title1.QXD_title1.QXD 29.11.20 17:04 Page 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ

2020, том 29, 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*

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

5 **Какие шкалы должен использовать кардиолог у пациентов с фибрилляцией предсердий? Что нового?**

С.В. Моисеев

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

17 **Эффективность тоцилизумаба у пациентов с COVID-19, госпитализированных в ОРИТ: ретроспективное когортное исследование**

С.В. Моисеев, С.Н. Авдеев, Е.А. Тао, М.Ю. Бровко, А.Г. Яворовский, К.Т. Умбетова, Н.М. Буланов, А.С. Зыкова, Л.А. Акулкина, И.Г. Смирнова, В.В. Фомин

26 **Эффективность консервативной терапии идиопатического остеоартрита тазобедренного сустава**

О.А. Каплунов, К.О. Каплунов

31 **Впервые выявленные сахарный диабет 2-го типа и предиабет у госпитализированных пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: частота, соответствие исходных уровней АД, липидов и HbA_{1c} целевым значениям**

В.В. Медовщиков, Н.Б. Ешниязов, Э.Р. Хасанова, Ё.С. Тухсанбоев, Л.А. Бабаева, Ж.Д. Кобалава

36 **Терминальная хроническая почечная недостаточность у пациентов с болезнью Фабри**

Е.А. Тао, А.С. Моисеев, Н.М. Буланов, А.М. Кучиева, Е.А. Мершина, Е.П. Павликова, С.В. Моисеев

44 **Частота, клиническая характеристика и эхокардиографические фенотипы сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа**

Н.Б. Ешниязов, В.В. Медовщиков, А.Ф. Сафарова, Э.Р. Хасанова, Ж.Д. Кобалава

title1.QXD_title1.QXD 29.11.20 17:04 Page 2

ЛЕКЦИИ

49 **Аутовоспалительные заболевания**

В.В. Рамеев, Л.В. Лысенко (Козловская), М.В. Богданова, С.В. Моисеев

61 **Современные лекарственные препараты в лечении ожирения**

В.А. Алиева

67 **Тактика ведения пациентов с непереносимостью β-лактамов в анамнезе**

Ю.М. Гомон, М.Д. Ирхина, А.С. Колбин, С.О. Мазуренко, И.Г. Иванов

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

72 **Современные подходы к лечению АНЦА-ассоциированных васкулитов с поражением почек с позиций медицины, основанной на доказательствах**

Н.М. Буланов, Н.Л. Козловская, Е.А. Тао, П.И. Новиков, С.В.Моисеев

85 **Лечение минерально-костных нарушений при хронической болезни почек**

И.Т. Муркамилов, К.А. Айтбаев, В.В. Фомин, Ж.А. Муркамилова, Ф.А. Юсупов

ФАРМАКОГЕНЕТИКА

91 **Влияние носительства полиморфного маркера *G1846A* гена *CYP2D6* на гемодинамический эффект пропранолола у больных циррозом печени**

А.И. Парусов, И.Д. Лоранская, К.А. Акмалова, Ж.А. Созаева, О.Л. Туркина, М.С. Застрожин, Д.А. Сычев

www.clinpharm-journal.ru

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ

2021, 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.

title1.QXD_title1.QXD 29.11.20 17:04 Page 3

CLINICAL PHARMACOLOGY AND THERAPY

2020, VOL. 29, ISSUE 4

PERSPECTIVE

5 **Which scores should use cardiologist to predict outcomes in patients with nonvalvular atrial fibrillation?**

S. Moiseev

ORIGINAL ARTICLES

17 **Efficacy of tocilizumab in the intensive care unit patients with COVID-19: a retrospective cohort study**

S.V. Moiseev, S.N. Avdeev, E.A. Tao, M.Yu. Brovko, A.G. Yavorovsky, K.T. Umbetova, N.M. Bulanov, A.S. Zykova, L.A. Akulkina, I.G. Smirnova, V.V. Fomin

26 **The efficacy of the conservative therapy for an idiopathic osteoarthritis of the hip joint**

O.A. Kaplunov, K.O. Kaplunov

31 **Newly diagnosed type 2 diabetes and prediabetes in hospitalized patients with cardiovascular diseases: prevalence and conformity of baseline blood pressure, lipids and HbA_{1c} to target levels**

V.V. Medovchshikov, N.B. Yeshniyazov, E.R. Khasanova, Y.S. Tukhsanboev, L.A. Babaeva, Zh.D. Kobalava

36 **End-stage renal disease in patients with Fabry disease**

E. Tao, A. Moiseev, N. Bulanov, A. Kuchieva, E. Mershina, E. Pavlikova, S. Moiseev

44 **Prevalence, clinical characteristics, and echocardiographic phenotypes of heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus**

N.B. Yeshniyazov, V.V. Medovchshikov, A.F. Safarova, E.R. Khasanova, Zh.D. Kobalava

LECTURES

49 **Autoinflammatory diseases**

V.V. Rameev, L.V. Lysenko (Kozlovskaya), M.V. Bogdanova, S.V. Moiseev

61 **Current pharmacotherapy for obesity**

V.A. Aliyeva

67 **Management of patients with a history of beta-lactam intolerance**

Y.M. Gomon, M.D. Irkhina, A.S. Kolbin, S.O. Mazurenko, I.G. Ivanov

REVIEW

72 **Evidence-based treatment of ANCA-associated vasculitis with kidney involvement**

N. Bulanov, N. Kozlovskaya, E. Tao, P. Novikov, S. Moiseev

85 **Treatment of mineral-bone disorders in chronic kidney disease**

I.T. Murkamilov, K.A. Aitbaev, V.V. Fomin, Zh.A. Murkamilova, F.A. Yusupov

PHARMACOGENETICS

91 **Impact of *CYP2D6* gene polymorphic marker *G1846A* carriage on the hemodynamic effect of propranolol in patients with liver cirrhosis**

A.I. Parusov, I.D. Loranskaya, K.A. Akmalova, J.A. Sozaeva, O.L. Turkina, M.S. Zastrozhin, D.A. Sychev

e-mail: avt420034@yahoo.com

www.clinpharm-journal.ru

actual4_Layout 1 29.11.20 17:05 Page 5

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

Какие шкалы должен использовать кардиолог у пациентов с фибрилляцией предсердий? Что нового?

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

Для цитирования: Моисеев С.В. Какие шкалы должен использовать кардиолог у пациентов с фибрилляцией предсердий? Что нового? Клин фармакол тер 2020;29(4):5-16 [Moiseev S. Which scores should use cardiologist to predict outcomes in patients with nonvalvular atrial fibrillation? Klini ches kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020; 29(4):5-16 (In Russ.)]. DOI 10.32756/ 0869-5490-2020-4-5-16.

Современный алгоритм лечения больных с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) предполагает антикоагуляцию с целью профилактики инсульта и системных эмболий, улучшение контроля симптомов ФП путем урежения частоты сердечных сокращений или восстановления и удержания синусового ритма и лечение сердечно-сосудистых и других сопутствующих заболеваний. Обследование пациентов с ФП должно быть структурированным и включать в себя оценку риска инсульта, выраженности симптомов, тяжести нагрузки ФП (тип аритмии, число и длительность эпизодов и т.п.) и предрасполагающего состояния. Важное значение имеет использование шкал CHA_2DS_2-VASc (риск инсульта), HAS-BLED (риск кровотечения), EHRA (выраженность симптомов ФП) и 2MACE (риск сердечно-сосудистых исходов), которые помогают оценить вероятность неблагоприятных исходов и выбрать оптимальное лечение, обеспечивающее защиту не только от инсульта, но и от сердечно-сосудистых событий. Следует отметить, что шкала HAS-BLED в первую очередь необходима для идентификации факторов риска кровотечений, модификация которых позволяет повысить безопасность антикоагулянтной терапии, а высокое значение индекса по этой шкале не может служить основанием для отказа от антикоагуляции у пациента с ФП. Предложены новые шкалы оценки риска инсульта и геморрагических осложнений у больных с ФП на основе клинических показателей и лабораторных биомаркеров, однако их возможные преимущества перед существующими индексами нуждаются в подтверждении в специальных исследованиях.

Ключевые слова. *Фибрилляция предсердий, лечение, прямые оральные антикоагулянты, шкалы.*

Частота фибрилляции предсердий (ФП) у взрослых людей в популяции составляет 2-4% [1]. Она увеличивается с возрастом, в том числе под действием различных сопутствующих заболеваний и факторов риска, таких как артериальная гипертония, сахарный диабет, коронарная болезнь сердца, хроническая болезнь почек, ожирение, употребление алкоголя, курение и т.д. В ближайшие годы можно ожидать дальнейшего роста распространенности ФП не только за счет увеличения продолжительности жизни и постарения населения, но и внедрения новых систем скрининга нарушений ритма с помощью мобильных технологий (смартфонов), позволяющих зарегистрировать малосимптомные или бессимптомные нарушения ритма [2]. Например, в исследовании REHEARSE-AF регистрация ЭКГ в одном отведении с помощью смартфона/планшета два раза в неделю в течение 12 мес у пациентов в возрасте ≥65 лет привела к увеличению частоты диагностики ФП в 3,9 раза по сравнению с обычной тактикой ведения [3]. Использование подобных устройств для скрининга ФП наиболее обосновано у людей пожилого и старческого возраста, а также пациентов с высоким риском инсульта [4].

ФП ассоциируется более чем с 3-кратным увеличением риска смерти [5] и является одной из основных причин инсульта (20-30% и 10% случаев ишемического и криптогенного инсульта, соответственно), который характеризуется тяжелым и рецидивирую-

actual4_Layout 1 29.11.20 17:05 Page 6

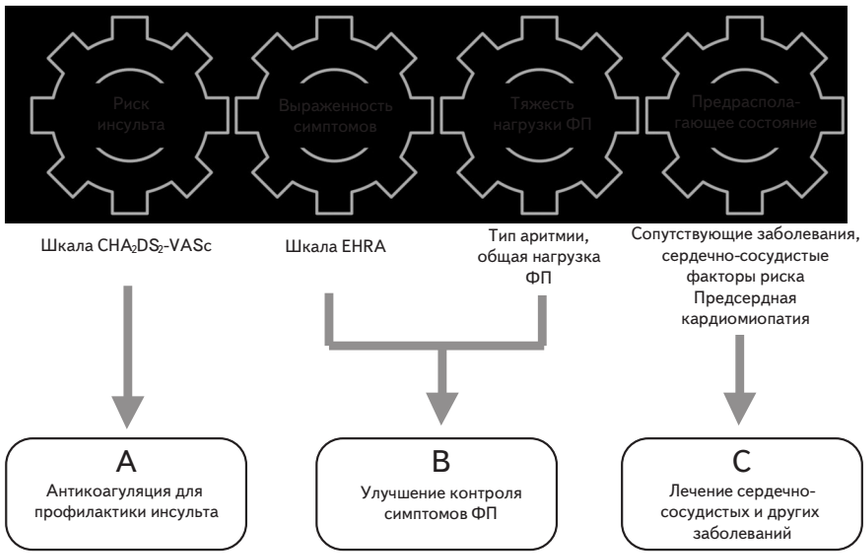

Рис. 1. Схема структурированного обследования (4S-AF) и алгоритм лечения (ABC) больных с неклапанной ФП

щим течением и часто приводит к смерти или инвалидизации [1]. ФП сопровождается нарушением функции сердца и развитием сердечной недостаточности, как со сниженной, так и сохраненной фракцией выброса левого желудочка, которая наблюдается у 20-30% таких больных и вызывает дополнительное ухудшение прогноза для жизни [6]. Неблагоприятные последствия ФП включают в себя также снижение качества жизни, особенно у женщин [7], когнитивные расстройства вплоть до деменции [8] и частые госпитализации, ассоциирующиеся с увеличением затрат для системы здравоохранения [9]. По данным мета-анализа 35 исследований в целом более чем у 300000 больных с ФП частота госпитализаций составила в среднем 43,7 на 100 пациентов в год, а одним из основных факторов, ассоциировавшихся с увеличением вероятности поступления в стационар, был пожилой возраст [10].

Ведение больных с ФП

Современные подходы к обследованию, ведению и лечению больных с ФП подробно описаны в соответствующих рекомендациях Европейского общества кардиологов, которые были подготовлены совместно с Европейской ассоциацией кардиоторакальной хирургии и опубликованы в 2020 г. [11]. В этих рекомендациях содержатся некоторые важные нововведения, в частности предложено использовать структурированную схему обследования пациентов (4S-AF), предполагающую анализ 4 доменов (рис. 1): риск инсульта, выраженность симптомов, тяжесть нагрузки ФП и предрасполагающее состояние (субстрат ФП) [12]. Оценка указанных факторов, в том числе с использованием специальных шкал, таких как CHA_2DS_2-VASc, HAS-BLED, EHRA, 2MACE и др., имеет прогностическое значение и помогает выбрать оптимальное лечение, цель которого – не только обеспечить адекватный контроль симптомов и улучшить качество жизни, но и предупредить неблагоприятные клинические исходы, в том числе смерть. Необходимо учитывать, что тип ФП (впервые выявленная, пароксизмальная, персистирующая, длительно персистирующая или постоянная) сам по себе не имеет решающего значения для выбора тактики лечения (исключая вопрос о необходимости восстановления синусого ритма), например, для оценки целесообразности применения пероральных антикоагулянтов для профилактики ишемического инсульта.

С целью улучшения результатов лечения ФП эксперты Европейского общества кардиологов рекомендовали использовать алгоритм ABC, где A – Anticoagulation/Avoid stroke (антикоагуляция для профилактики инсульта), B – Better symptom management (улучшение контроля симптомов) и C – Cardiovascular and Comorbidity optimization (оптимизация лечения сердечно-сосудистых и других сопутствующих заболеваний) (рис. 1) [13]. Результаты клинических исследований показали, что внедрение указанного алгоритма ассоциируется со снижением риска смерти от любых причин, сердечно-сосудистых событий, комбинированной конечной точки, включающей в себя инсульт, большое кровотечение и сердечно-сосудистую смерть, а также затрат на лечение [14-16]. D. Pastori и соавт. в проспективном исследовании у 907 пациентов изучили эффективность лечения в соответствии с алгоритмом ABC в профилактике сердечно-сосудистых осложнений [17]. В группе из 198 пациентов, получавших оптимальное лечение, в течение около 3 лет было отмечено достоверное снижение риска любых сердечно-сосудистых событий на 60% (p=0,003) по сравнению с таковым у больных, у которых по крайней мере один компонент лечения не соответствовал оптимальному.

actual4_Layout 1 29.11.20 17:05 Page 7

Антикоагулянтная терапия

Для оценки риска инсульта у больных с ФП и, соответственно, необходимости в применении антикоагулянтов используют шкалу CHA_2DS_2-VASc (табл. 1), которая включает в себя хроническую сердечную недостаточность (ХСН), артериальную гипертонию, возраст ≥75 лет, сахарный диабет, инсульт/транзиторную ишемическую атаку (ТИА)/системную эмболию в анамнезе, сердечно-сосудистое заболевание, в том числе стенозирующий коронарный атеросклероз, подтвержденный при ангиографии, перенесенный инфаркт миокарда, атеросклероз периферических артерий или бляшку в аорте, возраст 65-74 года и женский пол [18]. Необходимо отметить, что женский пол скорее модифицирует общий риск развития инсульта, чем является фактором риска сам по себе [19], так как при отсутствии дополнительных факторов риска у женщин вероятность развития инсульта такая же низкая как у мужчин с индексом по шкале CHA_2DS_2-VASc, равным 0. В то же время при наличии по крайней мере одного дополнительного фактора риска у женщин вероятность инсульта увеличивается в большей степени, чем у мужчин [20].

В последние годы большой интерес у исследователей вызывает изучение роли различных биомаркеров, в том числе отражающих повреждение миокарда (тропонин), дисфункцию сердца (натрийуретические пептиды), фиброз миокарда (галектин-3), нарушение функции почек (креатинин, цистатин С), воспаление (С-реактивный белок, цитокины) и активность коагуляции (Д-димер), которые могут ассоциироваться с патогенезом тромбообразования, клиническими исходами и эффектами лечения [21]. Предложены шкалы оценки риска инсульта у пациентов с ФП на основании не только клинических факторов риска, но и некоторых лабораторных показателей, например, шкала ABC учитывает возраст больного, наличие инсульта/ТИА в анамнезе и уровни высокочувствительного тропонина и NT-proBNP [22]. Применение некоторых новых шкал позволяло улучшить точность предсказания риска инсульта у пациентов с ФП, хотя практическое значение их возможных преимуществ перед общепринятой шкалой CHA_2DS_2-VASc вызывает сомнение, в том числе в связи с необходимостью дополнительных затрат на определение биомаркеров. Однако нельзя исключить, что последние могут найти применение для более точной оценки вероятности инсульта у пациентов, у которых риск его расценивается как низкий [23].

ТАБЛИЦА 1. Шкала CHA_2DS_2-VASc для оценки риска инсульта у пациентов с неклапанной ФП

Факторы риска	Определение	Балл
C	Клинические симптомы ХСН, умеренная и тяжелая систолическая дисфункция левого желудочка (в том числе бессимптомная), гипертрофическая кардиомиопатия	1
H	Артериальная гипертония (систолическое АД ≥140 мм рт. ст., диастолическое АД ≥90 мм рт. ст) или прием антигипертензивных препаратов (целевое АД при ФП 120-129/<80 мм рт. ст.)	1
A	Возраст более 75 лет	2
D	Сахарный диабет 1 и 2 типа (гликемия натощак более 7 ммоль/л или прием сахароснижающих препаратов или инсулинотерапия)	1
S	Инсульт/ТИА/тромбоэмболии в анамнезе	2
V	Сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе (ангиографически подтвержденная ИБС, перенесенный инфаркт миокарда, клинически значимый периферический атеросклероз, атеросклеротическая бляшка в аорте)	1
A	Возраст 65-74 года	1
Sc	Женский пол	1

ТАБЛИЦА 2. Шкала HAS-BLED для оценки риска кровотечений у пациентов с неклапанной ФП

Факторы риска	Определение	Балл
H	Неконтролируемая артериальная гипертония (САД>160 мм рт. ст.)	1
A	Нарушение функции почек и/или печени (диализ, трансплантация почки, сывороточный креатинин >200 ммоль/л, цирроз, увеличение уровня билирубин более чем в 2 раза по сравнению с верхней границей нормы, повышение АСТ/АЛТ/щелочной фосфатазы более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы	1*
S	Инсульт (перенесенный ишемический или геморрагический инсульт)	1
B	Кровотечения в анамнезе или предрасположенность к ним (предшествующее большое кровотечение, анемия, тяжелая тромбоцитопения)	1
L	Лабильное МНО у больных, получающих антагонисты витамина К	1
E	Пожилой возраст (>65 лет или “хрупкий” пациент)	1
D	Сопутствующий прием препаратов (антиагреганты и НПВП) и/или алкоголя (запои или более 14 единиц в неделю)	1*

Примечание: *за каждый фактор. НПВП - нестероидные противовоспалительные препараты

