральной нервной системы (инсульт) [7-10]. Вероятно, более распространенным является атипичное течение БФ с признаками поражения одного органа [11].

В России при общей численности населения 146,78 млн человек [12] число пациентов с БФ может достигать по крайней мере 1500-2000 человек. При этом количество пациентов с установленным диагнозом БФ значительно ниже расчетных цифр. В 2018 г. в РФ было зарегистрировано только около 200 пациентов с этим заболеванием. По данным Клиники им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, средний возраст 98 взрослых пациентов с БФ, обследованных в течение 5 лет, составил 39,8 лет. У большинства пациентов (87,7%) наблюдался классический фенотип заболевания. У 82% больных имелись признаки поражения почек, в том числе у 31,6% – хроническая терминальная почечная недостаточность, у 57,1% – гипертрофия миокарда. У всех пациентов заболевание было диагностировано поздно – средний срок от появления первого симптома до установления диагноза составил 19,0 лет [13]. В целом, за время работы клиники, которая занимается диагностикой и лечением редких заболеваний на протяжении последних 50 лет, в России было обследовано порядка 60 семей с БФ, или 170 человек [14].

Патогенетическая ферментозаместительная терапия (ФЗТ) рекомбинантными препаратами альфа-галактозидазы А берет свое начало с 2001 года. В настоящее время с этой целью применяют агалсидазу бета (Фабразим®, Genzyme Corporation) и агалсидазу альфа (Реплагал®, Shire Human Genetic Therapies). Оба препарата предназначены для регулярного пожизненного внутривенного введения [1,15,16].

Согласно “Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению болезни Фабри” мужчинам с БФ заместительная терапия показана сразу после установления диагноза, а у женщин показаниями к лечению считают выраженные симптомы или признаки прогрессирующего поражения органов-мишеней [1]. В настоящее время ФЗТ в РФ проводится примерно у 50% больных с БФ – 76 пациентов, включенных в регистр БФ, получают терапию агалсидазой альфа или агалсидазой бета [17].

БФ включена в перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности [18]. Лекарственное обеспечение пациентов с заболеваниями, вошедшими в данный перечень, осуществляется за счет средств бюджетов субъектов Российской Федерации (РФ) [19]. Основой для закупок региональными органами управления здравоохранения лекарственных препаратов для лечения заболеваний из перечня жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний являются данные региональных сегментов регистра пациентов с БФ в РФ, не представленные в открытом доступе, поэтому для получения демографических данных в данном исследовании использовались данные по 31 субъекту РФ, предоставленные техническим исполнителем регистра пациентов с БФ – ЗАО “Астон Консалтинг” (далее регистр пациентов с БФ) [17,18].

Целью исследования была оценка экономической целесообразности применения агалсидазы бета по сравнению с агалсидазой альфа для лечения БФ в условиях отечественного здравоохранения.

Материал и методы

Клинико-экономический анализ проведен в соответствии с отраслевым стандартом “Клинико-экономические исследования” [21] и методическими рекомендациями Центра экспертизы и контроля качества медицинской помощи Минздрава России [22,23]. Исследование проводилось с позиции интересов бюджета системы здравоохранения РФ в рамках Программы государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов [24]. Учитывали затраты на ФЗТ. Результаты выражены в виде разницы в затратах при применении рассматриваемых схем терапии и в показателях влияния на бюджет.

Агалсидаза бета и агалсидаза альфа относятся к одной фармакотерапевтической группе и имеют одинаковые показания к применению [1]. Агалсидаза бета применяется для длительной ФЗТ у взрослых, детей и подростков в возрасте от 8 лет и старше с подтвержденным диагнозом БФ [16]. Агалсидаза альфа показана для длительной ФЗТ у пациентов в возрасте от 7 лет с подтвержденным диагнозом БФ 15]. Исходя из показаний к применению препаратов ФЗТ, в рамках настоящего исследования целевую группу составили пациенты старше 8 лет с подтвержденным диагнозом БФ. Согласно данным регистра, по состоянию на 01.07.2019 в РФ числилось 97 таких пациентов [17].

Поскольку лекарственные препараты для терапии БФ применяются в виде внутривенных инфузий с определенной скоростью и дозированием относительно массы тела пациента для целей настоящего анализа их применение рассматривали в условиях дневного стационара.

Критериями клинической эффективности терапии БФ являются уменьшение частоты жизнеугрожающих осложнений, таких как поражение сердца, инсульт, почечная недостаточность, а также смертности от всех причин. Данные о клинической эффективности и безопасности агалсидазы бета и агалсидазы альфа были обобщены в систематическом обзоре Cochrane [20], включавшем 9 клинических исследований в целом у 351 пациента. В двух исследования проводилось прямое сравнение двух препаратов (n=103). Частота клинических исходов в группах пациентов, получавших

econom4_Layout 1 20.11.19 23:42 Page 85

ТАБЛИЦА 1. Стоимость препаратов для расчета затрат на лекарственную терапию

МНН	Торговое наименование	Форма выпуска	Цена в ГРЛС за уп., руб.	НДС	Оптовая надбавка	Оптовая отпускная цена за упаковку, руб.
Агалсидаза бета	Фабразим®	Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 35 мг.	184 966,71	10%	11,83%	227 528,34
Агалсидаза альфа	Реплагал®	Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 1 мг/мл, 3,5 мл.	106 963,80	10%	11,83%	131 576,63

Примечание: ГРЛС - Государственный реестр предельных отпускных цен.

агалсидазу бета и агалсидазу альфа, составила 13,3% и 19,4%, соответственно (p=0,57).

Клинические исходы терапии агалсидазой бета и агалсидазой альфа были также сопоставлены в многоцентровом ретроспективном когортном исследовании у 378 пациентов. Сто тридцать из них получали агалсидазу бета, 248 – агалсидазу альфа, поэтому был применен метод псевдорандомизации. Частота почечных, сердечных, сосудистых клинических исходов и смерти была сопоставимой в двух группах (относительный риск 0,96; p=0,87), особенно у пациентов с более поздними стадиями БФ [25]. Таким образом, агалсидаза бета и агалсидаза альфа достоверно не отличались по эффективности [18,25], поэтому для фармакоэкономического анализа использовали метод “минимизация затрат” [30].

Анализ затрат. В настоящем исследовании учитывались только затраты на ФЗТ. Оптовые цены на агалсидазу бета в форме лиофилизата для приготовления концентрата для инфузии (35 мг) и агалсидазу альфа в форме концентрата для приготовления раствора для инфузий (1 мг/мл, 3,5 мл), входящие в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) и имеющие зарегистрированные предельные цены (на 01.09.2019) [27], рассчитывали с учетом НДС 10% и средневзвешенной оптовой надбавки 11,83% [28] в соответствии с Методическими рекомендациями ФГБУ “ЦЭККМП” [22]. Оптовые отпускные цены на препараты, используемые для расчета затрат на лекарственную терапию, приведены в табл. 1.

Схемы приема и дозировки препаратов сравнения соответствовали указанным в инструкциях по применению [15,16] и клинических рекомендациях [1]. Дозы обоих препаратов подбирают с учетом массы тела. Агалсидаза бета применяется в дозе 1 мг/кг один раз в 2 недели [16], агалсидаза альфа – в дозе 0,2 мг/кг массы тела один раз в 2 недели [15]. Согласно Регистру пациентов с БФ в РФ, масса тела пациента в среднем составляла 62,3 кг [17].

Исходя из схемы введения (один раз в 2 недели), затраты на препараты определяли как произведение стоимости упаковки препарата на количество упаковок, рассчитанное в соответствии с усредненной массой пациента и умноженное на ½ от количества недель в году. Необходимость использования на одного пациента целого числа упаковок обусловлена отсутствием в составе препаратов консервантов и, как следствие, невозможностью длительного хранения вскрытой упаковки.

Результаты анализа “минимизации затрат” были выражены в виде абсолютной и относительной разницы в затратах при применении агалсидазы бета по сравнению с агалсидазой альфа.