Перед назначением пероральных антикоагулянтов пациентам с ФП необходимо оценить риск развития кровотечений. Для этого обычно используют шкалу HAS-BLED (табл. 2). Эта шкала сохраняет свое значение несмотря на появление новых индексов, в том числе учитывающих не только клинические и демографические показатели, но и уровни лабораторных биомаркеров. Например, индекс по шкале ABC рассчитывается с учетом возраста, кровотечения в анамнезе и лабораторных биомаркеров, в том числе GDF-15, высокочувствительного тропонина и гемоглобина [24]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов специально подчеркивается, что высокий риск кровотечения при отсутствии абсолютных противопоказаний не может служить основанием для отказа от антикоагулянтной терапии, так как “чистая” клиническая польза антикоагуляции даже выше у таких пациентов. Оценка риска геморрагических осложнений в первую очередь необходима для идентификации пациентов, которые нуждаются в более тщательном наблю-

actual4_Layout 1 29.11.20 17:05 Page 8

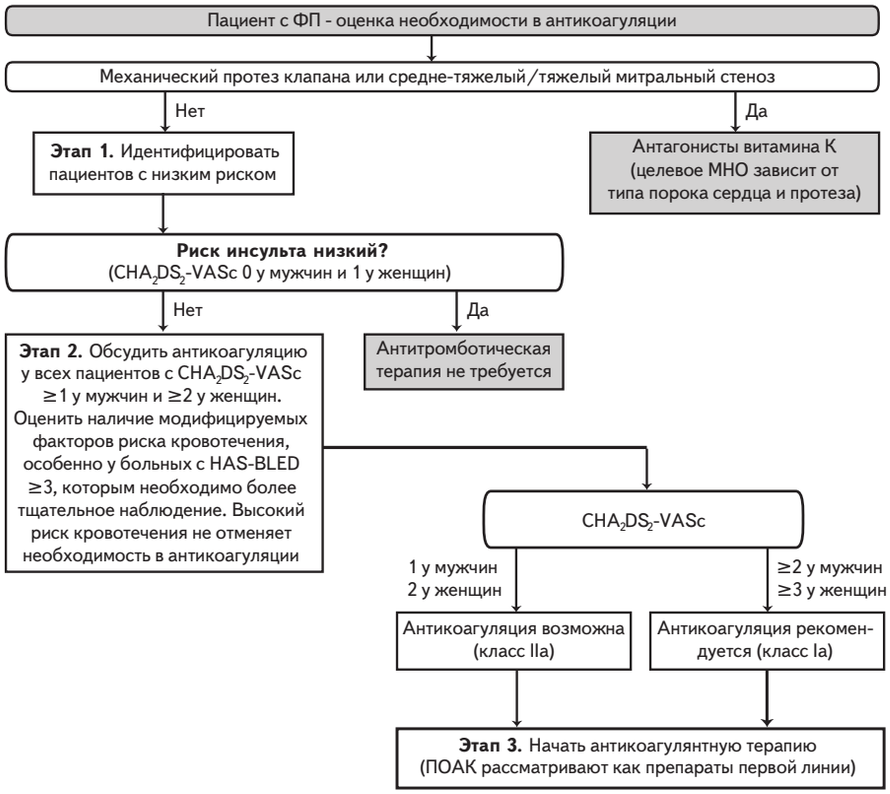

Рис. 2. Антикоагулянтная терапия у пациентов с неклапанной ФП. ПОАК - прямые оральные антикоагулянты

дении (например, каждые 4 недели, а не 4-6 мес) и модификации факторов риска. Некоторые факторы риска кровотечений (возраст старше 65 лет, кровотечение в анамнезе, почечная заместительная терапия, злокачественные опухоли, генетические факторы и др.) являются немодифицируемыми, однако многие другие могут быть устранены или уменьшены (артериальная гипертония, сопутствующий прием антитромбоцитарных препаратов, злоупотребление алкоголем, анемия, тромбоцитопения, опасные хобби и т.п.). Следует также учитывать, что изменение профиля риска кровотечений в динамике имеет большее значение для предсказания больших кровотечений, чем исходное его значение. В клиническом исследовании было выявлено значительное (в 3,5 раза) увеличение риска большого кровотечения в течение ближайших 3 мес у пациентов, у которых наблюдалось изменение индекса по шкале HAS-BLED [25].

Склонность к падениям сама по себе не является независимым фактором риска кровотечения на фоне антикоагулянтной терапии, однако травма при падении у пожилого пациента, принимающего пероральные антикоагулянты, может привести к более тяжелому кровотечению, например, внутричерепному. Любопытные данные были получены в одном исследовании, в котором моделировались эффекты падений у пациентов, получающих пероральные антикоагулянты. Авторы показали, что пациенты, принимающие варфарин, должны падать примерно 295 раз в год, чтобы угроза серьезного кровотечений перевесила пользу снижения риска ишемического инсульта [26]. Тем не менее, приведенные данные не отменяют необходимость профилактики падений с помощью простых мер, таких как использование вспомогательных устройств при ходьбе, ношение соответствующей обуви, устранение препятствий для пожилого человека в квартире (ковры, лишняя мебель) и т.д.

Показания к назначению пероральных антикоагулянтов в новых рекомендациях Европейского общества кардиологов не изменились. Их применение необходимо, если значение индекса по шкале CHA_2DS_2-VASc составляет по крайней мере 2 у мужчин и 3 у женщин. Это означает, что пероральные антикоагулянты следует назначать всем больным с ФП (независимо от пола), достигшим возраста 75 лет, и пациентам в возрасте 65-74 года при наличии по крайней мере одного дополнительного фактора риска инсульта, например, артериальной гипертонии или сахарного диабета, в то время как в более молодом возрасте основанием для антикоагуляции служит наличие по крайней мере двух факторов риска как у мужчин, так и у женщин (рис. 2). Если индекс по шкале CHA_2DS_2-VASc составляет 1 у мужчин или 2 у женщин, то антикоагулянтную терапию считают возможной, хотя четкие показания к ее

actual4_Layout 1 29.11.20 17:05 Page 9

назначению в таких случаях в рекомендациях не приводятся. ФП обычно развивается у людей пожилого и старческого возраста, страдающих различными заболеваниями, поэтому индекс по шкале CHA_2DS_2-VASc у большинства больных с этой аритмией превышает указанные значения, обосновывая применение антикоагулянтов. Кроме того, индекс CHA_2DS_2-VASc имеет тенденцию к увеличению как за счет возраста, так и присоединения новых заболеваний, повышающих риск инсульта. Необходимо еще раз подчеркнуть, что тип ФП (пароксизмальная/персистирующая или постоянная) не имеет значения для решения вопроса об антикоагулянтной терапии и не учитывается при расчете индекса по шкале CHA_2DS_2-VASc.

Для профилактики инсульта у пациентов с неклапанной ФП применяют антагонисты витамина К, прежде всего варфарин, или прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), в том числе ривароксабан, апиксабан, дабигатрин и эдоксабан (последний не зарегистрирован в Российской Федерации). Комбинированная терапия ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом у таких пациентов по эффективности уступала варфарину и сопровождалась сопоставимым риском кровотечений [27], а монотерапия ацетилсалициловой кислотой оказалась неэффективной и ассоциировалась с более высоким риском ишемического инсульта у пожилых людей с ФП [28]. Таким образом, антитромбоцитарные препараты не следует рассматривать как более безопасную альтернативу пероральным антикоагулянтам у пациентов с ФП, нуждающихся в эффективной профилактике инсульта.

В настоящее время ПОАК считают препаратами первой линии в профилактике инсульта у пациентов с неклапанной ФП [11]. В регистрационных клинических исследованиях все препараты этой группы по эффективности по крайне мере не уступали варфарину. Однако при мета-анализе клинических исследований у больных, получавших ПОАК, было выявлено снижение риска инсульта и системных эмболий на 19% по сравнению с таковым при лечении варфарином, снижение риска геморрагического инсульта на 51% и риска смерти от любых причин на 10%. Кроме того, при применении ПОАК было отмечено недостоверное снижение риска больших кровотечений на 14% и статистически значимое снижение риска внутричерепного кровотечения на 52%, в то время как частота желудочно-кишечных кровотечений увеличилась на 25% [29]. Эти данные позволяют рассматривать ПОАК в целом как более эффективную и безопасную альтернативу непрямым антикоагулянтам.

В отличие от ПОАК, варфарин может взаимодействовать с различными лекарственными препаратами, которые могут усилить или, наоборот, ослабить его антикоагулянтное действие. При лечении непрямыми антикоагулянтами необходимо регулярно контролировать международное нормализованное отношение (МНО) и при необходимости корректировать их дозы. В целом антагонисты витамина К считают эффективными и относительно безопасными препаратами, если МНО удается поддерживать в терапевтическом диапазоне более 70% времени, хотя добиться этого удается не всегда. Предложена шкала SAMe-TT $_2R_2$ (женский пол, возраст менее 60 лет, наличие по крайней мере двух сопутствующих заболеваний, таких как артериальная гипертония, сахарный диабет, ИБС, атеросклероз периферических артерий, сердечная недостаточность, инсульт в анамнезе, заболевание легких и поражение печени или почек, лечение некоторыми препаратами, курение, неевропеоидная раса), которая позволяет выделить пациентов с ФП, у которых труднее обеспечить адекватный антикоагулянтный эффект варфарина [30]. Величина индекса по этой шкале >2 служит дополнительным доводом в пользу выбора ПОАК. Если больному все же приходится назначить варфарин или другой антагонист витамина К (обычно по экономическим причинам), то необходимо принимать дополнительные меры, чтобы повысить эффективность и безопасность терапии, например, более частое мониторирование МНО, повторные консультации и т.п.

Профиль эффективности ПОАК в профилактике инсульта у пациентов с неклапанной ФП подтвержден также в пострегистрационных исследованиях, результаты которых соответствовали таковым рандомизированных контролируемых исследований [31-33]. P. Kirchhof и соавт. обобщили результаты применения ривароксабана у 11121 пациента с неклапанной ФП (средний возраст 70,5±10,5 лет; 42,9% женщин), включенных в исследования, которые проводились в обычной клинической практике в 47 странах в рамках программы XANTUS (Xarelto for Prevention of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation) [34]. Проспективный дизайн исследований повышает клиническую ценность полученных данных. Пациентов с ФП, начавших прием ривароксабана, наблюдали в течение 1 года. Частота больших кровотечений составила в среднем 1,7 на 100-пациенто-лет, смерти от любых причин – 1,9 на 100 пациенто-лет, инсульта и системных эмболий – 1,0 на 100 пациенто-лет. Для сравнения, частота первичной конечной точки, включавшей в себя инсульт и системные эмболии, в рандомизированном исследовании ROCKET AF, подтвердившем эффективность ривароксабана в профилактике инсульта у пациентов с неклапанной ФП, составила 1,7 на 100 пациенто-лет [35]. Частота как кровотечений, так и инсульта была низкой во всех странах, принимавших участие в программе XANTUS, а доля пациентов, продолжавших прием ривароксабана в течение года, равнялась 77,4% (от 66,4% в странах Восточной Азии до 84,4% в Западной Европе). Высокая приверженность к приему антикоагулянтной терапии отражает удобство применения ривароксабана, в том числе отсутствие необходимости в титровании дозы и регулярном мониторировании МНО, низкий риск взаимодействия с другими лекарственными средствами, стабильность антикоагулянтного эффекта и возможность назначения один раз в день [36].

actual4_Layout 1 29.11.20 17:05 Page 10

Все ПОАК частично выводятся почками – в большей степени дабигатран и в меньшей степени ривароксабан и апиксабан, поэтому при выборе препарата и его дозы следует учитывать функцию почек. Например, дозу ривароксабана у пациентов с клиренсом креатинина 15-49 мл/мин следует снизить с 20 до 15 мг один раз в день. Чтобы обеспечить безопасность антикоагулянтной терапии у больных с ФП, необходимо регулярно контролировать функцию почек с помощью клиренса креатитина, рассчитанного по формуле Кокрофта-Гоулта, так как именно этот показатель использовался в регистрационных клинических исследованиях. Оценивать функцию почек следует по крайней мере один раз в год или чаще у пациентов, относящихся к группе риска, например, при наличии исходного снижения функции почек. У пациентов с нарушенной и/или ухудшающейся функцией почек целесообразно рассмотреть применение ПОАК, которые в меньшей степени выводятся почками (ривароксабан или апиксабан). В практическом руководстве Европейской ассоциации аритмологов клиренс креатинина рекомендовано измерять каждые 6 мес у больных в возрасте ≥75 лет (особенно при лечении дабигатраном) и “хрупких” пациентов [37]. Чтобы оценить минимальный интервал определения клиренса креатинина у пациентов с исходно сниженной функцией почек клиренс креатинина следует разделить на 10. Например, у пациентов с его значением 40 мл/мин, клиренс креатинина следует измерять по крайней мере каждые 4 мес. Необходимо учитывать, что функция почек может быстро ухудшиться под влиянием различных интеркуррентных заболеваний, например, инфекций или острой сердечной недостаточности. Соответственно, в таких случаях необходимо также измерить клиренс креатинина.

ФП примерно в трети случаев сочетается с хронической болезнью почек (ХБП) III-V стадии, т.е. снижением расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м ^{2}, что отражает общность факторов риска двух состояний, таких как пожилой возраст, артериальная гипертония, сахарный диабет и др. [38]. Более того, примерно у каждого четвертого пожилого пациента с неклапанной ФП в течение года можно ожидать прогрессирования ХБП. Например, в исследовании ORBIT-AF II у 6682 пациентов с ФП (медиана возраста 72 года), получавших ПОАК или варфарин, частота снижения клиренса креатинина более чем на 20% и 30% в течение 1 года после начала наблюдения составила 23,1% и 10,6%, соответственно [39]. Сочетание неклапанной ФП с ХБП ассоциируется с дополнительным увеличением риска развития ишемического инсульта, кровотечений и других неблагоприятных исходов. В регистрационных исследованиях ПОАК более чем у половины пациентов имелись признаки нарушения функции почек. По данным мета-анализа 4 рандомизированных клинических исследований ROCKET-AF, RE-LY, ARISTOTLE и ENGAGE AF-TIMI 48, в которых изучались ривароксабан, дабигатран, апиксабан и эдоксабан (последний не зарегистрирован в России), соответственно, при лечении ПОАК у пациентов с ФП и нарушенной функцией почек было отмечено достоверное снижение относительного риска развития инсульта и системных эмболий на 20% (p<0,01), больших кровотечений на 21% (p=0,017) и смерти от любых причин на 9% (p=0,031) по сравнению с таковым при применении варфарина [40]. Более того, “чистая” польза ПОАК, которую оценивали с учетом риска не только инсульта/системных эмболий, но и кровотечений, возрастала по мере ухудшения функции почек и была выше всего у пациентов с клиренсом креатинина 30-50 мл/мин. В исследовании ROCKET AF прогрессирование ХБП, критерием которого считали снижение клиренса креатинина более чем на 20% по сравнению с исходным, выявили у 26,3% больных [41]. Ухудшение функции почек ассоциировалось с увеличением риска смерти от сосудистых причин, комбинированной конечной точки, включавшей в себя инсульт, системные эмболии, сердечно-сосудистую смерть и инфаркт миокарда, и смерти от любых причин по сравнению с таковым у таковым у пациентов со стабильной функцией почек. Лечение ривароксабаном по сравнению варфарином у больных с прогрессирующей ХБП привело к снижению риска инсульта и системных эмболий и не вызывало увеличения риска больших и клинически значимых небольших кровотечений.

Результаты ретроспективных исследований показали, что лечение ПОАК у пациентов с неклапанной ФП может сопровождаться улучшением почечных исходов по сравнению с варфарином, в том числе снижением частоты острого почечного повреждения (ОПП), связанного с развитием нефропатии в результате чрезмерной антикоагуляции и кровоизлияний в клубочки почек [42]. В ретроспективном исследовании частота ОПП, предположительно ассоциированного с варфарином, составила 33,0% у больных с ХБП и 16,5% у пациентов с нормальной функцией почек [43]. При лечении ПОАК можно ожидать снижения риска развития ОПП за счет более предсказуемого антикоагулянтного действия по сравнению с варфарином. C. Coleman и соавт. проанализировали почечные исходы в ретроспективном исследовании у 72000 пациентов с ФП, начавших лечение ривароксабаном или варфарином в течение по крайней мере 12 мес [44]. Терапия ривароксабаном ассоциировалась со снижением риска развития ОПП на 19% и ХБП 5 стадии на 18% по сравнению с варфарином. В другом ретроспективном исследования почечные исходы оценивали у 9769 пациентов с неклапанной ФП, получавших различные ПОАК или варфарин [45]. Лечение ПОАК в течение 2 лет ассоциировалось с достоверным снижением риска развития или прогрессирования ХБП, в частности, вероятности снижения СКФ по крайней мере на 30% (отношение шансов 0,77; 95% ДИ 0,66-0,89; p<0,001) и удвоения сывороточного креатинина (0,62; 0,40-0,95; p=0,03) по сравнению с таковой при лечении варфарином. Улучшение почечного прогноза было выявлено при применении ривароксабана и дабигатрана, но не апиксабана. Такое

actual4_Layout 1 29.11.20 17:05 Page 11

преимущество ривароксабана может свидетельствовать в пользу его применения у пациентов с ухудшающейся функцией почек.

Улучшение контроля симптомов

Для оценки симптомов (сердцебиение, одышка, утомляемость, дискомфорт в груди и др.) ФП используют шкалу, предложенную Европейской ассоциацией аритмологов (EHRA) и отражающую влияние проявлений аритмии на обычную повседневную активность пациентов (табл. 3) [46,47]. Необходимо учитывать, что все указанные симптомы неспецифичны и могут быть следствием сопутствующих заболеваний, а подтвердить их связь с ФП иногда удается только ретроспективно. В рекомендациях Европейского общества кардиологов предлагается также оценивать тяжесть нагрузки ФП, которая отражает ее тип, общую длительность сохранения нарушения ритма при мониторировании ЭКГ, например, в течение 24 ч, число эпизодов аритмии, их максимальную длительность и т.п. [11]. Следует отметить, что в рекомендациях отсутствуют четкие критерии интепретации полученных данных. В некоторых исследованиях была выявлена ассоциация между параметрами нагрузки ФП и неблагоприятными клиническими исходами. A. Ganesan и соавт. при мета-анализе 12 исследований примерно у 100000 больных с непароксизмальной неклапанной ФП выявили увеличение риска тромбоэмболий и смерти (относительный риск 1,384; p<0,001, и 1,217, p<0,001, соответственно) по сравнению с таковым у пациентов с пароксизмальной ФП [48]. Нагрузка ФП может оказать определенное влияние на эффективность контроля ритма у пациентов с ФП [49]. Тем не менее, по мнению экспертов, имеющиеся данные о связи нагрузки ФП с клиническими исходами недостаточны для того, чтобы придавать им решающее значение при выборе стратегии лечения.

Стратегия контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС) у пациентов с неклапанной ФП по эффективности в профилактике неблагоприятных исходов не уступала стратегии контроля синусового ритма и часто оказывается достаточной для уменьшения симптомов, особенно у больных пожилого возраста [11]. Результаты исследования RACE II показали, что более “жесткий” контроль ЧСС, предполагавший снижение ее <80 в минуту в покое и <110 в минуту при умеренной физической нагрузке, не приводит к снижению суммарного риска клинических исходов [50]. В связи с этим целевое значение ЧСС в покое при выборе стратегии контроля частоты сердечного ритма может составлять <110 в минуту, хотя цель терапии может быть пересмотрена при сохранении симптомов или ухудшении функции левого желудочка [11].

ТАБЛИЦА 3. Шкала оценки выраженности симптомов ФП (EHRA)

Класс EHRA	Симптомы	Описание
1	Нет	ФН не сопровождается какими-либо симптомами
2a	Легкие	Симптомы ФП не влияют на обычную повседневную активность
2b	Умеренные	Симптомы ФП не влияют на обычная повседневную активность, но вызывают беспокойство у больного
3	Выраженные	Симптомы ФП нарушают обычную повседневную активность
4	Инвалидизирующие	Обычная повседневная активность невозможна

Для контроля ЧСС у пациентов с неклапанной ФП обычно применяют β-адреноблокаторы, а также дигоксин, дилтиазем и верапамил или комбинацию этих препаратов, в то время как антиаритмические средства, такие как амиодарон или соталол, лучше назначать для контроля синусового ритма. Лечение обычно начинают с β-адреноблокаторов, хотя при наличии хронической обструктивной болезни легких или бронхиальной астмы очевидны преимущества недигидропиридиновых антагонистов кальция. В то же время последние не следует назначать пациентам с фракцией выброса левого желудочка <40%. При неэффективности комбинированной терапии препаратами, урежающими сердечный ритм, может быть выполнена абляция атриовентрикулярного узла в сочетании с имплантацией искусственного водителя ритма [51].

Как указано выше, стратегия контроля ритма, предполагающая восстановление и удержание синусового ритма, не улучшает клинические исходы у пациентов с ФП, поэтому первичная цель ее – уменьшение симптомов и улучшение качества жизни больных. Восстановление синусового ритма не означает отсутствие необходимости в приеме препаратов, урежающих ЧСС, антикоагуляции и коррекции сердечно-сосудистых факторов риска. Контроль синусового ритма может препятствовать прогрессированию ФП, т.е. ее переходу в более устойчивую форму, например, трансформации пароксизмальной ФП в персистирующую или постоянную или персистирующей ФП в постоянную форму. В американском когортном исследовании у 955 пациентов с недавно выявленной неклапанной ФП частота прогрессирования аритмии в течение 12 мес на фоне контроля синусового ритма была достоверно ниже, чем на фоне контроля ЧСС (5,8% и 27,6%, соответственно; p<0,001). Прогрессирование ФП ассоциировалось также с пожилым возрастом, наличием персистирующей ФП и инсультом/ТИА в анамнезе [52]. Доводами в пользу выбора стратегии контроля синусового ритма могут быть следующие:

- более молодой возраст пациента;
- первый эпизод ФП или короткий анамнез;
- кардиомиопатия, вызванная тахикардией;
- отсутствие выраженной дилатации левого предсердия;
- отсутствие заболевания сердца или сопутствующих заболеваний;
- трудности контроля ЧСС;
- преходящая причина ФП, например, острое заболевание;

actual4_Layout 1 29.11.20 17:05 Page 12

- желание пациента.

Методы контроля синусового ритма после его восстановления путем электрической или медикаментозной кардиоверсии у пациентов с пароксизмальной или персистирующей ФП включают в себя применение антиаритмических препаратов и катетерную абляцию. Последнюю считают эффективным и безопасным методом, хотя в исследовании CABANA катетерная абляция не привела к достоверному снижению риска комбинированной конечной точки, включавшей в себя смерть, инвалидизирующий инсульт, серьезное кровотечение и остановку сердца, по сравнению с медикаментозной терапией, но сопровождалась значительным улучшением качества жизни [53]. Катетерную абляцию обычно проводят при неэффективности или плохой переносимости по крайней мере одного антиаритмического препарата I или III класса, хотя она может рассматриваться и как метод первой линии у пациентов с пароксизмальной ФП или больных с персистирующей ФП, у которых отсутствуют основные факторы рецидива аритмии после вмешательства (такие как возраст, дилатация левого предсердия, длительность ФП, нарушение функции почек и др.) [11]. Кроме того, катетерную абляцию рекомендуют выполнять для восстановления функции левого желудочка у пациентов с кардиомиопатией, индуцированной тахикардией, и для увеличения выживаемости и снижения частоты госпитализаций у пациентов с сердечной недостаточностью и сниженной функцией левого желудочка. По крайней мере у трети больных, перенесших катетерную абляцию, в различные сроки после вмешательства возникают рецидивы ФП. В настоящее время предложены различные шкалы для оценки риска рецидива аритмии после катетерной абляции, в том числе ALARMEc (тип аритмии, размер левого предсердия, почечная недостаточность, метаболический синдром и кардиомиопатия), BASE-AF2 (индекс массы тела >28 кг/м ^{2}, дилатация левого предсердия >40 мм, ранний рецидив ФП после абляции, длительность ФП >6 лет и непароксизмальная форма аритмии), APPLE (возраст ≥65 лет, персистирующая ФП, снижение скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м ^{2}, диаметр левого предсердия ≥43 мм и фракция выброса левого желудочка <50%), CAAP-AF (коронарная болезнь сердца, диаметр левого предсердия, возраст, персистирующая или длительная ФП, неэффективность антиаритмических препаратов и женский пол), ATLAS (возраст старше 60 лет, непароксизмальная ФП, дилатация левого предсердия, женский пол и курение), однако ни одна из них не имела существенных преимуществ перед другими [54]. Модификация различных факторов риска, в том числе курения, употребления алкоголя, артериальной гипертонии, ожирения и т.д., может способствовать улучшению результатов катетерной абляции у пациентов с неклапанной ФП.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов выделены следующие принципы антиаритмической терапии у больных с неклапанной ФП:

- Цель антиаритмической терапии – уменьшение симптомов, связанных с ФП.
- Антиаритмическая терапия характеризуется умеренной эффективностью в профилактике рецидивов ФП.
- Антиаритмическая терапия скорее уменьшает число рецидивов аритмии, а не полностью их предупреждает.
- Если один антиаритмический препарат оказывается неэффективным, то приемлемого клинического эффекта можно добиться с помощью другого препарата.
- Антиаритмическая терапия часто сопровождается аритмогенным эффектом и экстракардиальными побочными явлениями.
- Выбор антиаритмического препарата в первую очередь диктуется безопасностью, а не эффективностью.

Амиодарон остается самым эффективным антиаритмическим препаратом у больных с ФП, в том числе с сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса левого желудочка. В рекомендациях указано, что с учетом экстракардиальной токсичности амиодарона для длительного контроля синусового ритма у пациентов с ФП желательно по возможности применять другие антиаритмические препараты [11]. Тем не менее, как и в предыдущих версиях рекомендаций, другие антиаритмические средства, такие как пропафенон и соталол, рекомендовано использовать только при отсутствии признаков значительного структурного поражения сердца. Соталол может применяться у пациентов с ишемической болезнью сердца под тщательным контролем интервала QT, сывороточных уровней калия, клиренса креатинина и других факторов риска аритмогенного действия. К последним относят пожилой возраст, женский пол, нарушение функции почек и/или печени, коронарную болезнь сердца, гипокалиемию, случаи внезапной смерти у родственников. Антиаритмическую терапию не следует назначать пациентам с постоянной формой ФП, которые получают урежающие ритм препараты, а также больным с выраженными нарушениями проводимости, если им не установлен водитель ритма.

Лечение сердечно-сосудистых и других сопутствующих заболеваний

Сердечно-сосудистые заболевания и факторы риска, с одной стороны, способствуют развитию и рецидированию ФП, а, с другой стороны, сами могут быть причиной неблагоприятных исходов, в том числе инсульта, инфаркта и смерти. A. Gómez-Outes и соавт. провели мета-анализ 4 клинических исследований, в которых ПОАК сравнивали с варфарином в целом у 71683 больных с неклапанной ФП [55]. Во время периода наблюдения умерли 9% из них, а скорректированная смертность составила 4,72% в год. Доля сердечных причин в структуре общей смертности составила 46%. Основными факторами риска смерти от любых причин были сердечная недостаточность, постоянная/перси-

actual4_Layout 1 29.11.20 17:05 Page 13

ТАБЛИЦА 4. Шкала 2MACE, предназначенная для оценки риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с неклапанной ФП

Акроним	Факторы риска	Балл
2M	Инфаркт миокарда/реваскуляризация коронарных артерий в анамнезе	1
	Метаболический синдром	2
A	Возраст ≥75 лет	2
C	Застойная сердечная недостаточность (фракция выброса<40%)	1
E	Тромбоэмболии	1

стирующая ФП, сахарный диабет, мужской пол, пожилой возраст и сниженный клиренс креатинина. Сходные данные были получены в одном из исследований, включенных в мета-анализ, – ROCKET AF, в котором изучался ривароксабан [56]. Приведенные данные указывают на важность модификации сердечно-сосудистых факторов риска для улучшения прогноза у больных с неклапанной ФП.

Предложены шкалы, позволяющие стратифицировать больных с неклапанной ФП по риску основных сердечно-сосудистых событий, в том числе смертельного и несмертельного инфаркта миокарда, реваскуляризации коронарных артерий и смерти от сердечно-сосудистых причин. Например, на основании проспективного когортного исследования у 1019 пациентов с ФП разработан индекс 2MACE, который рассчитывается с учетом возраста и наличия метаболического синдрома, застойной сердечной недостаточности и инфаркта миокарда/реваскуляризации коронарных артерий и тромбоэмболий в анамнезе (табл. 4) [57]. Величина индекса 2MACE варьируется от 0 до 7, а его значение ≥3 позволяло с высокой чувствительностью и специфичностью предсказать развитие неблагоприятных исходов у пациентов с неклапанной ФП (отношение рисков 3,92, 95% ДИ 2,41-6,40, p<0,001).

Лечение сопутствующих заболеваний и модификация сердечно-сосудистых факторов риска рассматриваются как один из ключевых компонентов современной стратегии ведения пациентов с ФП [11]. В рандомизированном исследовании RACE 3 более “агрессивное” лечение сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний привело к достоверному увеличению частоты удержания синусового ритма по сравнению с обычной терапией (75% и 63%, соответственно, p=0,042) [58]. В некоторых исследованиях изучалось влияние модификации отдельных факторов риска на течение ФП. В рандомизированном исследовании у 184 пациентов с ФП, перенесших катетерную абляцию, более “агрессивная” антигипертензивная терапия не вызывала снижение риска развития рецидивов аритмии после вмешательства, но сопровождалась увеличением частоты эпизодов артериальной гипотонии [59]. В то же время оптимальный контроль гликемии в течение 12 мес до катетерной абляции ассоциировался со снижением риска развития рецидивов аритмии [60]. В другом рандомизированном клиническом исследовании абстиненция вызывала снижение частоты эпизодов ФП у пациентов, регулярно употреблявших алкоголь [61]. С другой стороны, кофеин, вероятно, существенно не влияет на риск развития ФП, хотя употребление кофе может сопровождаться сердцебиением, не связанным с аритмией [62]. Регулярные умеренные физические нагрузки могут оказать благоприятное влияние на течение ФП, в то время как интенсивная физическая активность, наоборот, ассоциируется с увеличением риска ее развития [63]. Снижение массы тела у пациентов с ожирением и ФП вызывало уменьшение симптомов и частоты приступов аритмии [64]. В целом результаты модификации отдельных факторов риска в клинических исследованиях у пациентов с ФП оказались неоднозначными. Вероятно, это объясняется тем, что развитие ФП является следствием взаимодействия различных сердечно-сосудистых и других факторов риска и заболеваний.

ФП нередко наблюдается у пациентов с острым и хроническим коронарным синдромом, а примерно у 10-15% больных с ФП проводятся чрескожные вмешательства на коронарных артериях (ЧКВ) [65]. Лекарственные средства, которые используются для лечения коронарной болезни сердца, в том числе ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, статины, могут препятствовать развитию ФП или оказывают благоприятное влияние на ее течение, в то время как β-адреноблокаторы или недигидропиридиновые антагонисты кальция широко применяются у больных с ФП для контроля ЧСС. Однако возможность и целесообразность комбинированной терапии пероральными антикоагулянтами и антитромбоцитарными препаратами у пациентов с коронарной болезнью сердца и ФП заслуживает отдельного обсуждения, учитывая значительное увеличение риска кровотечения на фоне такого лечения. В рекомендациях Европейского общества кардиологов указано, что при выборе антитромботических препаратов и длительности антитромботической терапии у пациентов с неклапанной ФП, перенесших острый коронарный синдром (ОКС) и/или ЧКВ, необходимо тщательно взвешивать риск ишемического инсульта/системных эмболий, коронарных ишемических осложнений и кровотечений, связанных с приемом антитромботических препаратов [11]. В целом терапия двумя антитромботическими препаратами, в том числе ПОАК и ингибитором $P2Y_{12}$ рецепторов (предпочительно клопидогрелом), сопровождалась значительным снижением риска кровотечений по сравнению с тройной антитромботической терапией. Например, в исследование PIONEER AF-PCI были включены 2124 больных с неклапанной ФП, которым было выполнено стентирование коронарной артерии (в половине случаев по поводу ОКС). Терапия ривароксабаном в сниженной дозе 15 мг один раз в сутки (у пациентов с нарушенной функцией почек ее снижали до 10 мг/сут) в комбинации с ингибитором $P2Y_{12}$ рецепторов

actual4_Layout 1 29.11.20 17:05 Page 14

(преимущественно клопидогрелом) в течение 12 мес по эффективности в профилактике неблагоприятных исходов, в том числе инфаркта миокарда, инсульта, тромбоза стента и смерти от сердечно-сосудистых причин, не уступала терапии антагонистом витамина К в комбинации с двумя антитромбоцитарными препаратами, но сопровождалась значительным снижением риска развития клинически значимых кровотечений на 41% [66]. Тем не менее, эксперты Европейского общества кардиологов считают желательным короткий курс тройной антитромботической терапии пероральным антикоагулянтом, аспирином и клопидогрелом (например, в течение ≤1 недели) у части пациентов с ФП, перенесших ОКС или ЧКВ, у которых имеется высокий риск ишемических осложнений [11]. Длительность тройной терапии может быть увеличена до ≤1 мес, если угроза тромбоза стента перевешивает риск кровотечений. К факторам риска тромботических осложнений относят сахарный диабет, ОКС в анамнезе, поражение нескольких коронарных артерий, атеросклероз периферических артерий, развитие коронарной болезни в возрасте до 45 лет или быстрое ее прогрессирование, ХБП 3 стадии [11].

Двойную терапию ПОАК и клопидогрелом после неосложненного стентирования коронарных артерий у пациентов с ОКС обычно продолжают в течение 1 года, а у пациентов со стабильной хронической ИБС, перенесших ЧКВ, – в течение 6 мес. Если в течение указанного срока не было зарегистрировано ишемических осложнений, то в дальнейшем целесообразно проводить монотерапию пероральным антикоагулянтом. Монотерапия рекомендуется также пациентам с неклапанной ФП и стабильной ИБС.

Доводами в пользу монотерапии пероральными антикоагулянтами являются, с одной стороны, их предполагаемая эффективность в профилактике сердечно-сосудистых событий, а, с другой стороны, более низкий риск кровотечений, который неизбежно увеличивается при присоединении дополнительных антитромботических препаратов. P. Kupó и соавт. провели мета-анализ 28 рандомизированных клинических исследований, в которых ПОАК сравнивали с антагонистами витамина К, антитромбоцитарными препаратами и/или плацебо по различным показаниям в целом у 196761 больного [67]. Лечение ривароксабаном ассоциировалось со снижением относительного риска инфаркта миокарда на 21% по сравнению с плацебо и на 31% по сравнению с дабигатраном. Сходные данные ранее были получены другими авторами. Например, Y. Loke и соавт. при мета-анализе 27 рандомизированных контролируемых клинических исследований выявили снижение риска коронарных осложнений при применении ривароксабана по сравнению с таковым при лечении дабигатраном [68]. При интерпретации полученных данных необходимо учитывать, что они были получены не в прямых сравнительных исследованиях ПОАК, а показания к их применению включали не только неклапанную ФП, но и другие состояния.

Заключение

Современная стратегия лечения больных с неклапанной ФП, которая подробно рассматривается в рекомендациях Европейского общества кардиологов 2020 г., предполагает антикоагуляцию с целью профилактики инсульта и системных эмболий, улучшение контроля симптомов ФП путем урежения ЧСС или восстановления и удержания синусового ритма и оптимальное лечение сердечно-сосудистых и других сопутствующих заболеваний, которые в структуре смертности пациентов с ФП занимают даже более важное место, чем ишемический инсульт. Накапливаются данные, демонстрирующие дополнительные преимущества ПОАК перед непрямыми антикоагулянтами. Например, в мета-анализах рандомизированных клинических исследованиях показано снижение риска развития инфаркта миокарда/ОКС при лечении ривароксабаном по сравнению с контролем. В ретроспективных исследованиях лечение ривароксабаном улучшало почечные исходы у пациентов с неклапанной ФП. Пациентам с ФП следует проводить структурированное обследование, включающее в себя оценку риска инсульта, выраженности симптомов, тяжести нагрузки ФП (тип аритмии, число и длительность эпизодов и т.п.) и предрасполагающего состояния. Важное значение имеет использование различных шкал, в том числе CHA_2DS_2-VASc (риск инсульта), HAS-BLED (риск кровотечения), EHRA (выраженность симптомов ФП) и 2MACE (риск сердечно-сосудистых исходов), которые помогают выбрать оптимальное лечение. Для более точной оценки риска инсульта и кровотечений у пациентов с ФП предложены новые шкалы на основе не только клинических показателей, но и лабораторных маркеров, однако их потенциальные преимущества перед существующими общепринятыми индексами нуждаются в подтверждении.

Конфликт интересов: Материал подготовлен при поддержке компании Байер, номер одобрения PP-XAR-RU-0636-1.

1. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics - 2019 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2019;139:e56-528.
2. Li KHC, White FA, Tipoe T, et al. The current state of mobile phone apps for monitoring heart rate, heart rate variability, and atrial fibrillation: narrative review. JMIR Mhealth Uhealth 2019;7:e11606.
3. Halcox JPJ, Wareham K, Cardew A, Gilmore M, et al. Assessment of remote heart rhythm sampling using the AliveCor heart monitor to screen for atrial fibrillation: the REHEARSE-AF Study. Circulation 2017;136:1784-94.
4. Freedman B, Camm J, Calkins H, et al, SCREEN CollaboratorsAF. Screening for atrial fibrillation: a report of the AF-SCREEN International Collaboration. Circulation 2017;135:1851-67.
5. Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM, et al, BiomarCaRE Consortium. Sex differences and similarities in atrial fibrillation epidemiology, risk factors, and mortality in community cohorts: results from the BiomarCaRE Consortium (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe). Circulation 2017;136: 1588-97.
6. Kotecha D, Lam CS, Van Veldhuisen DJ, et al. Heart failure with preserved ejection fraction and atrial fibrillation: vicious twins. J Am Coll Cardiol 2016;68:2217-28.
7. Blum S, Muff C, Aeschbacher S, et al. Prospective assessment of sex-related differences in symptom status and health perception among patients with atrial fibrillation. J Am Heart Assoc 2017;6:e005401.
8. Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, Ruskin JN. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis. Ann Intern Med 2013;158:338-46.
9. Kim MH, Johnston SS, Chu BC, Dalal MR, Schulman KL. Estimation of total