Был проведен детерминированный однофакторный анализ чувствительности полученных результатов к изменению основных исходных параметров модели – цен на препараты сравнения в пределах 30% (варьировали стоимость каждой схемы лекарственной терапии при фиксированной стоимости других схем). Выбор параметров для анализа чувствительности определялся типом анализа (минимизация затрат).

Анализ влияния на бюджет. В рамках настоящего исследования рассматривали финансовые последствия расширения применения агалсидазы бета у пациентов с БФ старше 8 лет за счет уменьшения доли терапии агалсидазой альфа. Для этого использовали метод анализа влияния на бюджет, выполненный на временном промежутке три года. Характеристика пациентов представлена в табл. 2.

Оценка финансовых последствий применения агалсидазы бета проводилась для целевой популяции. Исходное распределение пациентов по схемам терапии в модели соответствовало рыночным долям каждого препарата сравнения в натуральном выражении согласно данным IQVIA о закупках ФЗТ в льготном канале в 2018 году [31]. В рамках моделирования финансовых последствий распространения применения агалсидазы бета считалось, что все пациенты одномоментно переводились на данный препарат. Исходное и моделируемое распределение пациентов по схемам терапии в модели представлено в табл. 3. Прямые затраты на ФЗТ определяли как средневзвешенные в соответствии с исходным распределением пациентов (табл. 3) в текущей и моделируемой практиках. Влияние на бюджет рассчитывали как разницу затрат на ФЗТ в моделируемой и текущей практике.

Был проведен детерминистский двухфакторный анализ чувствительности результатов анализа влияния на бюджет к изменению цен на препараты сравнения и количества пациентов в модели в пределах 30% (варьировали стоимость каждой схемы лекарственной терапии при фиксированной стоимости других схем, также изменяли количество пациентов, фиксируя остальные параметры исследования). Выбор параметров для анализа чувствительности определялся типом анализа (влияние на бюджет), а также видом рассматриваемых затрат (прямые затраты на лекарственную терапию).

Результаты

Анализ минимизации затрат. Результаты анализа минимизации затрат выражали в виде абсолютной и относительной разницы в затратах на одного пациента при

ТАБЛИЦА 2. Характеристика российских пациентов с БФ [17]

Показатель	Значение
Всего пациентов с БФ, n	103
Целевая популяция - пациенты в возрасте старше 8 лет, n	97
Мужчины, n (%)	68 (70,0)
Средний возраст, лет	33,4
Средняя масса тела, кг	62,3
Длительность заболевания от дебюта до постановки диагноза, лет	14,7

econom4_Layout 1 20.11.19 23:42 Page 86

ТАБЛИЦА 3. Исходное и моделируемое распределение пациентов по схемам терапии (анализ влияния на бюджет)

Терапия (МНН)	Распределение пациентов, n (%)
Распределение пациентов в текущей практике (исходное распределение)	
Агалсидаза бета	36 (37,5)
Агалсидаза альфа	61 (62,5)
Распределение пациентов в моделируемой практике	
Агалсидаза бета	97 (100)
Агалсидаза альфа	0 (0)

применении исследуемого вмешательства (агалсидазы бета) по сравнению с агалсидазой альфа в течение года (табл. 4). Прямые затраты при использовании агалсидазы бета были меньше, чем при применении агалсидазы альфа (на 1,85 млн руб., или 13,5%).

Анализ чувствительности продемонстрировал устойчивость полученных результатов к повышению цены на агалсидазу бета вплоть до 15% и к снижению цены на агалсидазу альфа вплоть до 13%. Анализ чувствительности подтвердил, что агалсидаза бета является менее затратной и клинико-экономически более эффективной технологией.

Анализ влияния на бюджет. Результаты расчета затрат и разницы в затратах (собственно анализ влияния на бюджет) на оказание лекарственной помощи целевой популяции пациентов в моделируемой практике (применение агалсидазы бета у 100% пациентов) и текущей практике на горизонте 1 и 3 года приведены в табл. 5. Применение агалсидазы бета вместо агалсидазы альфа может привести к снижению нагрузки на бюджет в размере 112,2 млн руб. (на 8,9%).