actual4_Layout 1 29.11.20 17:05 Page 15

incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2011;4:313-20.
10. Meyre P, Blum S, Berger S, et al. Risk of hospital admissions in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. Can J Cardiol 2019;35:1332-43.
11. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J 2020;ehaa612. doi:10.1093/eurheartj/ ehaa612.
12. Potpara TS, Lip GYH, Blomstrom-Lundqvist C, et al. The 4S-AF scheme (Stroke Risk; Symptoms; Severity of Burden; Substrate): A novel approach to in-depth characterization (rather than Classification) of atrial fibrillation. Thromb Haemost 2020; doi: 10.1055/s-0040-1716408.
13. Lip GYH. The ABC pathway: an integrated approach to improve AF management. Nat Rev Cardiol 2017;14:627-28.
14. Proietti M, Romiti GF, Olshansky B, et al. Improved outcomes by integrated care of anticoagulated patients with atrial fibrillation using the simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) Pathway. Am J Med 2018;131:1359-1366.
15. Yoon M, Yang PS, Jang E, et al. Improved population-based clinical outcomes of patients with atrial fibrillation by compliance with the simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) pathway for integrated care management: a nationwide cohort study. Thromb Haemost 2019;19:1695-703.
16. Pastori D, Farcomeni A, Pignatelli P, et al. ABC (Atrial fibrillation Better Care) pathway and healthcare costs in atrial fibrillation: the ATHEROAF study. Am J Med 2019;132:856-61.
17. Pastori D, Pignatelli P, Menichelli D, et al. Integrated care management of patients with atrial fibrillation and risk of cardiovascular events: the ABC (Atrial fibrillation Better Care) pathway in the ATHERO-AF study cohort. Mayo Clin Proc 2019;94:1261-67.
18. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. Chest 2010;137: 263-72.
19. Wu VC, Wu M, Aboyans V, et al. Female sex as a risk factor for ischaemic stroke varies with age in patients with atrial fibrillation. Heart 2020;106:534-40.
20. Nielsen PB, Skjoth F, Overvad TF, et al. Female sex is a risk modifier rather than a risk factor for stroke in atrial fibrillation: should we use a CHA2DS2-VA score rather than CHA2DS2-VASc? Circulation 2018;137:832-40.
21. Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, Wallentin L. Application of biomarkers for risk stratification in patients with atrial fibrillation. Clin Chem 2017;63:152-64.
22. Hijazi Z, Lindback J, Alexander JH, et al.; ARISTOTLE and STABILITY Inves - tigators. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. Eur Heart J 2016; 37:1582-90.
23. Shin SY, Han SJ, Kim JS, et al. Identification of markers associated with development of stroke in 'clinically low-risk' atrial fibrillation patients. J Am Heart Assoc 2019;8:e012697.
24. Borre ED, Goode A, Raitz G, et al. Predicting thromboembolic and bleeding event risk in patients with non-valvular atrial fibrillation: a systematic review. Thromb Haemost 2018;118:2171-87.
25. Chao TF, Lip GYH, Lin YJ, et al. Incident risk factors and major bleeding in patients with atrial fibrillation treated with oral anticoagulants: a comparison of baseline, follow-up and Delta HAS-BLED scores with an approach focused on modifiable bleeding risk factors. Thromb Haemost 2018;118:768-77.
26. Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, Laupacis A. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. Arch Intern Med 1999;159:677-85.
27. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of VascularEvents (ACTIVE W): a randomised controlled trial. Lancet 2006;367: 1903-12.
28. Sjalander S, Sjalander A, Svensson PJ, Friberg L. Atrial fibrillation patients do not benefit from acetylsalicylic acid. Europace 2014;16:631-8.
29. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet 2014;383:955-62.
30. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GYH. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAMe-TT(2)R(2) score. Chest 2013;144:1555-63.
31. Camm AJ, Amarenco P, Haas S, et al; XANTUS Investigators. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. Eur Heart J 2016;37:1145-53.
32. Martinez CAA, Lanas F, Radaideh G, et al; XANTUS Investigators. XANTUS-EL: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation in Eastern Europe, Middle East, Africa and Latin America. Egypt Heart J 2018;70:307-13.
33. Li XS, Deitelzweig S, Keshishian A, et al. Effectiveness and safety of apixaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in 'real-world' clinical practice. A propensity-matched analysis of 76,940 patients. Thromb Haemost 2017;117:1072-82.
34. Kirchhof P, Radaideh G, Kim Y-H, et al. Global prospective safety analysis of rivaroxaban. J Am Coll Cardiol 2018;72:141-53.
35. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:883-91.
36. Ingrasciotta Y, Crisafulli S, Pizzimenti V, Marciano I, Mancuso A, Ando G, Corrao S, Capranzano P, Trifiro G. Pharmacokinetics of new oral anticoagulants: implications for use in routine care. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2018;14:1057-69.
37. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J 2018;39:1330-93.
38. Моисеев С.В., Киякбаев Г.Г., Фомин В.В. Новые пероральные антикоагулянты в профилактике инсульта у больных с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек. Клин фармакол тер 2015;3:5-11. [Moiseev S, Kiyakbaev GG, Fomin VV. Novel oral anticoagulants in prevention of stroke in patients with atrial fibrillationa and chronic kidney disease. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2015;3:5-11 (In Russ.)].
39. Inohara T, Holmes DN, Pieper K, et al. Decline in renal function and oral anticoagulation dose reduction among patients with atrial fibrillation. Heart 2020;106(5):358-64.
40. Gu ZC, Kong LC, Yang SF, et al. Net clinical benefit of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation and chronic kidney disease: a trade-off analysis from four phase III clinical trials. Cardiovasc Diagn Ther 2019;9:410-9.
41. Fordyce CB, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, et al. On-treatment outcomes in patients with worsening renal function with rivaroxaban comparedwith warfarin: insights from ROCKET AF. Circulation 2016;134:37–47.
42. Моисеев С.В. Применение прямых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий и ухудшающейся функцией почек. Клин фармакол тер 2020;29(2):12-20 [Moiseev S. Novel oral anticoagulants for atrial fibrillation in patients with worsening renal function. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(2):12-20 (In Russ.)].
43. Brodsky SV, Nadasdy T, Rovin BH, et al. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. Kidney Int 2011;80(2):181-9.
44. Coleman CI, Kreutz R, Sood N, et al. Rivaroxaban's impact on renal decline in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A US MarketScan claims database analysis. Clin Appl Thromb Hemost 2019;25:1076029619868535.
45. Yao X, Tangri N, Gersh BJ, et al. Renal outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2017;70:2621-32.
46. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork and the European Heart Rhythm Association. Europace 2007;9:1006–23.
47. Wynn GJ, Todd DM, Webber M, et al. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. Europace 2014;16:965–72
48. Ganesan AN, Chew DP, Hartshorne T, et al. The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: a systematic review and meta-analysis. Eur Heart J 2016;37:1591-602.
49. Ecker V, Knoery C, Rushworth G, et al. A review of factors associated with maintenance of sinus rhythm after elective electrical cardioversion for atrial fibrillation. Clin Cardiol 2018;41:862-70.
50. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, et al.; RACE II Investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2010;362:1363-73.
51. Lim KT, Davis MJ, Powell A, et al. Ablate and pace strategy for atrial fibrillation: long-term outcome of AIRCRAFT trial. Europace 2007;9:498-505.
52. Zhang YY, Qiu C, Davis PJ, et al. Predictors of progression of recently diagnosed atrial fibrillation in REgistry on Cardiac Rhythm DisORDers Assessing the Control of Atrial Fibrillation (RecordAF) – United States cohort. Am J Cardiol 2013;112:79-84.
53. Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S, et al. Effect of catheter ablation vs medical therapy on quality of life among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. JAMA 2019;321:1275-85.
54. Kosich F, Schumacher K, Potpara T, et al. Clinical scores used for the prediction of negative events in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. Clin Cardiol 2019;42:320-9.
55. Gómez-Outes A, Lagunar-Ruíz J, Terleira-Fernández AI, et al. Causes of death in anticoagulated patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2016;68:2508-21.
56. Pokorney SD, Piccini JP, Stevens SR, et al. Cause of death and predictors of all-cause mortality in anticoagulated patients with nonvalvular atrial fibrillation: data from ROCKET AF. J Am Heart Assoc 2016;5:e002197
57. Pastori D, Farcomeni A, Poli D, et al. Cardiovascular risk stratification in patients with non-valvular atrial fibrillation: the 2MACE score. Intern Emerg Med 2016; 11:199-204.
58. Rienstra M, Hobbelt AH, Alings M, et al. Targeted therapy of underlying conditions improves sinus rhythm maintenance in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 trial. Eur Heart J 2018;39:2987-96.
59. Parkash R, Wells GA, Sapp JL, et al. Effect of aggressive blood pressure control on the recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation: a randomized, open-label clinical trial (SMAC-AF [Substrate Modification With Aggressive Blood Pressure Control]). Circulation 2017;135:1788-98.
60. Donnellan E, Aagaard P, Kanj M, et al. Association between pre-ablation glycemic control and outcomes among patients with diabetes undergoing atrial fibrillation ablation. JACC Clin Electrophysiol 2019;5:897-903.
61. Voskoboinik A, Kalman JM, De Silva A, et al. Alcohol abstinence in drinkers with atrial fibrillation. N Engl J Med 2020;382:20-8.
62. Cheng M, Hu Z, Lu X, Huang J, Gu D. Caffeine intake and atrial fibrillation incidence: dose response meta-analysis of prospective cohort studies. Can J Cardiol 2014;30:448-54.
63. Molina L, Mont L, Marrugat J, et al. Long-term endurance sport practice increases the incidence of lone atrial fibrillation in men: a follow-up study. Europace 2008;10:618-23.
64. Abed HS, Wittert GA, Leong DP, et al. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial. JAMA 2013;310:2050-60.
65. Kralev S, Schneider K, Lang S, et al. Incidence and severity of coronary artery disease in patients with atrial fibrillation undergoing first-time coronary angiography. PLoS One 2011;6:e24964.
66. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of bleeding in patients with

actual4_Layout 1 29.11.20 17:05 Page 16

atrial fibrillation undergoing PCI. N Engl J Med 2016;375(25):2423-34.
67. Kupó P, Szakács Z, Solymár M, et al. Direct anticoagulants and risk of myocardial infarction, a multiple treatment network meta-analysis. Angiology 2020;71: 27-37.
68. Loke YK, Pradhan S, Yeong JK, Kwok CS. Comparative coronary risks of apixaban, rivaroxaban and dabigatran: a meta-analysis and adjusted indirect comparison. Br J Clin Pharmacol 2014;78:707-17.

Which scores should use cardiologist to predict outcomes in patients with nonvalvular atrial fibrillation?

S. Moiseev

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

Management of patients with atrial fibrillation (AF) includes anticoagulation for prevention of stroke and systemic embolism, improvement of AF-related symptoms by rate or rhythm control, and treatment for cardiovascular and other comorbidities. The structured characterization of AF should address four AF-related domains, that is, stroke risk, symptom severity, AF burden (type of AF, number and duration of episodes, etc.), and substrate severity. Various scores, i.e. CHA_2DS_2-VASc (stroke risk), HAS-BLED (bleeding risk), EHRA (severity of AF-related symptoms), and 2MACE (risk of cardiovascular events), can be used to estimate the risk of outcomes and for treatment decisions. Noteworthy, bleeding risk assessment using HAS-BLED score focuses attention on modifiable risk factors that should be managed to improve safety of anticoagulation, whereas a high bleeding risk score should not lead to withholding oral anticoagulants. New clinical and biomarker-based risk scores were developed. However, their potential advantages over existing scores should be confirmed in clinical studies.

Key words. *Atrial fibrillation, treatment, oral anticoagulants, scores.*

Conflict of interest: Publication was supported by Bayer company.

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

To cite: Moiseev S. Which scores should use cardiologist to predict outcomes in patients with nonvalvular atrial fibrillation? Klini ches kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(4):5-16 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2020-4-5-16.

paper4_Layout 1 29.11.20 17:08 Page 17

Эффективность тоцилизумаба у пациентов с COVID-19, госпитализированных в ОРИТ: ретроспективное когортное исследование

С.В. Моисеев, С.Н. Авдеев, Е.А. Тао, М.Ю. Бровко, А.Г. Яворовский, К.Т. Умбетова, Н.М. Буланов, А.С. Зыкова, Л.А. Акулкина, И.Г. Смирнова, В.В. Фомин

Первый 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

Для цитирования: Моисеев С.В., Авдеев С.Н., Тао Е.А. и др. Эффективность тоцилизумаба у пациентов с COVID-19, госпитализированных в ОРИТ: ретроспективное когортное исследование. Клин фармакол тер 2020; 29(4):17-25 [Moiseev S, Avdeev S, Tao E, et al. Efficacy of tocilizumab in the intensive care unit patients with COVID-19: a retrospective cohort study. Klini ches kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(4):17-25 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-4-17-25.

Цель. Изучить эффективность более раннего или позднего применения тоцилизумаба, т.е. до или после начала искусственной вентиляции легких (ИВЛ), в профилактике смерти у больных тяжелой COVID-19 ассоциированной пневмонией, которым потребовалась госпитализация в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) для респираторной поддержки.

Материал и методы. В ретроспективное когортное исследование включали пациентов с тяжелой COVID-19 пневмонией, госпитализированных в связи с ухудшением оксигенации в ОРИТ российских лечебных учреждений с 16 марта по 5 мая 2020 г. Всем пациентам проводилась стандартная терапия, а часть больных получили также тоцилизумаб внутривенно в дозе 400 мг. Госпитальную летальность от любых причин сравнивали между группами пациентов, которым вводили и не вводили тоцилизумаб, с помощью модели логистической регрессии с поправкой на возраст и пол.

Результаты. В исследование были включены 328 пациентов (57,0% мужчин, медиана возраста 59 лет), 159 из которых получили по крайней мере одну инфузию тоцилизумаба. Препарат применяли у 83 (60,1%) из 137 больных, находившихся на оксигенотерапии или неинвазивной вентиляции легких (более раннее введение), и 76 (39,8%) из 191 интубированного пациента (позднее введение). Ни более раннее, ни позднее введение тоцилизумаба не привело к снижению риска смерти по сравнению с соответствующими контрольными группами больных, не получавших ингибитор интерлейкина-6 (скорректированные по возрасту и полу отношения шансов составили 2,370, 95% ДИ 0,969-5,798; p=0,059, и 0,996, 95% ДИ 0,539-1,839; p=0,989, соответственно).

Заключение. Более раннее введение тоцилизумаба у неинтубированных пациентов с тяжелой COVID-19 пневмонией и поздняя инфузия препарата после начала ИВЛ не привели к снижению летальности от всех причин.

Ключевые слова. *COVID-19, пневмония, ОРИТ, тоцилизумаб, летальность.*

Число пациентов с COVID-19 во многих странах продолжает быстро увеличиваться, а общее число зарегистрированных в мире случаев инфекции в ноября 2020 г. превысило 60 млн. Хотя в большинстве случаев инфекция, вызванная SARS-CoV-2, характеризуется благоприятным течением, у 5-10% госпитализированных больных с вирусной пневмонией развивается острый респираторный дистресс синдром (ОРДС), требующий респираторной поддержки в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [1-3]. В российских ОРИТ летальность больных с ОРДС, вызванным SARS-CoV-2, составила в среднем около 65%, а основными предикторами неблагоприятного исхода были пожилой возраст, мужской пол и некоторые сопутствующие заболевания, в том числе ожирение, сахарный диабет 2 типа и коронарная болезнь сердца [4]. Летальность была достаточно низкой у пациентов, находившихся на оксигенотерапии (10,1%), и значительно уве-

paper4_Layout 1 29.11.20 17:08 Page 18

ТАБЛИЦА 1. Критерии "цитокинового шторма" при COVID-19 [7]

Необходимые критерии (все)	Значения
Симптомы COVID-19	+
ПЦР на SARS-CoV-2	±
Матовые стекла на КТ	+
Ферритин	>250 нг/мл
СРБ	>46 мг/л
И (один показатель из каждого кластера)	
Кластер I	
Альбумин	<28 г/л
Лимфоциты	<10,2%
Абсолютное число нейтрофилов	>11400 в мм^3
Кластер II	
АЛТ	>60 Ед/л
АСТ	>87 Ед/л
D-димер	>4930 нг/мл
ЛДГ	>416 Ед/л
Тропонин I	>1,09 нг/мл
Кластер III	
Анионный разрыв	<6,8 ммоль/л
Хлориды	>106 ммоль/л
Калий	>4,9 ммоль/л
Азот мочевины/креатинин	>29

личивалась у больных, которых приходилось переводить на неинвазивную (36,8%) и особенно искусственную (76,5%) вентиляцию легких.

Причиной развития быстро прогрессирующего поражения легких при COVID-19 считают гипериммунный воспалительный ответ, сопровождающийся выбросом различных цитокинов [5]. Ранее синдром выделения цитокинов, или "цитокиновый шторм", был описан при первичном и вторичном гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе и синдроме активации макрофагов, а также при CAR-T-клеточной терапии онкологических заболеваний [6]. Хотя "цитокиновый шторм" упоминается практически во всех статьях, посвященных COVID-19, общепринятые критерии его диагностики до сих пор отсутствуют. На практике синдром выброса цитокинов предполагают у пациентов с SARS-CoV-2 пневмонией 3-4 стадии (т.е. с поражением более 50% легочной ткани), сопровождающейся снижением $SpO_2 \leq 93\%$, стойкой лихорадкой и повышением содержания лабораторных маркеров воспаления, в том числе С-реактивного белка (до 100-400 мг/л и более), ферритина, фибриногена, интерлейкина (ИЛ)-6, а также D-димера. R. Caricchio и соавт. при анализе лабораторных показателей и клинических проявлений более чем у 500 пациентов с COVID-19 пришли к выводу, что существующие критерии синдрома выброса цитокинов, такие как HScore и др., не позволяют идентифицировать это осложнение SARS-CoV-2 инфекции, и предложили собственные критерии, отражающие (1) воспаление, (2) гибель клеток и повреждение ткани и (3) преренальные электролитные нарушения (табл. 1). Эти критерии позволяли с достаточной точностью предсказать более длительную госпитализацию и летальность [7]. Следует отметить, что к числу критериев синдрома выброса цитокинов авторы отнесли увеличение абсолютного количества нейтрофилов, которое, по-видимому, указывает на важную роль врожденного иммунитета в развитии "цитокинового шторма" при COVID-19 и во многих случаях не является признаком вторичной бактериальной инфекции, требующим назначения антибиотиков.

Предполагаемая роль синдрома выброса цитокинов в патогенезе тяжелого поражения легких и других органов при COVID-19 послужила основанием для изучения эффективности различных антицитокиновых средств, в том числе ингибиторов интерлейкина (ИЛ)-6 (тоцилизумаба, сарилумаба, олокизумаба), ИЛ-1 (канакинумаба, анакинры) и янус-киназ (тофацитиниба, барицитиниба). Хотя ни один из перечисленных препаратов официально не зарегистрирован для лечения COVID-19, во многих странах ингибиторы ИЛ-6 применяют в клинической практике (off-label) у больных с наиболее тяжелым течением этого заболевания. Дополнительным доводом в пользу возможной эффективности ингибиторов ИЛ-6 при COVID-19 послужил и тот факт, что в 2017 г. тоцилизумаб был зарегистрирован для лечения угрожающего жизни синдрома высвобождения цитокинов, вызванного химерным антигенным рецептором (CAR) Т-клеток у пациентов с гемобластозами [8].

ИЛ-6 – это один из основных медиаторов, регулирующих различные биологические процессы, которые связаны с локальным и системным воспалительным ответом [9]. В многочисленных исследованиях у пациентов с COVID-19 выявлено увеличение концентрации ИЛ-6, которое было более выраженным при тяжелом течении заболевании [10]. По данным мета-анализа 10 исследований в целом у 1798 пациентов, повышенные концентрации ИЛ-6 ассоциировались с различными неблагоприятными исходами SARS-CoV-2 инфекции, включая госпитализацию в ОРИТ, ОРДС и смерть [11]. У пациентов с осложненным течением COVID-19 содержание ИЛ-6 было почти в 3 раза выше, чем у больных с неосложненными формами заболевания. Ассоциация между повышением содержания ИЛ-6 и тяжелым течением COVID-19 была продемонстрирована и в других мета-анализах [12,13].

Первые сообщения об успешном опыте применения тоцилизумаба у больных с тяжелым течением COVID-19 были опубликованы китайскими исследователями уже вскоре после начала пандемии SARS-CoV-2 инфекции [14,15]. В последующем эффективность препарата была продемонстрирована в многочисленных наблюдательных исследованиях, которые проводились в разных странах, в том числе России [16,17]. По данным недавно опубликованного мета-анализа 10 исследований (n=1358), введение тоцилизумаба у пациентов с тяжелым течением COVID-19 ассоциировалось со снижением смертности по сравнению с таковой в контрольной группе больных, которым не вводили ингибитор ИЛ-6 [18]. В то же время эффективность тоцилизумаба в профилактике неблагоприятных исходов COVID-19 не была подтверждена в нескольких недавно завершенных рандомизированных контролируемых исследованиях [19].

paper4_Layout 1 29.11.20 17:08 Page 19

Результаты терапии у пациентов с COVID-19 могут зависеть от сроков введения противовоспалительных препаратов [20]. Соответственно, целью ретроспективного когортного исследования было изучение эффективности более раннего или позднего применения тоцилизумаба, т.е. до или после начала искусственной вентиляции легких (ИВЛ), в профилактике смерти у больных тяжелой COVID-19 ассоциированной пневмонией, которым потребовалась госпитализация в ОРИТ для респираторной поддержки.

Материал и методы

Дизайн исследования и критерии отбора пациентов. Ретроспективное когортное исследование проводилось в Федеральном дистанционном консультативном центре анестезиологии и реаниматологии для взрослых, созданном по приказу Минздрава РФ 16.03.2020 на базе Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). В центр по интернет поступают заявки на консультацию больных с тяжелым течением COVID-19, госпитализированных в ОРИТ лечебных учреждений Москвы, Московской области и других регионов Российской Федерации. В ретроспективное исследование включали пациентов, которым консультанты центра рекомендовали введение тоцилизумаба, учитывая наличие двусторонней пневмонии, поражающей более 50% легочной ткани (т.е. 3-4 стадии) и требующей респираторной поддержки, особенно при наличии повышенной концентрации СРБ. Окончательное решение о введении тоцилизумаба принимали лечащие врачи. Следует отметить, что консультанты центра не имели информации о доступности ингибиторов ИЛ-6 в соответствующих регионах Российской Федерации и лечебных учреждениях и, соответственно, не могли предсказать, будет ли пациенту введен тоцилизумаб или нет.

Пациенты, включенные в исследование, были распределены на две когорты с учетом уровня респираторной поддержки (оксигенотерапия/неинвазивная вентиляция легких или ИВЛ) на момент инфузии тоцилизумаба или получения заявки на консультацию, если ИЛ-6 в конечном итоге не вводился.

Все пациенты подписывали информированное согласие на применение тоцилизумаба и других “экспериментальных” препаратов для лечения COVID-19 в лечебном учреждении.

Процедуры и исходы. На основании полученных заявок на консультацию регистрировали демографические показатели и сопутствующие заболевания, диагностированные до развития COVID-19 (артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца [ИБС], инсульт в анамнезе, фибрилляция предсердий, ожирение, сахарный диабет, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких [ХОБЛ], ревматические аутоиммунные заболевания, злокачественные опухоли, диагностированные в течение последних 5 лет, гемобластозы, ВИЧ-инфекция). Критериями диагноза ИБС считали острый инфаркт миокарда и/или вмешательства на коронарных артериях (стентирование или аортокоронарное шунтирование) в анамнезе. Ожирение диагностировали на основании индекса массы тела: <25,0 кг/м^2 – нормальная масса тела, 25,0-29,9 кг/м^2 – избыточная масса тела, ≥30,0 кг/м^2 – ожирение. При анализе частоты ревматических заболеваний учитывали только аутоиммунные заболевания, такие как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, системная склеродермия, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, системные васкулиты.

Лечение COVID-19 проводилось в соответствии с временными рекомендациями Минздрава РФ. С марта по май 2020 г. в качестве противовирусных препаратов чаще всего применяли гидроксихлорохин/хлорохин, азитромицин и лопинавир/ритонавир, реже – интерферон- β, в то время как глюкокортикостероиды в начала вспышки инфекции не рекомендовались. Доза тоцилизумаба составляла 400 мг внутривенно. Допускалось введение второй дозы препарата по решению лечащих врачей.

Пациентов наблюдали до смерти или выписки из стационара. Первичной конечной точкой была смерть от любых причин во время госпитализации. Исходы (смерть или выздоровление) определяли с помощью базы данных COVID-19, которая создана в Российской Федерации по решению Министерства здравоохранения. В этой базе данных содержится информация о всех пациентах с диагнозом COVID-19, включая данные о проводимом лечении. Если исход заболевания в базе данных не был зафиксирован, то запрашивали соответствующее лечебное учреждение.

Статистический анализ. Описательный статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 22 (IBM Corporation, США). Нормальность распределения определяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Данные для количественных показателей представлены в виде медианы и межквартильного размаха (при отклонении распределения от нормального). Данные для качественных переменных представлены в виде абсолютных значений и доли в процентах. Медианы количественных показателей сравнивали с помощью U-критерия Манна-Уитни (при сравнении двух групп). Сравнение групп по качественным признакам проводилось с помощью критерия χ^2-Пирсона (при количестве наблюдений в группе ≥10) и точного критерия Фишера (при количестве наблюдений в группе <10). Расчет отношения шансов (ОШ) для факторов, ассоциированных с развитием летального исхода, проводили с помощью логистической регрессионной модели. Исходную однофакторную модель корректировали по возрасту и полу. Регрессионную модель Кокса не использовали из-за опровержения гипотезы пропорциональности рисков путем анализа распределения частных остатков Шенфельда (Schoenfeld residuals). Различия считали достоверными при величине $p<0,05$. Все результаты приведены с двусторонним уровнем значимости.

Результаты

С 16 марта по 5 мая 2020 г. были получены заявки на консультацию 2066 пациентов с COVID-19, которые были госпитализированы в ОРИТ в связи с ухудшением оксигенации (рис. 1). В этой выборке 328 больным (57,0% мужчин, медиана возраста 59 лет) было рекомендовано введение тоцилизумаба. Относительно невысокая частота назначения ингибитора ИЛ-6 объяснялась тем, что в начале вспышки SARS-CoV-2 инфекции в Российской Федерации данных о возможной эффективности препарата было недостаточно.

159 из 328 пациентов получили по крайней мере одну дозу препарата 400 мг (у 21 была выполнена вторая инфузия в той же дозе с интервалом около 24 ч), в то время как оставшимся 169 больных не вводили ингибитор ИЛ-6, как правило, из-за отсутствия препарата в лечебном учреждении. Тоцилизумаб был введен 83 (60,1%) из 137 больных, которым проводились оксигенотерапия или неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ) на момент инфузии или отправки заявки лечебным учреждением (более раннее введение тоцили-

paper4_Layout 1 29.11.20 17:08 Page 20

Рис. 1. Распределение пациентов на группы

зумаба), и 76 (39,8%) из 191 интубированного пациента (позднее введение тоцилизумаба) (рис. 1). В первой когорте тоцилизумаб был введен через 6 дней (интерквартильный размах 3-9) после госпитализации, а во второй – через 2 дня (интерквартильный размах 1-4) после начала ИВЛ.

Группы больных, получивших или не получивших ингибитор ИЛ-6 на фоне оксигенотерапии или НИВЛ, были сопоставимы по возрасту и полу. У больных, которым вводили тоцилизумаб, частота некоторых заболеваний, которые могут ухудшить течение COVID-19, в том числе коронарной болезни сердца, инсульта в анамнезе и сахарного диабета 2 типа, была несколько выше, чем в группе сравнения, хотя разница не достигла статистической значимости (табл. 1). В когорте интубированных пациентов группы сравнения были сопоставимы как по демографическим показателям, так и по частоте всех сопутствующих заболеваний.

Во всей выборке летальность больных, получивших и не получивших тоцилизумаб, достоверно не отличалась (46,5% и 50,3%, соответственно, p=0,509). В обеих когортах основными причинами смерти были ОРДС (91,9% и 77,6%, соответственно), сердечно-сосудистые осложнения (5,4% и 12,9%) и тромбоэмболия легочной артерии (1,4% и 2,4%). Среди неинтубированных пациентов летальность была примерно в два раза ниже, чем среди больных, находившихся на ИВЛ (32,5% и 61,8%, соответственно; p<0,001). Однако ни более раннее (до интубации), ни позднее (после начала ИВЛ) введение тоцилизумаба не привело к снижению риска смерти по сравнению с таковым в соответствующих группах сравнения у больных, которым не проводилась инфузия тоцилизумаба. Значения ОШ смерти с поправкой на возраст и пол у пациентов, получивших более раннюю или позднюю инфузию тоцилизумаба, составили 2,370 (95% доверительный интервал [ДИ] 0,969-5,798; p=0,059) и 0,996 (95% ДИ 0,539-1,839; p=0,989), соответственно, по сравнению с пациентами, которым ингибитор ИЛ-6 не был введен. Более того, введение тоцилизумаба у пациентов, находившихся на оксигенотерапии или НИВЛ, ассоциировалось с увеличением вероятности перевода на ИВЛ, которое оставалось статистически значимым после внесения

ТАБЛИЦА 1. Демографические и клинические показатели и исходы больных с тяжелой COVID-19 пневмонией

Показатели	Более раннее введение ТЦЗ			Позднее введение ТЦЗ		
	ТЦЗ+ (n=83)	ТЦЗ– (n=54)	p	ТЦЗ+ (n=76)	ТЦЗ– (n=115)	p
Возраст, лет; Me (IQR)	56 (48; 63)	58 (46; 65)	0,484	60 (53; 67)	64 (50; 74)	0,084
Мужчины, n (%)	56 (67,5)	30 (55,6)	0,159	42 (55,3)	59 (51,3)	0,592
Исход. респираторная поддержка, n (%)						
Кислород	58 (69,9)	43 (79,6)	0,205	0	0	-
НИВЛ	25 (30,1)	11 (20,4)	0,237	0	0	-
ИВЛ	0	0	-	76 (100)	115 (100)	-
Сердечно-сосудистые заболевания, n (%)	45 (54,2)	28 (51,9)	0,786	49 (64,5)	78 (67,8)	0,631
Артериальная гипертония	43 (51,8)	26 (48,1)	0,676	46 (60,5)	77 (67,0)	0,364
Коронарная болезнь сердца	12 (14,5)	5 (9,3)	0,435	8 (10,5)	13 (11,3)	1,000
Инсульт в анамнезе	6 (7,2)	2 (3,7)	0,479	2 (2,6)	10 (8,7)	0,129
Фибрилляция предсердий	3 (3,6)	3 (5,6)	0,680	11 (14,5)	13 (11,3)	0,518
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	19 (22,9)	5 (9,3)	0,064	28 (36,8)	40 (34,8)	0,771
Ожирение, n (%)	23 (27,7)	12 (22,2)	0,472	31 (40,8)	45 (39,1)	0,819
Бронхиальная астма, n (%)	1 (1,2)	2 (3,7)	0,562	3 (3,9)	3 (2,6)	0,684
ХОБЛ, n (%)	3 (3,6)	3 (5,6)	0,680	4 (5,3)	6 (5,2)	1,000
Солидные опухоли, n (%)	0	1 (1,9)	0,394	1 (1,3)	8 (7,0)	0,089
Гемобластозы, n (%)	0	1 (1,9)	0,394	0	1 (0,9)	1,000
Аутоиммунные заболевания, n (%)	0	0	-	0	2 (1,7)	0,518
ВИЧ-инфекция, n (%)	0	1 (1,9)	0,394	0	0	-
ПЦР на SARS-CoV-2 +, n (%)	57 (68,7)	40 (74,1)	0,112	85 (73,9)	58 (76,3)	0,066
Максимальный СРБ, мг/л; Me (IQR)	111 (48; 155) n=31	99,5 (32; 179) n=8	1,000	115 (93; 227) n=38	179 (111; 250) n=32	0,072
Лейкоциты, $\cdot 10^9$/л	7,4 (4,6; 9,9) n=77	6,8 (5,1; 8,2) n=31	0,589	7,5 (5,9; 11,3) n=74	8,6 (5,8; 11,4) n=74	0,539
Смерть, n (%)	27 (32,5)	12 (22,2)	0,191	47 (61,8)	73 (63,5)	0,819
Перевод на ИВЛ, n (%)	42 (50,6)	17 (31,5)	0,027	-	-	-

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, СРБ – С-реактивный белок, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, Me (IQR) – медиана (интерквартильный размах), ТЦЗ - тоцилизумаб

paper4_Layout 1 29.11.20 17:08 Page 21

поправки на возраст и пол (ОШ 2,507; 95% ДИ 1,184-5,310; p=0,016).

Обсуждение

В наблюдательном когортном исследовании у больных с тяжелым течением COVID-19, госпитализированных для респираторной поддержки в ОРИТ, внутривенное введение тоцилизумаба в фиксированной дозе 400 мг не сопровождалось снижением летальности. Тоцилизумаб не увеличивал выживаемость ни у больных, находившихся на оксигенотерапии или НИВЛ, ни у пациентов, которым ингибитор ИЛ-6 вводили после начала ИВЛ. Более того, введение тоцилизумаба у неинтубированных пациентов ассоциировалось с увеличением потребности в ИВЛ. Последний результат мог частично объясняться несколько более высокой частотой некоторых сопутствующих заболеваний, ухудшающих течение COVID-19, в группе тоцилизумаба. В то же время группы интубированных пациентов, получивших и не получивших тоцилизумаб, были сопоставимы по демографическим показателям и частоте сопутствующих заболеваний. Соответственно, различия между группами не могли объяснить негативные результаты исследования в этой выборке.

Наши данные контрастируют с результатами многочисленных наблюдательных исследований, которые показали, что введение тоцилизумаба может привести к снижению потребности в ИВЛ и летальности больных с тяжелым течением COVID-19 ассоциированной пневмонии [21-23]. В ретроспективном исследовании, проводившемся в 13 американских больницах, эффективность тоцилизумаба изучали у 630 больных с COVID-19, госпитализированных в ОРИТ для респираторной поддержки [24]. Основную группу составили 210 пациентов, которым вводили тоцилизумаб в дозе 400 мг внутривенно, контрольную – 420 больных, не получавших ингибитор ИЛ-6 и подобранных по демографическим и клиническим показателям. Во всей когорте, как и в нашем исследовании, преобладали люди пожилого возраста (в основном мужчины), страдавшие различными сопутствующими заболеваниями. Около 45% больных получали глюкокортикостероиды. Летальность в целом составила 57%, в том числе 49% в группе тоцилизумаба и 61% в контрольной группе. По данным регрессионного анализа Кокса, введение тоцилизумаба ассоциировалось с достоверным снижением риска смерти (отношение рисков 0,64, 95% ДИ 0,47-0,87; p=0,0040). Сходная ассоциация была выявлена также в подгруппах больных, находившихся на ИВЛ, и пациентов с исходным уровнем СРБ ≥150 мг/л.

В другом крупном ретроспективном американском исследовании STOP-COVID эффективность тоцилизумаба изучали у 3924 пациентов с COVID-19, поступивших в ОРИТ (62,8% мужчин, медиана возраста 62 года) [25]. 433 (11,0%) из них получили тоцилизумаб в течение первых 2 дней после госпитализации в ОРИТ. Больные группы тоцилизумаба были моложе пациентов группы сравнения (медианы 58 и 63 года, соответственно), чаще получали глюкокортикостероиды (18,7% и 12,6%) и чаще находились на ИВЛ (47,3% и 37,9%). Летальность во всей выборке составила 39,3%, в том числе 28,9% в группе тоцилизумаба и 40,6% в группе сравнения. Лечение ингибитором ИЛ-6 ассоциировалось с достоверным снижением риска смерти по сравнению с контролем (отношение рисков 0,71, 95% ДИ 0,56-0,92).

Статистически значимая ассоциация между введением тоцилизумаба (внутривенно в дозе 8 мг/кг в виде двух инфузий с интервалом 12 ч или подкожно в дозе 324 мг) и снижением риска перевода на ИВЛ или смерти (скорректированное отношение рисков 0,61, 95% ДИ 0,40–0,92; p=0,020) была выявлена и в итальянском исследовании у 544 больных с тяжелой COVID-19 ассоциированной пневмонией, 179 из которых получили ингибитор ИЛ-6 [21]. В этом исследовании доля больных, нуждавшихся в ИВЛ (18% и 16% в группах тоцилизумаба и сравнения, соответственно) и летальность (7% и 20%) были значительно ниже, чем в нашем исследовании, в том числе у пациентов, получивших более раннюю инфузию тоцилизумаба, и в описанных выше исследованиях. Таким образом, данные итальянских авторов позволяют судить об эффективности тоцилизумаба у пациентов с менее тяжелым течением COVID-19.

В то же время в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях не была подтверждена эффективность тоцилизумаба в профилактике неблагоприятных исходов COVID-19 ассоциированной пневмонии. В итальянское открытое рандомизированное исследование были включены 126 больных с COVID-19 пневмонией и индексом PaO_2/FIO_2 от 200 до 300 мм рт. ст., нуждавшихся в оксигенотерапии через маску или канюлю (пациентов, которым проводились НИВЛ или ИВЛ, исключали) [26]. Тоцилизумаб вводили в дозе 8 мг/кг (не более 800 мг) дважды с интервалом 12 ч в течение ≤8 ч после рандомизации. Исследование было завершено досрочно, так как частота первичной конечной точки, включавшей в себя смерть, госпитализацию в ОРИТ для ИВЛ или снижение индекса оксигенации <150 мм рт. ст., не отличалась между группой тоцилизумаба и группой сравнения (28,3% и 27,0%, соответственно). Следует отметить, что 23,3% больных группы сравнения во время госпитализации также получили инфузию тоцилизумаба в связи с ухудшением состояния, что несколько затрудняет интерпретацию результатов исследования. Во всей выборке летальность в течение 30 дней составила всего 2,4%, т.е. была значительно ниже, чем в нашем исследовании у пациентов, получавших более раннюю инфузию тоцилизумаба. При этом доза тоцилизумаба в итальянском исследовании была в несколько раз выше. Авторы предположили, что низкая летальность могла объясняться исключением пациентов пожилого возраста, страдавших сопутствующими заболеваниями. Однако в нашем и итальянском исследованиях медианы возраста пациен-

paper4_Layout 1 29.11.20 17:08 Page 22

тов были сопоставимыми, как и частота некоторых сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет (17,5% и 15,1%, соответственно) или ожирение (25,5% и 32,2%). Скорее, полученные данные указывают на трудность прогнозирования течения COVID-19 пневмонии. Ранее мы показали, что примерно у четверти пациентов, поступающих в ОРИТ для респираторной поддержки, отсутствуют какие-либо сопутствующие заболевания, которые могут ухудшить прогноз у таких больных [3].

В рандомизированное открытое исследование CORIMUNO-19-TOCI-1, проводившееся во Франции, были включены 130 больных COVID-19 пневмонией, нуждавшихся в оксигенотерапии [27]. При этом необходимость в НИВЛ или ИВЛ была критерием исключения. Больным основной группы вводили тоцилизумаб внутривенно в дозе 8 мг/кг (при необходимости через 3 дня допускалось введение второй дозы), в то время как пациенты контрольной группы получали обычную терапию. В этом исследовании летальность в целом составила 11,5%. Введение тоцилизумаба не привело к снижению доли пациентов, переведенных на НИВЛ или ИВЛ, на 4-й день, но сопровождалось снижением доли больных, которые были переведены на НИВЛ или ИВЛ или умерли, на 14-й день (24% и 36%). Однако на 28-й день смертность не отличалась между группами сравнения, что ставит под сомнение пользу достигнутого ранее умеренного эффекта.

В двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование, проводившееся в США, были включены 243 больных средне-тяжелой COVID-19 пневмонией (медиана возраста 59,8 лет), у которых имелись по крайней мере два из трех критериев: лихорадка, легочные инфильтраты или необходимость в оксигенотерапии [28]. 161 из них получили тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг внутривенно (не более 800 мг), а 81 – плацебо. У 84% больных исходно проводилась оксигенотерапия. В течение 28 дней умерли или были интубированы 10,6% пациентов в группе тоцилизумаба и 12,5% больных в группе сравнения (разница недостоверная). Лечение тоцилизумабом не привело также к уменьшению риска ухудшения состояния больных или сокращению длительности оксигенотерапии.

Во все три рандомизированных исследования включали относительно нетяжелых пациентов, которые получали оксигенотерапию и, соответственно, не нуждались в пребывании в ОРИТ. Это подтверждалось невысокой летальностью, которая не превышала 11,5% и примерно соответствовала таковой в российских ОРИТ у больных, находившихся на оксигенотерапии [4]. В нашем исследовании в первой когорте (более раннее введение тоцилизумаба) у четверти больных проводилась НИВЛ, а летальность был существенно выше (32,5%), что указывает на более тяжелое течение COVID-19 пневмонии. В связи с этим было бы некорректно сравнивать результаты нашего исследования и опубликованных рандомизированных контролируемых исследований.

Эффективность и безопасность тоцилизумаба изучались также в международном рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании COVACTA у 450 больных тяжелой COVID-19 пневмонией, сопровождавшейся снижением $SpO_2 \leq 93\%$ или PaO_2/FiO_2 <300 мм рт. ст. Пациентов рандомизировали на две группы (1:1) и вводили тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг внутривенно (до 800 мг; допускалось введение второй дозы) или плацебо. Окончательные результаты этого исследования не опубликованы, однако в июле 2020 г. компания F. Hoffmann-La Roche, производитель тоцилизумаба, заявила, что первичная конечная точка не была достигнута [29]. Введение тоцилизумаба не привело к улучшению состояния больных, которое оценивали по шкале от 1 (выписан) до 7 (смерть), через 28 дней. Летальность через 28 дней также не отличалась между группами тоцилизумаба и плацебо (19,7% и 19,4%, соответственно).