Учитывая тенденцию к передаче закупок препаратов для лечения орфанных заболеваний за счет средств федерального бюджета, целесообразно провести расчет экономии бюджетных средств. Вычисления показывают, что переход к централизованной закупке препарата агалсидаза бета приведет к дополнительному снижению бюджетной нагрузки на 121,4 млн руб. (10,6%) по сравнению с закупкой данного препарата за счет средств региональных бюджетов (вследствие особенностей закупок Минздрава России, исключающих использование оптовой надбавки). С учетом снижения нагрузки на бюджет и возможной федерализации закупок общее снижение расходов при применении агалсидазы бета может составить 233,6 млн руб.

В свою очередь анализ влияния на бюджет при горизонте в 3 года с учетом ставки дисконтирования 5% показывает, что одномоментное переключение пациентов с БФ с текущей практики на ФЗТ агалсидазой бета приведет к экономии средств системы здравоохранения в размере 320 млн руб. (8,9%).

При фиксированной цене на агалсидазу альфа анализ чувствительности продемонстрировал устойчивость полученных результатов к повышения цены на агалсидазу бета на 15%. При фиксированной цене на агалсидазу бета была установлена устойчивость результатов к снижению цены на агалсидазу альфа на 13%. Таким

ТАБЛИЦА 4. Анализ “минимизации затрат”

Препарат (МНН)	Среднее количество упаковок на одного пациента на одно введение	Затраты на одно введение, руб.	Количество введений	Затраты на 1 год, руб.	Разница в затратах (руб.)
Агалсидаза бета	2	455 057	26	11 831 474	-1 852 495 (-13,5%)
Агалсидаза альфа	4	526 307	26	13 683 969	

ТАБЛИЦА 5. Результаты анализа влияния на бюджет применения ФЗТ при БФ

Терапия (МНН)	Затраты на лекарственную терапию, млн руб.	Суммарные затраты на лекарственную терапию, млн руб.	Разница в затратах по отношению к текущей практике, млн руб.	Разница в затратах по отношению к текущей практике, %
Горизонт 1 год				
Затраты на лечение целевой популяции пациентов в текущей практике				
Агалсидаза бета	431	1 260	-	-
Агалсидаза альфа	829			
Затраты на лечение целевой популяции пациентов в моделируемой практике				
Агалсидаза бета	1 148	1 148	-112	-8,9
Агалсидаза альфа	-			
Горизонт 3 года, дисконтирование 5% в год				
Затраты на лечение целевой популяции пациентов в текущей практике				
Агалсидаза бета	1 229	3 594	-	-
Агалсидаза альфа	2 365			
Затраты на лечение целевой популяции пациентов в моделируемой практике				
Агалсидаза бета	3 274	3 274	-320	-8,91
Агалсидаза альфа	-			

econom4_Layout 1 20.11.19 23:42 Page 87

образом, анализ чувствительности подтвердил, что применение агалсидазы бета является менее затратной технологией для бюджета здравоохранения по сравнению с агалсидазой альфа. При этом результаты анализа чувствительности не зависят от размера популяции.

Выводы

- Ожидается, что затраты на ФЗТ в целевой группе пациентов с БФ при использовании агалсидазы бета вместо агалсидазы альфа будут ниже на 1,85 млн руб. на пациента в год (13,5%).
- Расширение практики применения агалсидазы бета на всю целевую популяцию пациентов с БФ может уменьшить нагрузку на бюджет в размере 112,2 млн руб. (8,9%) в год.
- Централизованная закупка агалсидазы бета вместо агалсидазы альфа может привести к дополнительному снижению бюджетной нагрузки на 121,4 млн руб. (на 10,6%) в год за счет исключения оптовой надбавки при проведении государственных аукционов.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в связи с данной публикацией.