Недавно было завершено еще одно крупное международное двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование EMPACTA, результаты которого также пока не опубликованы. В исследование планировалось включить 379 больных COVID-19 пневмонией, сопровождавшейся снижением SpO_2<94%, которым вводили тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг внутривенно или плацебо. В пресс-релизе компании F. Hoffmann-La Roche заявлено, что первичная конечная точка исследования была достигнута: в группе тоцилизумаба было отмечено снижение риска перевода пациентов на ИВЛ или смерти на 44% по сравнению с группой плацебо (12,2% и 19,4%, соответственно; отношение рисков 0,56, 95% ДИ 0,32-0,97). Тем не менее, летальность через 28 дней существенно не отличалась между группами (10,4% и 8,6%, соответственно) [30]. Таким образом, это исследование показало, что тоцилизумаб позволяет избежать перевода на ИВЛ у определенной части больных с COVID-19 пневмонией, но при этом не снижает летальность.

Еще в одном двойном слепом, плацебо-контролируемом, рандомизированном исследовании у 420 больных COVID-19 пневмонией, находившихся в тяжелом или критическом состоянии, не была подтверждена эффективность другого ингибитора ИЛ-6 сарилумаба, который вводили внутривенно в дозе 200 или 400 мг (результаты исследования пока не опубликованы). В этом исследовании в группах сарилумаба были отмечены недостоверное снижение длительности госпитализации и более быстрое улучшение состояния больных, а также тенденция к снижению летальности у пациентов в критическом состоянии. Тем не менее, по первичным и вторичным показателям эффективности сарилумаб не имел преимуществ перед плацебо [31].

Основанием для применения ингибиторов ИЛ-6 при COVID-19 пневмонии послужили повышение концентраций этого цитокина и неблагоприятное его прогностическое значение у пациентов с этим заболеванием. Однако нельзя исключить, что повышение содержания ИЛ-6, по крайней мере в части случаев, может быть

paper4_Layout 1 29.11.20 17:08 Page 23

проявлением ответа хозяина на вирусную инфекцию, а не нарастающих иммуновоспалительных изменений, приводящих к прогрессированию поражения легких [28]. D. Leisman и соавт. провели мета-анализ 25 исследований, в которых изучали содержание ИЛ-6 и других цитокинов у 1245 больных с COVID-19 [32]. Полу чен - ные данные сравнивали с результатами исследований у больных сепсисом (n=5320), синдром выброса цитокинов, вызванным T-CAR терапией (n=72), и ОРДС, не связанным с COVID-19 (n=2767). Средняя сывороточная концентрация ИЛ-6 у больных с тяжелым или крайне тяжелым течением COVID составила 36,7 пг/мл и была в десятки раз ниже, чем у больных с синдромом выброса цитокинов (3110,5 пг/мл; p<0,0001), сепсисом (983,6 пг/мл; p<0,0001) и ОРДС другой этиологии (460 пг/мл; p<0,0001). Сходные результаты были получены при анализе содержания многих других цитокинов, в том числе ИЛ-8, фактора некроза опухоли α и интерферона γ. В то же время содержание неспецифических лабораторных маркеров воспаления, таких как СРБ, было значительно повышено у пациентов с COVID-19 и оказалось сопоставимым с таковым у больных с другими заболеваниями. По мнению авторов, термин “цитокиновый шторм” не позволяет адекватно описать спектр изменений, лежащих в основе нарушенного воспалительного ответа и дисфункции органов при COVID-19. Альтернативными моделями дисфункции органов при этом заболевании могут быть эндоваскулит, прямое повреждающее действие вируса и подавление функции лимфоцитов, а также иммуносупрессия, индуцированная вирусом [32].

Приведенные данные не позволяют опровергнуть как концепцию “цитокинового шторма”, так и эффективность тоцилизумаба и других ингибиторов ИЛ-6 в лечении COVID-19 пневмонии. Клинический опыт свидетельствует о том, что в части случаев препараты этой группы позволяют достичь быстрого улучшения состояния больных и подавить прогрессирование поражения легких. Более того, эффективность противовоспалительной терапии была установлена в контролируемом рандомизированном открытом исследовании RECOVERY, в котором сравнивали результаты применения дексаметазона внутрь или внутривенно в дозе 6 мг один раз в сутки в течение 9 дней (n=2104) и стандартной терапии (n=4321) у госпитализированных пациентов с COVID-19 [33]. По данным предварительного анализа, лечение дексаметазоном привело к снижению 28-дневной летальности (22,9% и 25,7%; p<0,001). Эффективность дексаметазона зависела от уровня респираторной поддержки на момент рандомизации. Достоверное снижение летальности было отмечено у пациентов, находившихся на ИВЛ (29,3% и 41,4% в группах дексаметазона и сравнения, соответственно) или получавших оксигенотерапию (23,3% и 26,2%), в то время как у больных, не нуждавшихся в респираторной поддержке, летальность не изменилась. Более того, она оказалась даже несколько выше в группе дексаметазона (17,8% и 14,0%). Кроме того, увеличение выживаемости при введении дексаметазона было выявлено только у больных, у которых симптомы сохранялись более 7 дней. Последний результат, вероятно, отражает неблагоприятный эффект иммуносупрессии на фоне продолжающейся репликации вируса.

Наше исследование имеет определенные ограничения. Во-первых, оно было ретроспективным и нерандомизированным, поэтому мы не могли учесть все факторы, способные повлиять на течение COVID-19 пневмонии. Тем не менее, в обеих когортах пациентов группы сравнения были сопоставимы по возрасту, полу и частоте различных сопутствующих заболеваний. Во-вторых, пациенты находились в ОРИТ различных лечебных учреждений Российской Федерации с отличающимися протоколами ведения пациентов в критическом состоянии. В-третьих, мы не имели полной информации о сопутствующей терапии COVID-19 и, соответственно, не учитывали ее влияние на исходы заболевания. В начале пандемии в России для лечения COVID-19 чаще всего применяли аминохинолиновые производные, лопинавир/ритонавир и интерферон- β_1, эффективность которых не была подтверждена в исследовании SOLIDARITY (n=11266) [34]. В этом исследовании все перечисленные препараты не снижали летальность, частоту интубации или длительность госпитализации. Соответственно, мало вероятно, что они могли повлиять на результаты лечения пациентов с COVID-19 пневмонией в нашем исследовании. В то же время общие результаты лечения могли зависеть от адекватности антибиотикотерапии, особенно у интубированных пациентов. В-четвертых, мы не анализировали динамику клинических и лабораторных показателей после введения тоцилизумаба. Применение этого препарата обычно приводит к быстрому снижению температуры тела и содержания СРБ, однако нам представлялось, что изучение летальности от общих причин имеет большее значение для оценки эффективности тоцилизумаба, особенно с учетом результатов рандомизированных контролируемых исследований. Несмотря на перечисленные ограничения, мы сопоставили эффективность тоцилизумаба в сочетании со стандартной терапией или только стандартной терапии в сопоставимых группах у достаточно большого количества пациентов с тяжелой COVID-19 пневмонией.

Заключение

В ретроспективном когортном исследовании у пациентов с тяжелой COVID-19 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке в ОРИТ, мы не выявили снижения летальности как при более раннем (до интубации), так и позднем (после начала ИВЛ) внутривенном введении тоцилизумаба в дозе 400 мг по сравнению с контрольными группами больных, получавших только стандартную терапию. Хотя полученные данные не позволяют отвергнуть эффективность тоцилизумаба, они согласуются с результатами нескольких рандомизированных клинических исследований, в которых изучался ингибитор ИЛ-6. В настоящее время продолжаются еще

paper4_Layout 1 29.11.20 17:08 Page 24

несколько рандомизированных контролируемых исследований, в частности RECOVERY, которые позволят оценить эффективность тоцилизумаба у пациентов с COVID-19 и возможные показания к его применению. Если по мнению врача больной с тяжелой COVID-19 пневмонией нуждается в противовоспалительной терапии, то лечение целесообразно начинать с дексаметазона, в то время как введение тоцилизумаба может обсуждаться при неэффективности глюкокортикостероидов.

Конфликт интересов: нет.

1. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. JAMA 2020;323:1574–81.
2. Gottlieb M, Sansom S, Frankenberger C, et al. Clinical course and factors associated with hospitalization and critical illness among COVID-19 patients in Chicago, Illinois. Acad Emerg Med 2020;27(10):963-73.
3. Глыбочко П.В., Фомин В.В., Авдеев С.Н. и др. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке. Клин фармакол тер 2020;29(2):21-9 [Glybochko P, Fomin V, Avdeev S, et al. Clinical characteristics of 1007 intensive care unit patients with SARS-CoV-2 pneumonia. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(2):21-9 (In Russ.)].
4. Глыбочко П.В., Фомин В.В., Моисеев С.В. и др. Исходы у больных с тяжелым течением COVID-19, госпитализированных для респираторной поддержки в отделения реанимации и интенсивной терапии. Клин фармакол тер 2020;29(3):25-36 [Glybochko P, Fomin V, Moiseev S, et al. Clinical outcomes of patients with COVID-19 admitted for respiratory support to the intensive care units in Russia. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(3):25-36 (In Russ.)].
5. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet 2020;395:1033–4.
6. Насонов ЕЛ. Иммунопатология и иммунофармакотерапия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19): фокус на интерлейкин 6. Научно-практическая ревматология 2020;58(3):245-61 [Nasonov EL. Immunopathology and immunopharmacotherapy of coronavirus disease 2019 (COVID-19): focus on interleukin-6. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2020;58(3):245-61 (In Russ.)].
7. Caricchio R, Gallucci M, Dass C, et al. Preliminary predictive criteria for COVID-19 cytokine storm. Ann Rheum Dis 2020; published online ahead of print, 2020 Sep 25, annrheumdis-2020-218323.
8. Le RQ, Li L, Yuan W, et al. FDA Approval Summary: Tocilizumab for treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced severe or life-threatening cytokine release syndrome. Oncologist 2018;23:943-7.
9. 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.)].
10. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, et al. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. Autoimmun Rev 2020;19:102537.
11. Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Aug 26]. Rev Med Virol. 2020;e2141. doi:10.1002/rmv.2141
12. Zhu J, Pang J, Ji P, et al. Elevated interleukin-6 is associated with severity of COVID-19: a meta-analysis. J Med Virol 2020;10.1002/jmv.26085. doi:10.1002/jmv.26085.
13. Aziz M, Fatima R, Assaly R. Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: A meta-analysis. J Med Virol 2020;10.1002/jmv.25948.
14. Luo P, Liu Y, Qiu L, et al. Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. J Med Virol 2020;92(7):814-8.
15. Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. Proc Natl Acad Sci U S A 2020;117:10970–5.
16. Фомина Д.С., Потешкина Н.Г., Белоглазова И.П. и др. Сравнительный анализ применения тоцилизумаба при тяжелых COVID-19-ассоциированных пневмониях у пациентов разных возрастных групп. Пульмонология 2020;30(2):164-72 [Fomina DS, Poteshkina NG, Beloglazova IP, et al. Comparative analysis of tocilizumab in severe COVID-19-associated pneumonia in patients of different age groups. Pulmonologiya 2020;30(2):164-72 (In Russ.)].
17. Fomina DS, Lysenko MA, Beloglazova IP, et al. Temporal clinical and laboratory response to interleukin-6 receptor blockade with tocilizumab in 89 hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. Pathog Immun 2020;5(1):327-41.
18. Malgie J, Schoones JW, Pijls BG. Decreased mortality in COVID-19 patients treated with Tocilizumab: a rapid systematic review and meta-analysis of observational studies. Clin Infect Dis 2020 Sep 23:ciaa1445.
19. Parr JB. Time to reassess tocilizumab's role in COVID-19 pneumonia. JAMA Intern Med 2020 Oct 20. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6557.
20. Winthrop KL, Mariette X. To immunosuppress: whom, when and how? That is the question with COVID-19. Ann Rheum Dis 2020;79:1129-1131.
21. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. Lancet Rheumatol 2020;2: e474–8.
22. Menzella F, Fontana M, Salvarani C, et al. Efficacy of tocilizumab in patients with COVID-19 ARDS undergoing noninvasive ventilation. Crit Care 2020;24: 589.
23. Potere N, Di Nisio M, Cibelli D, et al Interleukin-6 receptor blockade with subcutaneous tocilizumab in severe COVID-19 pneumonia and hyperinflammation: a case–control study Ann Rheum Dis 2020; 09 July. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218243.
24. Biran N, Ip A, Ahn J, et al. Tocilizumab among patients with COVID-19 in the intensive care unit: a multicentre observational study. Lancet Rheumatol 2020;2:e603–12.
25. Gupta S, Wang W, Hayek SS, et al. Association between early treatment with tocilizumab and mortality among critically ill patients with COVID-19. JAMA Intern Med Oct 20. 2020;10.1001/jamainternmed.2020.6252.
26. Salvarani C, Dolci G, Massari M, et al; for the RCT-TCZ-COVID-19 Study Group. Effect of tocilizumab vs standard of care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med. Published online October 20, 2020. doi:10. 1001/jamainternmed.2020.6615.
27. Hermine O, Mariette X, Tharaux P-L, et al; for the CORIMUNO-19 Collaborative Group. Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2020; October 20. doi:10.1001/ jamainternmed.2020.6820.
28. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. N Engl J Med 2020;10.1056/NEJMoa2028836. doi:10.1056/NEJMoa2028836.
29. F Hoffman-La Roche Ltd. Roche provides an update on the phase III COVACTA trial of Actemra/RoActemra in hospitalised patients with severe COVID-19 associated pneumonia. Published July 29, 2020. Accessed September 19, 2020. https://www.roche.com/investors/updates/invupdate-2020-07-29.htm.
30. F Hoffman-La Roche Ltd. Roche's phase III EMPACTA study showed Actemra/RoActemra reduced the likelihood of needing mechanical ventilation in hospitalised patients with COVID-19 associated pneumonia. Published September 18, 2020. Accessed September 19, 2020. https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2020-09-18.htm.
31. https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2020/2020-09-01-07-00-00.
32. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. Lancet Respir Med 2020 Published Online October 16, 2020 https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30404-5.
33. Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al; RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19—preliminary Research Original Investigation Early Treatment With Tocilizumab and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19. N Engl J Med. doi:10.1101/2020.06.22.20137273.
34. WHO Solidarity trial consortium, Pan H, Peto R, Karim QA, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 – interim WHO SOLIDARITY trial results. medRxiv 2020.10.15.20209817; doi: https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817.

Efficacy of tocilizumab in the intensive care unit patients with COVID-19: a retrospective cohort study

S.V. Moiseev, S.N. Avdeev, E.A. Tao, M.Yu. Brovko, A.G. Yavorovsky, K.T. Umbetova, N.M. Bulanov, A.S. Zykova, L.A. Akulkina, I.G. Smirnova, V.V. Fomin

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Aim. To evaluate the efficacy of earlier and late tocilizumab (TCZ) infusion, that is, prior to and after initiation of mechanical ventilation, in reducing mortality in a cohort of patients with severe COVID-19 pneumonia who required support in the intensive care unit (ICU).

Material and methods. We conducted a retrospective cohort study in patients with severe COVID-19 pneumonia who were admitted to the ICUs across Russia between March 16 and May 5, 2020, for worsening oxygenation. All patients were treated with the standard of care, and a subset of patients also received intravenous TCZ. The primary endpoint of in-hospital all-cause mortality was compared between patients who received TCZ and those who did not using logistic regression model after adjustment for age and gender.

Results. 159 of 328 patients (57.0% males, median age of

paper4_Layout 1 29.11.20 17:08 Page 25

59 years) received at least one 400 mg flat dosing of TCZ. TCZ was administered to 83 (60.1%) of 137 patients who needed oxygen therapy or noninvasive ventilation (earlier TCZ cohort), and to 76 (39.8%) of 191 intubated patients (late TCZ cohort). Neither earlier nor late TCZ administration resulted in a lower risk of death compared to patients who did not receive TCZ infusion (age and gender adjusted odds ratios were 2.370, 95% CI 0.969-5,798; p=0.059, and 0.996, 95% CI 0.539-1.839; p=0.989, respectively).

Conclusion. Earlier TCZ administration in non-intubated ICU patients with severe COVID-19 associated pneumonia or late infusion after initiation of mechanical ventilation were not associated with a reduction in all-case mortality.

Key words. *COVID-19, pneumonia, ICU, tocilizumab, mortality.*

Conflict of interest: none declared.

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

To cite: Moiseev S, Avdeev S, Tao E, et al. Efficacy of tocilizumab in the intensive care unit patients with COVID-19: a retrospective cohort study. Klini ches kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(4):17-25 (In Russ.). DOI 10.32756/ 0869-5490-2020-4-17-25.

Эффективность консервативной терапии идиопатического остеоартрита тазобедренного сустава

О.А. Каплунов, К.О. Каплунов

ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград.

Для корреспондеции: О.А. Каплунов. 400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1 volortho@mail.ru.

Для цитирования: Калпунов О.А., Каплунов К.О. Эффективность консервативной терапии идиопатического остеоартрита тазобедренного сустава. Клин фармакол тер 2020;29(4):26-30 [Kaplunov OA, Kaplunov KO. The efficacy of the conservative therapy for an idiopathic osteoarthritis of the hip joint. Klini - ches kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(4):26-30 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-4-26-30.

Цель. Изучить эффективность сочетанного применения ацеклофенака, толперизона и хондропротектора у больных коксартрозом умеренно выраженных стадий на основании динамики боли и функционального статуса пораженного сустава.

Материал и методы. В проспективное открытое исследование были включены 65 больных остеоартритом (ОА) тазобедренного сустава II-III стадии (38 мужчин и 27 женщин в возрасте от 40 до 69 лет). Пациенты основной группы (n=35) получали комбинированную терапию ацеклофенаком 100 мг два раза в сутки, миорелаксантом центрального действия толперизоном 75 мг два раза в сутки и хондропротектором природного происхождения, содержащим хондроитина сульфат (по 1 мл внутримышечно через сутки, всего 7-10 инъекций), пациенты группы сравнения (n=30) – ибупрофеном 400 мг два раза в сутки и тем же хондропротектором, а также бетаметазоном внутрисуставно в дозе 7 мг один раз в неделю (двукратно). Через 4 недели оценивали изменение боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), объема движений в суставе, синовита по данным ультразвукового исследования и лабораторных признаков воспаления.

Результаты. Все пациенты завершили исследование. В обеих группах были отмечены достоверное уменьшение индекса боли по ВАШ и увеличение амплитуды движений в пораженном суставе, а также положительная динамика лабораторных показателей и признаков синовита. В группе сравнения у одной больной с сохранной овариальной функцией отмечено нарушения менструального цикла, расцененное как следствие приема глюкокортикостероида.

Заключение. Сопоставимая эффективность двух схем комбинированной терапии свидетельствует о потенциальной возможности замены глюкокортикостероида на миорелаксант центрального действия толперизон у пациентов с ОА тазобедренного сустава.

Ключевые слова. *Остеоартрит, тазобедренный сустав, НПВП, ацеклофенак, миорелаксанты центрального действия, толперизон, хондропротекторы, бетаметазон.*

Остеоартрит (ОА) – наиболее распространенная форма патологии суставов, характеризующаяся разрушением суставного хряща, воспалением синовиальной оболочки и ремоделированием субхондральной кости [1]. ОА сопровождается болью и тугоподвижностью в суставах, которые приводят к нарушению их функции и ухудшению качества жизни. Заболеваемость ОА растет из-за старения населения [2].

Несмотря на высокую актуальность проблемы, исчерпывающих согласительных документов по оказанию медицинской помощи данной категории пациентов не разработано. Действующие стандарты оказания стационарной помощи больным с артрозом и коксартрозом, принятые в 2005 г., содержат устаревшие сведения и требуют пересмотра [3,4]. Более актуальный стандарт от 2012 г. регламентирует исключительно первичную медико-санитарную помощь, оказываемую амбулаторно [5]. В указанных документах фигурируют лишь симптоматические препараты, а этиопатогенетическая терапия не обсуждается. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ОА (2016 г.) пока не нашли широкого применения в клинической практике.

В настоящее время различные профессиональные сообщества разработали рекомендации для стандартизации доступных вариантов лечения ОА [6,7], в том числе

paper4_Layout 1 29.11.20 17:08 Page 27

документы Международного общества по изучению остеоартрита (OARSI, 2014 г.), Американской коллегии ревматологов (ACR, 2012 г.), Американской академии хирургов-ортопедов (AAOS, 2013 г.) и Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза, остеоартрита и заболеваний опорно-двигательной системы (ESCEO, 2019 г.). Рабочая группа ESCEO пересмотрела алгоритм лечения ОА в свете обновленных доказательств эффективности и безопасности препаратов, разработала новые рекомендации, основанные на системе оценки, экспертизы, разработки и изучения степени обоснованности клинических рекомендаций (GRADE), и представила обновленный пошаговый алгоритм оказания ориентированной на пациента помощи. Ключевым аспектом лечения ОА остается комбинированное применение различных методов, в том числе медикаментозных и немедикаментозных.

Медикаментозное лечение (шаг 1) рекомендуется начинать с приема ацетаминофена (парацетамола), который назначают только на короткий срок (слабая рекомендация) для уменьшения боли и сочетают с симптоматическими препаратами замедленного действия (SYSADOAs). Таким образом, обновленный алгоритм обосновывает необходимость базисной терапии препаратами SYSADOA уже на первом этапе лечения, причем комбинация запатентованного кристаллического глюкозамина сульфата и хондроитина сульфата (ХС) не может быть рекомендована для длительного лечения ОА. Также на первом этапе рекомендуется использовать топические нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). При неэффективности указанной терапии НПВП назначают внутрь в самой низкой дозе, необходимой для контроля боли, с учетом профиля риска пациента (шаг 2). При наличии противопоказаний к приему НПВП или их неэффективности целесообразно внутрисуставное введение солей гиалуроновой кислоты и/или глюкокортикостероидов (ГКС). На следующем этапе лечения назначают опиоидные анальгетики (трамадол), а также дулоксетин (шаг 3). При неэффективности всех перечисленных препаратов рекомендуется хирургическое лечение – эндопротезирование (шаг 4). Следует отметить, что рабочая группа ESCEO настоятельно рекомендует проводить тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава у пациентов с ОА.

Миорелаксанты центрального действия пока не представлены в рекомендациях по лечению ОА крупных суставов, хотя первые симптомы ОА (боль, ограничение объема движений) появляются еще при отсутствии рентгенологических изменений сустава и обусловлены, вероятнее всего, мышечным спазмом [8-11]. В инструкции производителя по применению одного из препаратов этой группы, толперизона, среди показаний к назначению указаны восстановительное лечение после ортопедических и травматологических операций, а также спондилез, спондилоартроз и артроз крупных суставов. Данные литературы и наш собственный позитивный опыт использования этих препаратов демонстрирует целесообразность включения миорелаксантов центрального действия в схему комплексной консервативной терапии ОА крупных суставов, что представляется патогенетически оправданным и рациональным дополнением к общепринятой схеме лечения и заслуживает дальнейшего изучения [12-18].

Целью исследования было изучить эффективность сочетанного применения ацеклофенака, толперизона и хондропротектора у больных коксартрозом умеренно выраженных стадий на основании динамики боли и функционального статуса пораженного сустава.

Материал и методы

В проспективное открытое исследование включали стационарных пациентов с идиопатическим ОА тазобедренного сустава II-III стадии по классификации Kellgren-Lawrence, подтвержденным при рентгенографии в течение 3-х месяцев до начала исследования и сопровождавшимся стойким синовитом (по данным ультразвукового исследования), умеренными воспалительными изменениями (лейкоцитоз до $15 \cdot 10^9$/л с незначительным сдвигом лейкоцитарной формулы влево, увеличение СОЭ до 25-35 мм/ч, повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) на 10-15 мг/л выше нормы). Критериями исключения с учетом предыдущих подобных исследований [19-21] были вторичный ОА, ОА I и IV стадии по классификации Kellgren-Lawrence, применение местных ГКС и/или хондропротекторов в течение 3 месяцев перед началом исследования, хирургическое вмешательство на пораженном суставе в течение 6 месяцев перед началом исследования, физиотерапия во время исследования и/или в течение 3 месяцев перед его началом, сопутствующий тяжелый ОА коленного сустава или других суставов, который мог помешать участию в исследовании, противопоказания к назначению изучаемых препаратов (НПВП-гастропатия, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе) или их непереносимость, беременность или лактация.

Исследование проводилось в соответствии с принципами хельсинкской декларации [22]. Все пациенты дали информированное добровольное согласие. Протокол был утвержден локальным этическим комитетом.

Пациенты были распределены на две группы. Больные основной группы получали комбинированную терапию НПВП преимущественно селективного действия ацеклофенаком (Аэртал) в дозе 100 мг два раза в сутки, миорелаксантом центрального действия толперизоном (Мидокалм) в дозе 75 мг два раза в сутки и хондропротектором природного происхождения, содержащим ХС (по 1 мл внутримышечно через сутки, всего 7-10 инъекций). Пациентам группы сравнения проводили терапию НПВП ибупрофеном в дозе 400 мг два раза в сутки и тем же хондропротектором, а также бетаметазоном внутрисуставно в дозе 7 мг один раз в неделю (двукратно).

Результаты терапии оценивались в течение 4-х недель по клиническим, параклиническим и лабораторным критериям. Оценивали изменение объема движений пораженного сустава (амплитуду в градусах) и динамику синовита по данным ультразвукового исследования. Динамику болевого синдрома определяли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), воспаления – на основании СОЭ и уровня СРБ. Регистрировали также нежелательные явления.

При нормальном распределении данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD); данные, не имеющие нормального распределения, –

paper4_Layout 1 29.11.20 17:08 Page 28

ТАБЛИЦА 1. Общая характеристика исследуемых больных (n=65)

Показатели	Основная группа (n=35)	Группа сравнения (n=30)
Женщины, n (%)	20 (57,1)	18 (60,0)
Возраст, лет, n (%)		
40-49	8 (22,9)	5 (16,7)
50-59	11 (31,4)	10 (33,3)
60-69	16 (45,7)	15 (50,0)
Стадия ОА, n (%)		
II	19 (54,3)	16 (53,3)
III	16 (45,7)	14 (46,7)
Давность ОА, лет, n (%)		
До 5	9 (25,7)	6 (20,0)
6-9	12 (34,3)	11 (36,7)
10 и более	14 (40,0)	13 (43,3)
Амплитуда движений в суставах, °		
Сгибание	70±4,3	71±4,9
Разгибание	163±6,9	165±5,3
Наружная ротация	25±2,7	27±1,9
Внутренняя ротация	17±3,4	16±2,5
Оценка боли по ВАШ, мм	90±5	88±7

Примечание: все различия между двумя группами недостоверные.

в виде медианы. Для проверки статистических гипотез применялись параметрические и непараметрические критерии (t-тест Стьюдента).

Результаты

В исследование были включены 65 больных ОА II-III стадии, в том числе 38 мужчин и 27 женщин в возрасте от 40 до 69 лет. В целом среди пациентов преобладали женщины в возрасте 60-69 лет с давностью заболевания 6 и более лет и II стадией дегенеративного процесса по классификации Kellgren-Lawrence. Основную группу составили 35 пациентов, группу сравнения – 30 (табл. 1). Две группы существенно не отличались по демографическим и клиническим показателям.

У больных основной группы выявили достоверное увеличение амплитуды сгибания на 25±4,2 ° (p<0,001), разгибания на 12±1,6° (p<0,001) и наружной ротации на 11±1,9° (p<0,05) и недостоверное увеличение внутренней ротации бедра на 4±1,4 ° (рис. 1). Индекс боли по ВАШ снизился в среднем на 31 мм (p<0,001; рис. 2). Хотя сонографические и лабораторные показатели улучшились, их изменения не достигли статистической значимости (табл. 2).

В группе сравнения было выявлено сопоставимое увеличение амплитуды сгибания, разгибания, наружной и внутренней ротации бедра на 27±3,8 ° (p<0,001), 13±1,2° (p<0,05), 12±1,6° (p<0,05) и 4±1,9° (p<0,1), соответственно, в то время как индекс боли по ВАШ снизился несколько в меньшей степени – в среднем на 25 мм (p<0,001). Как и в основной группе, выраженность синовита и лабораторные воспалительные маркеры улучшились недостоверно. В этой группе у 44-летней пациентки, получившей две инъекции бетаметазона, отмечена задержка менструации на 4,5 недели, что расценено нами как побочный эффект ГКС.

Обсуждение

В качестве НПВП в основной группе мы применяли ацеклофенак (Аэртал) в таблетках по 200 мг/сут в два приема. Препарат является производным фенилуксусной кислоты и используется для уменьшения боли и воспаления при ОА. Ацеклофенак ингибирует обе изоформы циклооксигеназы (ЦОГ), однако преимущественно подавляет экспрессию ЦОГ-2 и обладает улучшенной переносимостью благодаря слабому угнетению простагландинов слизистой оболочки желудка. После приема внутрь быстро и хорошо всасывается, связывается с белками сыворотки на 99% и выводится с мочой в виде гидроксилированных метаболитов. Пик концентрации в плазме достигается через 1-3 ч, а период полувыведения составляет 4 ч. В качестве миорелаксанта центрального действия был выбран толперизон (Мидокалм) в дозе 150 мг/сут в два приема. Препарат был зарегистрирован более 50 лет назад и в

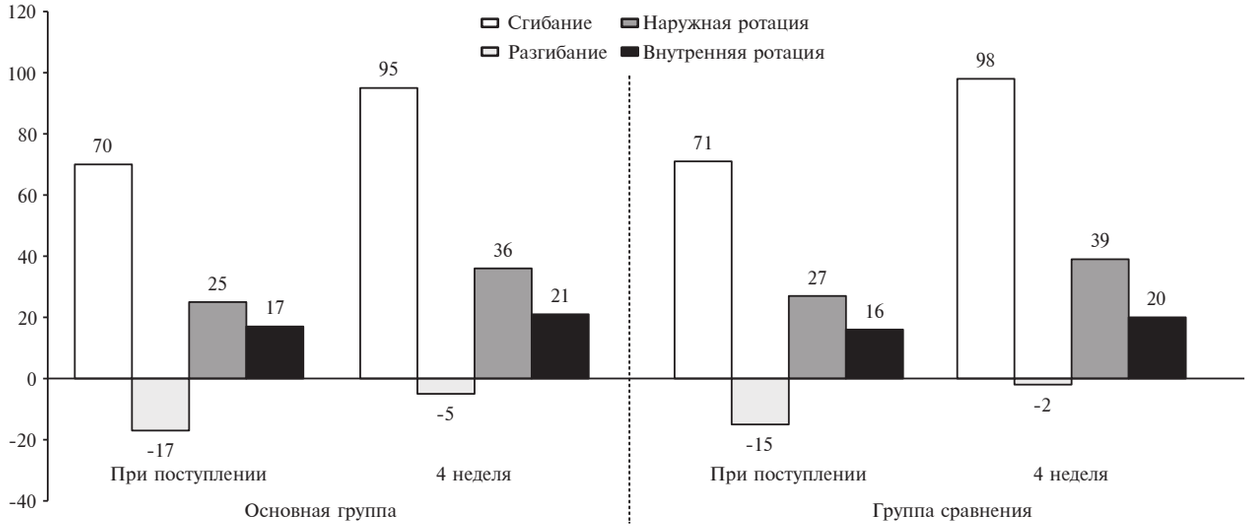

Рис. 1. Динамика амплитуды движений в тазобедренных суставах°(в двух группах

paper4_Layout 1 29.11.20 17:08 Page 29

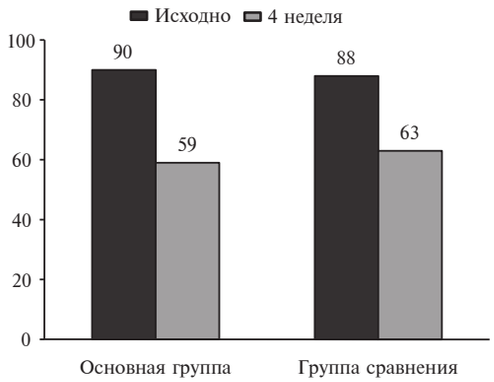

Рис. 2. Динамика индекса по боли по ВАШ (мм) в двух группах

ТАБЛИЦА 2. Динамика клинико-лабораторных показателей в двух группах

Показатели	Основная группа (n=35)		Группа сравнения (n=30)	
	Исходно	Неделя 4	Исходно	Неделя 4
Синовит, n (%)				
Нет	2 (5,7)	3 (8,6)	3 (10,0)	4 (13,3)
Умеренный	12 (34,3)	14 (40,0)	10 (33,3)	11 (36,7)
Выраженный	21 (60,0)	18 (51,4)	17 (56,7)	15 (50,0)
СОЭ, мм/ч	30±5	25±2	25±5	21±4
СРБ, мг/л	14±3	12±2	12±2	10±1

настоящее время активно применяется более чем в 25 странах мира. Механизм действия сводится к ингибированию потенциал-зависимых натриевых каналов и уменьшению амплитуды и частоты потенциала действия. Кроме того, он блокирует потенциал-зависимые кальциевые каналы, вызывая торможение пресинаптического высвобождения нейромедиаторов. Толперизон дозозависимо подавляет моно- и полисинаптические рефлексы на уровне спинного мозга, а также обладает лидокаиноподобной обезболивающей активностью и стабилизирует мембраны нервных клеток. Препарат расслабляет мышцы, не вызывая седативного эффекта или синдрома отмены, не обладает выраженным сродством к адренергическим, холинергическим, дофаминергическим и серотонинергическим рецепторам в ЦНС. С учетом показаний к его применению, включающих лечение повышенного тонуса и спазма мышц при заболеваниях опорно-двигательного аппарата, в том числе артрозе крупных суставов, назначение данного препарата не относилось к off-label.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что предложенная нами схема терапии ОА тазобедренного сустава II-III стадии по классификации Kellgren-Lawrence, предполагавшая прием ацеклофенака (Аэртала) по 200 мг/сут, толперизона (Мидокалма) по 150 мг/сут, а также хондропротектора природного происхождения, содержащего ХС, по эффективности была сопоставимой с комбинированной терапией ибупрофеном в дозе 800 мг/сут, тем же хондропротектором и бетаметазоном, который вводили двукратно внутрисуставно. При этом болевой синдром уменьшился в большей степени в основной группе, а нежелательные явления чаще отмечались в группе сравнения. Амплитуда движений в тазобедренном суставе, за исключением внутренней ротации бедра, в обеих группах достоверно увеличилась, а достоверная разница между группами отсутствовала.

Таким образом, замена внутрисуставного глюкокортикостероида на миорелаксант центрального действия в схеме терапии не привела к снижению эффективности лечения и сопровождалась улучшением переносимости, что согласуется с данными зарубежных клинических исследований [23]. Остальные препараты в сравниваемых лечебных схемах были представителями одних и тех же групп – НПВП и SYSADOAs. Учитывая эти данные и хорошую переносимость толперизона, при эквивалентной клинической эффективности мы склоняемся в пользу применения предложенной схемы терапии без ГКС.

Заключение

При выборе тактики консервативного лечения пациентов с умеренно выраженными стадиями коксартроза на госпитальном этапе следует выделять категорию больных с преобладанием в клинической картине фазы обострения по типу артрита, характеризующегося стойким синовитом и лабораторными признаками воспаления. Применение у таких пациентов ацеклофенака (Аэртала) и толперизона (Мидокалма) в комбинации с хондропротектором позволило добиться быстрого клинического эффекта, сопоставимого с таковым при приеме ибупрофена в сочетании с хондропротектором и внутрисуставным введением ГКС, но не сопровождалось побочными эффектами, свойственными ГКС. Полученные данные позволяют рассматривать предложенную схему терапии (ацеклофенак + толперизон + хондропротектор) как лечебный подход, обеспечивающий достижение быстрого эффекта при минимальном риске значимых побочных реакций. Целесообразно дальнейшее изучение эффективности толперизона у пациентов с ОА для подтверждения возможности включения препарата в регламентирующие документы по лечению больных с ОА крупных суставов.

Конфликт интересов: нет.

1. Головач И.Ю. Остеоартрит: фундаментальные и прикладные аспекты этиопатогенеза заболевания. Ничего не стоит на месте. Українськии ревматологічнии журнал 2014;2(56):4-11 [Golovach IY. Osteoarthritis: fundamental and applied issues of the disease's ethiopathogenets. Nothing ever stands still. Ukrains'kii revmatologichnii zhurnal 2014;2(56):4-11 (in Russ.)].
2. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012;380:2163-96.
3. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 11 февраля 2005 года N 123 "Об утверждении стандарта медицинской помощи больным артрозами" (дата обращения 10.11.2019).
4. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 11 августа 2005 года N516 "Об утверждении стандарта медицинской помощи больным коксартрозом" (дата обращения 10.11.2019).
5. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2012 г. №1132н "Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при первичном коксартрозе, ревматоидном артрите,

paper4_Layout 1 29.11.20 17:08 Page 30

подагре с поражением тазобедренных суставов, остеонекрозе и кистах головки бедренной кости" (дата обращения 10.11.2019).
6. Алексеева Л.И. Обновление клинических рекомендаций по лечению больных остеоартритом 2019 года. РМЖ 2019;4:2-6 [Alekseeva LI. Clinical guidelines update on the treatment of patients with osteoarthritis in 2019. RMZH 2019;4:2-6 (in Russ.)].
7. Головач И.Ю., Егудина Е.Д., Тер-Вартанян С.Х. Тактика ведения пациентов с остеоартритом коленного сустава в соответствии с рекомендациями современных медицинских обществ: акцент на ESCEO-2019. Травма 2019;20(4):23-38 [Golovach IY, Egudina ED, Ter-Vartanyan SH. Management of patients with knee osteoarthritis in accordance with the recommendations of the modern medical societies: focus on ESCEO 2019. Travma 2019;20(4):23-38 (in Russ.)].
8. Калягин А.Н. Мидокалм при болезненном мышечном спазме у больных остеоартрозом. Российский журнал боли 2006;11(2):25-8 [Kaljagin AN. Kaljagin AN. Midokalm fot the treament of painful muscle spasm. Rossijskij zhurnal boli 2006;11(2):25-8 (in Russ.)].
9. Светлова М.С. Ведение больных остеоартритом врачом первичного звена – курс на эффективность и безопасность. Медицинский совет 2018;9:50-4 [Svetlova MS. The management of patients with osteoarthritis by a primary care physician: focus on efficacy and safety. Meditsinskiy sovet 2018;9:50-4 (in Russ.)].
10. Скоромец А.А., Гехт А.Б., Галанов Д.В. и др. Результаты международного фармако-эпидемиологического наблюдательного проекта по применению мидокалма для лечения болевых синдромов, сопровождающихся мышечным спазмом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2015;115(12):104-9 [Skoromec AA, Gekht AB, Galanov DV, et al. The results of the multicenter pharmaco-epidemiological observational project on the use of mydocalm in the treatment of pain syndromes with the muscle spasm. ZHurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova 2015;115(12):104-9 (In Russ.)].
11. Цурко В.В., Иванова Т.Б. Ацеклофенак (аэртал): данные экспериментальных и клинических исследований при суставном синдроме. Клиническая геронтология 2009;15(2):50-4 [Tsurko VV, Ivanova TB. Aceclofenak (Aertal): the results of experimental and clinical studies in patients with joint pain. Klinicheskaja gerontologija 2009;15(2):50-4 (in Russ.)].].
12. Каплунов О.А., Бирюков С.Н., Берсанов В.Х. Тактика применения пролонгированных кортикостероидов и солей гиалуроновой кислоты в лечении артроза коленного сустава. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2015;1:58-62 [Kaplunov OA, Biryukov SN, Bersanov VKh. The use of long-acting corticosteroids for the treatment of knee osteoarthritis. Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova 2015;1:58-62. (in Russ.)].
13. Каплунов О.А., Каплунов К.О. Опыт применения алфлутопа у пациентов с ранней стадией посттравматического и идиопатического остеоартроза коленного сустава. Московский хирургический журнал 2018;64(6):33-7 [Kaplunov OA, Kaplunov KO. Use of Aflutop in patients with early stage of postthraumatic and idiopathi knee joint osteoarthrosis. Moskovskij hirurgicheskij zhurnal 2018;64(6):33-7 (in Russ.)].
14. Каплунов О.А., Каплунов К.О. Сравнительная эффективность курсовой инъекционной терапии инъектраном или в комбинации с ферматроном у пациентов с остеоартритом голеностопных суставов на фоне базового приема генитрона. Эффективная фармакотерапия 2019;15(23):18-25 [Kaplunov OA, Kaplunov KO. Comparative efficacy of the parenteal Iniectran or in combination with Fermathron in patients with osteoarthritis of the ankle joints on the background of Genytron. Effektivnaya farmakoterapiya 2019;15(23):18-25 (in Russ.)].
15. Каплунов О.А., Каплунов К.О., Некрасов Е.Ю. Исследование эффективности комплексной консервативной терапии при остеоартрозе голеностопного сустава в амбулаторной практике. Клин фармакол тер 2019;28(2):39-43 [Kaplunov OA, Kaplunov KO, Nekrasov EYu. Efficacy of combination drug treatment in patients with osteoarthritis of ankle joint. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2019;28(2):39-43 (In Russ.)].
16. Каплунов О.А., Каплунов К.О., Некрасов Е.Ю. Применение ацеклофенака (аэртала) в амбулаторной практике травматолога-ортопеда. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2017;12:103-6 [Kaplunov OA, Kaplunov KO, Nekrasov EYu. The use of aceclofenac (Aertal) in the outpatient practice of thraumatologist. Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova 2017;12:103-6 (in Russ.)].
17. Каплунов О.А., Каплунов К.О., Некрасов Е.Ю. Эффективность сочетанного применения ацеклофенака и толперизона у пациентов с остеоартрозом коленного сустава. Эффективная фармакотерапия 2018;4:10-5. [Kaplunov OA, Kaplunov KO, Nekrasov EYu. The efficacy of aceclofenac with tolperizone in patients with knee osteoarthritis. Effektivnaya farmakoterapiya 2018;4:10-5 (in Russ.)].
18. De Souza RF, Lovato da Silva CH, Nasser M, et al. Interventions for the management of temporomandibular joint osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev 2012;18(4):CD007261.
19. Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. Lancet 2011;377: 2115–26.
20. Pereira D, Peleteiro D, Araujo J et al. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. Osteoarthr Cartilage 2011;19:1279–85.
21. Russu OM, Feier AM, Pop TS, et al. Changes in knee joint space width in treatment with a new hyaluronic-based hydrogel. Acta Medica Marisiensis 2017;63(3):125-28.
22. Каплунов К.О. Частные вопросы социологии медицины. Saarbrucken: LAP Lambert 2017, 153 с. [Kaplunov KO. Issues of sociology in medicine. Saar - brucken: LAP Lambert 2017, 153 s. (in Russ.)].
23. McAlindon TE, LaValley MP, Harvey WF, et al. Effect of intra-articular triamcinolone vs saline on knee cartilage volume and pain in patients with knee osteoarthritis: A randomized clinical trial. JAMA 2017;317(19):1967-75.