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Фабри. 2015 [Электронный ресурс] URL: http:// мороздгкб.рф/wp-content/uploads/2017/03/Федеральные-клинические-рекомендации-по-диагностике-и-лечению-болезни-Фабри-2015г.pdf. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Fabry disease. 2015 [Electronic resource].
2. Мухин Н.А, Моисеев В.С., Моисеев С.В. и др. Диагностика и лечение болезни Фабри. Клин фармакол тер 2013;22 (2):11-20. [Mukhin NA, Moiseev VS, Moiseev SV, et al. Diagnosis and treatment of Fabry disease. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2013;22(2):11-20 (In Russ.)].
3. Кузенкова Л.М., Намазова-Баранова Л.С, Подклетнова Т.В, и др. Болезнь Фабри: особенности заболевания у детей и подростков. Вопросы современной педиатрии 2015;14(3):341-8. [Kuzenkova LM, Namazova-Baranova LS, Podkletnova TV, et al. Fabry disease: features of the disease in children and adolescents. Voprosi soveremennoy pediatrii 2015;14(3):341-8 (In Russ).].
4. Ortiz A, Germain D, Desnick R, et al Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. Mol Genet Metab 2018;123(4): 416-27.
5. Beck M. Demographics of FOS – the Fabry Outcome Survey. Fabry Disease: Perspectives from 5 years of FOS. Mehta A. et al. Oxford. 2006.
6. Ginsberg L. Nervous system manifestations of Fabry disease: data from FOS – the Fabry Outcome Survey. Fabry Disease: Perspectives from 5 years of FOS. Mehta A. et al. Oxford. 2006.
7. Warnock DG, West ML. Diagnosis and management of kidney involvement in Fabry disease. Adv Chronic Kidney Dis 2006;13(2):138-47.
8. Basic-Jukic N, Kes P, Coric M, Basic-Kes V. Renal complications of Fabry disease. Curr Pharm Des 2013;19(33):6046-50.
9. Desnick R, Ioannou Y, Eng C. α-Galactosidase A deficiency: Fabry disease. The metabolic and molecular bases of inherited disease. McGraw-Hill, New York. 2001.
10. Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, et al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. Nephrol Dial Transplant 2009;24(7):2102-11.
11. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, et al. High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. Am J Hum Genet 2006;79:31–40.
12. Численность населения Российской Федерации по муниципальным образованиям. Федеральная служба государственной статистики. Ссылка: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/afc8ea004d56a39ab251f2bafc3a6fce.
13. Игнатьева В.И., Моисеев С.В., Буланов Н.М. и др. Моделирование влияния ферментозаместительной терапии на развитие жизнеугрожающих исходов у пациентов с болезнью Фабри. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология 2018;11(4):38-46. [Ignatyeva VI, Moiseev SV, Bulanov NM, et al. Modeling the effect of enzyme replacement therapy on the development of life-threatening outcomes in patients with Fabry disease. Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology 2018;11(4):38-46 (In Russ.)].
14. Пресс-релиз круглого стола "Болезнь Фабри в фокусе" в Общественной палате РФ 20 марта 2019г. "Орфанные заболевания: кто должен финансировать лекарственное обеспечение?" https://www.oprf.ru/press/news/2019/newsitem/48721.
15. Инструкция по медицинскому применению препарата Реплагал ®, ЛСР-000551-09.
16. Инструкция по медицинскому применению препарата Фабразим ®. ЛСР-003334/09.
17. Данные регистра пациентов с болезнью Фабри в Российской Федерации по состоянию на 01.07.2019. Отчет предоставлен техническим исполнителем регистра ЗАО "Астон Консалтинг".
18. Перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности. Утвержден постановлением Правительства РФ от 26 апреля 2012 г. № 403.
19. Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ред. от 29.05.2019) "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации".
20. El Dib R, Gomaa H, Carvalho RP, et al. Enzyme replacement therapy for Anderson Fabry disease. Cochrane Database Syst Rev 2016;7:Cd006663
21. Отраслевой стандарт "Клинико-экономические исследования. Общие положения" Приказ Минздрава РФ от 27.05.2002№163 вместе с ост 91500.14.0001-2002. Доступно на: http://docs.cntd.ru/document/1200123394. http://base.garant.ru/4178537/Проверено 21.09.2019 . Проверено 27.09.2019.
22. Методические рекомендации по оценке сравнительной клинической эффективности и безопасности лекарственного препарата. Утверждены приказом ФГБУ "ЦЭККМП" Минздрава России от "29" декабря 2018 г. № 242-од ссылка: https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2019/06/MR-KE%60I_ novaya-redaktsiya_2018-g..pdf. Проверено 27.09.2019.
23. Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. Утверждены приказом ФГБУ "ЦЭККМП" Минздрава России от "29" декабря 2018 г. № 242-од ссылка: https://rosmedex.ru/hta/recom/. Проверено 27.09.2019.
24. Постановление Правительства РФ от 10.12.2018 N 1506 "О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов".
25. Wyatt K, Henley W, Anderson L, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of enzyme and substrate replacement therapies: a longitudinal cohort study of people with lysosomal storage disorders. Health Technol Assess 2012;16(39):1-543.
26. Arends M, Biegstraaten M, Wanner C, et al. Agalsidase alfa versus agalsidase beta for the treatment of Fabry disease: an international cohort study J Med Genet 2018;55:351–8.
27. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 10 декабря 2018 г. № 2738-р "Об утверждении перечней лекарственных препаратов для медицинского применения на 2019 год".
28. Государственный реестр предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Ссылка: http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx (01.04.2019).
29. Предельные размеры оптовых надбавок и предельные размеры розничных надбавок к ценам на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты, установленные в субъектах Российской Федерации (данные за 2 квартал 2019 г.). Федеральная антимонопольная служб. Ссылка: https://fas.gov.ru/documents/678638.
30. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология – практика приемлемых решений. Ред. В.Б.Герасимов, А.Л.Хохлов, О.И.Карпов. М.: Медицина, 2005, 352 с.
31. Данные информационно-аналитической базы данных компании IQVIA о закупках агалаксидазы альфа и агалаксидазы бета региональном и федеральном каналах льготного обеспечения в РФ в 2018 г.

Economic analysis of enzyme replacement therapy for Fabry disease

M.V. Zhuravleva[1,2], T.V. Khimich[3], Yu.V. Gagarina[2], V.A. Kotrovskiy[2]

[1]Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, [2]Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, [3]PhamSet LLC, Moscow, Russia

Fabry disease (FD) is included into the list of life-threatening and chronic progressive rare (orphan) diseases that reduce life expectancy and induce disability of patients. Russian government provides treatment for patients with the diseases included in this list. In Russia, agalsidase beta and agalsidase alpha are approved for treatment of patients with FD.

Aim. To evaluate economic impact of agalsidase beta and agalsidase alpha administration on the Russian healthcare system.

Material and methods. We conducted cost-minimization and budget impact analyses. Only the costs of enzyme replacement therapy of FD were taken into account.

Results. Costs of enzyme replacement therapy with agal-

econom4_Layout 1 20.11.19 23:42 Page 88

sidase beta per patient per year were 1.85 million Rubles (13.5%) lower compared with agalsidase alpha. The expansion of agalsidase beta into the entire population of patients with FD older than 8 years will result in regional healthcare budget savings of 112.2 million Rubles (8.9%). The centralized procurement of agalsidase beta will result in an additional reduction in the budget burden by 121.4 million Rubles (10.6%).

Conclusion. The use of agalsidase beta compared to agalsidase alfa in patients with FD is economically feasible and will be associated with saving for the budget.

Keywords. *Fabry disease, agalsidase beta, agalsidase alfa, cost-minimization analysis, budget impact analysis.*

Conflict of interest: non declared.

Correspondence to: M.V. Zhuravleva. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya, 8/2, Moscow, 119021, Russia. mvzhuravleva@mail.ru.

To cite: Zhuravleva M.V., Khimich T.V., Gagarina Yu.V., Kotrovskiy V.A. Economic analysis of enzyme replacement therapy for Fabry disease. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2019;28(4):83-88. DOI 10.32756/0869-5490-2019-4-83-88.