The efficacy of the conservative therapy for an idiopathic osteoarthritis of the hip joint

O.A. Kaplunov, K.O. Kaplunov

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Aim. To evaluate the efficacy of aceclofenac, tolperisone, and chondroprotective agent in patients with moderately severe osteoathritis (OA) of the hip joint.

Material and methods. Sixty five patients (38 males and 27 females aged from 40 to 69 years) with Stage II-III OA of the hip joint were enrolled in a prospective open-label study and were distributed into two groups. Thirty five patients from the study group were treated with acelofenac 100 mg twice daily, tolperisone 75 mg twice daily, and chondroitine sulphate 1 ml (7 to 10 intramuscular injections), whereas 30 patients from the control group were treated with ibuprofen 400 mg twice daily, chondroitine sulphate, and betamethasone (two intraarticular injections of 7 mg). At week 4, we evaluated changes in the pain visual analogue scale (VAS), ranges of the hip joint movement, ultrasound signs of synovitis, and laboratory markers of inflammation.

Results. All patients from both groups completed treatment that resulted in a statistically significant reduction in the pain VAS and increase in the ranges of the hip joint movement. There was a trend to improvement of the laboratory markers of inflammation and ultrasound signs of synovitis. One female from the control group developed menstrual disorder that could be related to glucocorticosteroid treatment.

Conclusion. Comparable efficacy of two regimens suggests that glucocorticosteroid may be replaced for central-acting muscle relaxant tolperisone in patients with OA of the hip joint.

Keywords. *Osteoarthritis, hip joint, NSAIDs, aceclofenac, central-acting muscle relaxants, tolperisone, chondroprotectors, betamethasone.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: O.A. Kaplunov. Pavshikh Bortsov sq., 1, 400131, Volgograd, Russia. volortho@mail.ru.

To cite: Kaplunov OA, Kaplunov KO. The efficacy of the conservative therapy for an idiopathic osteoarthritis of the hip joint. Klini ches kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(4):26-30 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2020-4-26-30.

Впервые выявленные сахарный диабет 2-го типа и предиабет у госпитализированных пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: частота, соответствие исходных уровней АД, липидов и HbA_{1c} целевым значениям

В.В. Медовщиков[1], Н.Б. Ешниязов[1], Э.Р. Хасанова[1], М.В. Вацик[1,2], Ё.С. Тухсанбоев[1], Л.А. Бабаева[1,2], Ж.Д. Кобалава[1,2]

[1]Российский университет дружбы народов (РУДН), Москва, [2]Городская клиническая больница им. В.В. Виноградова, Москва

Для корреспонденции: В.В. Медовщиков. ГКБ им. В.В. Виноградова. Москва, 117292, ул. Вавилова, д. 61. vadimedov@gmail.com

Для цитирования: Медовщиков В.В., Ешни язов Н.Б., Хасано-ва Э.Р. и др. Впервые выявленные сахарный диабет 2-го типа и предиабет у госпитализированных пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: частота, соответствие исходных уровней АД, липидов и HbA_{1c} целевым значениям. Клин фармакол тер 2020;29(4):31-5. [Medovchshikov VV, Yeshniyazov NB, Khasanova ER, et al. Newly diagnosed type 2 diabetes and prediabetes in hospitalized patients with cardiovascular diseases: prevalence and conformity of baseline blood pressure, lipids and HbA_{1c} to target levels. Klini ches - kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(4):31-5 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-4-31-35.

Цель. Оценка частоты нарушений углеводного обмена и соответствия исходных уровней артериального давления (АД), липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и HbA_{1c} целевым значениям у госпитализированных пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Материал и методы. В одноцентровое проспективное наблюдательное исследование (регистр) были включены 773 пациента с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Для диагностики нарушений углеводного обмена определяли HbA_{1c} и глюкозу плазмы натощак и, при необходимости, проводили пероральный глюкозотолерантный тест. На основании российских и международных рекомендаций определяли соответствие исходных уровней АД, ЛНП и HbA_{1c} целевым значениям.

Результаты. Сахарный диабет 2-го типа (СД2) в анамнезе имелся у 186 (24,1%) пациентов, предиабет — у 14 (1,8%). Впервые выявленный предиабет был диагностирован у 121 (15,7%) пациента, а впервые выявленный СД2 — у 111 (14,4%). Целевое АД на момент поступления в группе пациентов с впервые выявленным предиабетом, впервые выявленным СД2 и ранее установленным СД2 было отмечено в 33,1%, 36,0% и 31,2% случаев, соответственно, а среди пациентов без нарушений углеводного обмена — в 67,7% ($p<0,0001$). Соответствие исходного уровня ЛНП целевому значению среди пациентов с впервые выявленным предиабетом наблюдалось в 8,3% случаев, с впервые выявленным СД2 — в 18,9%, с ранее установленным СД2 — в 13,0%, без нарушений углеводного обмена — в 16,5%. Менее половины пациентов (45,1%) с впервые выявленным СД2 имели уровень HbA_{1c}, соответствующий целевому, а в группе пациентов с ранее установленным СД2 — 64,9% ($p=0,001$). У 97,5% пациентов с впервые выявленным предиабетом исходные уровни АД и ЛНП не соответствовали целевым. У 95,5% пациентов с впервые выявленным СД2 и 97,3% больных с ранее установленным СД2 исходные уровни трех показателей (АД, ЛНП и HbA_{1c}) не соответствовали целевым значениям.

Заключение. Общая частота нарушений углеводного обмена среди пациентов с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями, госпитализированных в скоропомощной стационар, составила 55,9%. Пациенты с нарушениями углеводного обмена имеют неудовлетворительную степень контроля АД, ЛНП и HbA_{1c} на момент госпитализации.

Ключевые слова. *Впервые выявленный сахарный диабет 2-го типа, впервые выявленный предиабет, целевой уровень, АД, ЛНП, гликированный гемоглобин.*

Общеизвестны тесная связь между сахарным диабетом 2-го типа (СД2) и сердечно-сосудистыми заболеваниями [1], а также увеличивающаяся распространенность предиабета и СД2 во всем мире [2]. Тем не менее, актуальной проблемой является их своевременная диагностика — значительное количество случаев СД2 и предиабета остаются недиагностированными и не отражаются в диагнозе [3-5]. Отмечена высокая частота недиагностированных случаев СД2 и предиабета среди пациентов с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями [6-8]. Раннее выявление СД2 в группах высокого риска, к которым относятся пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями, приводит к улучшению прогноза [9]. В связи с этим ассоциации врачей-диабетологов рекомендуют проводить скрининг на СД2 и предиабет у пациентов с сердечно-

paper4_Layout 1 29.11.20 17:08 Page 32

сосудистыми заболеваниями, включая артериальную гипертонию (АГ) [10-12].

СД2 обусловливает наличие как минимум умеренного сердечно-сосудистого риска [11], а исходные значения маркеров, таких как артериальное давление (АД), липиды и HbA_{1c}, связанных с риском сердечно-сосудистых событий, как правило, выше у пациентов с СД2, в том числе с впервые выявленным [13]. Кроме того, отмечается низкая частота соответствия данных показателей целевым значениям [14], что также потенциально увеличивает сердечно-сосудистый риск в данной категории пациентов.

Однако данные литературы о частоте впервые выявленных нарушений углеводного обмена, а также соответствии исходных уровней АД, липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и HbA_{1c} целевым значениям в неоднородной популяции пациентов с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые поступают в скоропомощной стационар, ограничены.

Целью исследования была оценка частоты нарушений углеводного обмена и соответствия исходных значений АД, ЛНП и HbA_{1c} целевым по данным госпитального регистра пациентов с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Материал и методы

В одноцентровое проспективное наблюдательное исследование (регистр) включали пациентов в возрасте ≥40 лет с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе АГ. Критериями невключения были возраст <40 лет, отсутствие сердечно-сосудистого заболевания в анамнезе, СД 1-го типа и другие типы СД, кроме СД2.

Для диагностики нарушений углеводного обмена определяли HbA_{1c} и глюкозу плазмы натощак (ГПТ) и, при необходимости, проводили пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ). Диагностические критерии СД2 и предиабета основаны на рекомендациях Российской ассоциации эндокринологов и международных документах (табл. 1) [10-12].

Для постановки диагноза СД2 или предиабета требовалось не менее двух показателей HbA_{1c} и ГПТ в соответствующем диапазоне, взятых в разные дни. ПГТТ проводился в случае получения спорных результатов: 1) нормальный HbA_{1c} и ГПТ, соответствующая уровню при СД2 или предиабету; 2) HbA_{1c} ≥5,7% и уровень ГПТ, не соответствующий показателям HbA_{1c}, характеризующим нарушение углеводного обмена. Ранее диагностированный СД2 определяли как наличие его в анамнезе. Критерии предиабета приведены в табл. 1, дифференциальная диагностика предиабета на его подтипы не проводилась.

При поступлении изучали анамнез и доступную медицинскую документацию пациентов, включенных в регистр, проводили общеклиническое исследование и измерение систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД). В соответствии с медицинскими стандартами выполняли биохимический анализ крови с определением уровней ГПТ и ЛНП. Для определения HbA_{1c} использовали набор “A1CNow+” (POLYMER TECHNOLOGY SYSTEM, PTS, США). Лабораторные анализы были проведены в локальной лаборатории.

Целевые уровни АД определяли для лиц младше и старше 65 лет в соответствии с российскими клиническими рекомендациями [15]. Целевые уровни ЛНП были определены с учетом категории сердечно-сосудистого риска (низкий, умеренный, высокий и очень высокий) в соответствии с европейскими клиническими рекомендациями [16]. Целевые уровни HbA_{1c} определяли с учетом возраста и клинических характеристик пациентов в соответствии с российскими Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным СД [10].

После сбора и анализа данных были выделены следующие группы: 1) пациенты без нарушений углеводного обмена; 2) пациенты с впервые выявленным предиабетом; 3) пациенты с впервые выявленным СД2; 4) пациенты с ранее диагностированным СД2.

Статистический анализ. Статистический анализ базы данных проводили с использованием программного обеспечения Statistica для Windows (версия 8.0). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с использованием критериев Шапиро-Уилка или Колмогорова-Смирнова, а также показателей асимметрии и эксцесса. Для количественных признаков с нормальным распределением рассчитывали среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение среднего значения (SD), для количественных признаков с ненормальным распределением – медиану (Me) и интерквартильный размах (IQR). Качественные переменные описывали абсолютными (n) и относительными (%) значениями. При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывали t-критерий Стьюдента. При сравнении нескольких выборок количественных данных, имеющих распределение, отличное от нормального, использовали критерий Краскела-Уоллиса. Сравнение номинальных данных проводили при помощи критерия χ^2 Пирсона. В качестве поправки для множественной проверки гипотез использовали метод Холма. Уровень значимости принимали $p \leq 0,05$.

Результаты

Характеристика больных. В одноцентровое проспективное наблюдательное исследование (регистр) в период с 01.06.2018 по 01.03.2020 гг. были включены 773 пациента, преимущественно женщины (медиана возраста 69 лет; табл. 2). Подавляющее большинство включенных пациентов имели диагностированную АГ, а медиана количества сердечно-сосудистых заболеваний составила 1 (1; 2).

Частота нарушений углеводного обмена среди пациен-

ТАБЛИЦА 1. Диагностические критерии СД2 и предиабета (РАЭ, ADA, EASD/ESC)

	HbA_{1c}	ГПТ	Гликемия через 2 ч после нагрузки глюкозой	Случайное определение глюкозы
СД2	≥6,5%	≥7,0 ммоль/л	≥11,1 ммоль/л	Симптомы гипергликемии+ ≥11,1 ммоль/л
Предиабет (нарушение гликемии натощак или толерантности к глюкозе)	5,7-6,4%	5,6-6,9 ммоль/л	Не использовалось в исследовании	Не применимо
Нет нарушения углеводного обмена	<5,7%	<5,6 ммоль/л	<7,8 ммоль/л	Не применимо

Сокращения: ГПТ – глюкоза плазмы натощак; ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест; СД2 – сахарный диабет 2-го типа; HbA_{1c} – гликированный гемоглобин

paper4_Layout 1 29.11.20 17:08 Page 33

ТАБЛИЦА 2. Клинико-демографическая характеристика пациентов (n=773)

Показатели	Значения
Возраст, лет	69 (59; 79)
Мужчины, n (%)	369 (47,7)
Количество сердечно-сосудистых заболеваний на пациента	1 (1; 2)
Артериальная гипертония, n (%)	757 (97,9)
ИБС, n (%)	452 (58,5)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	230 (29,8)
Инсульт в анамнезе, n (%)	128 (16,6)
Заболевание периферических артерий, n (%)	52 (6,4)
Фибрилляция/трепетание предсердий, n (%)	271 (35,1)
Систолическое АД, мм рт. ст.	135 (122; 150)
Диастолическое АД, мм рт. ст.	78 (70; 86)
ЛНП, ммоль/л	2,73 (2,05; 3,52)
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	5,8 (5,2; 7,1)
HbA_{1c}, %	5,8 (5,2; 6,8)

Примечание: данные представлены в виде Me (IQR), если не указано иное

тов, включенных в регистр. СД2 в анамнезе имелся у 186 (24,1%) из 773 включенных в регистр пациентов, а предиабет – у 14 (1,8%). После проведенного скрининга впервые выявленный предиабет был диагностирован у 121 (15,7%) пациента, впервые выявленный СД2 – у 111 (14,4%), что привело к сокращению группы пациентов, у которых отсутствовали нарушения углеводного обмена, на 30%. Общая частота нарушений углеводного обмена среди пациентов с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями, госпитализированных в скоропомощной стационар, составила 55,9%.

Соответствие исходных значений АД, ЛНП и HbA_{1c} целевым. Медианы АД у пациентов с нарушениями углеводного обмена были статистически значимо выше, чем у больных без них, но аналогичной разницы между группами пациентов с различными нарушениями углеводного обмена обнаружено не было (табл. 3). Уровни ЛНП были выше рекомендованных для пациентов с очень высоким, высоким и умеренным сердечно-сосудистым риском, а статистически достоверных различий между 4 изучаемыми группами получено не было (табл. 3). Уровень HbA_{1c} у больных впервые выявленным СД2 был выше, чем у пациентов с ранее установленным диабетом (8,1% и 6,9%, соответственно, p=0,0009).

Анализ соответствия исходных значений АД, ЛНП и HbA_{1c} целевым продемонстрировал неудовлетворительную картину, преимущественно в группах пациентов с нарушениями углеводного обмена (табл. 4). Целевые значения АД на момент поступления в группах пациентов с впервые выявленным предиабетом, впервые выявленным СД2 и ранее установленным СД2 отмечены в 33,1%, 36,0% и 31,2% случаев, соответственно, а в группе пациентов без нарушений углеводного обмена – в 67,7% (p<0,0001). Частота исходного уровня ЛНП, соответствующего целевому, среди пациентов без нарушений углеводного обмена составила 16,5%, с впервые выявленным предиабетом – 8,3%, впервые выявленным СД2 – 18,9% и ранее установленным СД2 – 13,0%.

У 97,5% пациентов с впервые выявленным предиабетом исходные уровни АД и ЛНП не соответствовали целевым. В группе пациентов с впервые выявленным СД2 исходные уровни сразу трех показателей – АД, ЛНП и HbA_{1c}, не соответствовали целевым в 95,5% случаев, а в группе пациентов с ранее установленным СД2 – в 97,3% (табл. 4).

Менее половины пациентов (45,1%) с впервые выявленным СД2 на момент постановки диагноза имели значения HbA_{1c}, соответствующие целевому (табл. 4), при этом исходно доля пациентов с индивидуализированными целевыми значениями HbA_{1c} не различалась в зависимости от возраста и сопутствующих заболеваний (табл. 5). Частота соответствия исходного уровня HbA_{1c} целевому значению среди пациентов с впервые диагностированным СД2 была достоверно

ТАБЛИЦА 3. Медианы уровней АД, ЛНП и HbA_{1c} в зависимости от типа нарушения углеводного обмена (n=773)

	Без нарушений углеводного обмена (1)	Впервые выявленный предиабет (2)	Впервые выявленный СД2 (3)	Ранее установленный СД2 (4)
САД, мм рт. ст.	130 (122; 144)	140 (129; 148)*	140 (121; 150)*	140,5 (127; 150)**
ДАД, мм рт.ст.	76 (70; 80)	80 (74; 90)**	80 (70; 90)**	80 (71; 90)**
ЛНП, ммоль/л	2,82 (2,08; 3,63)	2,77 (2,18; 3,64)	2,72 (1,89; 3,34)	2,48 (1,96; 3,3)
HbA_{1c}, %	5,2 (4,9; 5,4)	5,8 (5,7; 6,1)	8,1 (6,7; 10,3)#	6,9 (6,2; 8,7)#

Примечание: САД: *p_{1-2}, p_{1-3}<0,05; **p_{1-4}<0,0001; ДАД: **p_{1-2}, p_{1-3}, p_{1-4}<0,001; HbA_{1c}: #p_{3-4}<0,0001. ДАД – диастолическое артериальное давление; ЛНП – липопротеины низкой плотности; САД – систолическое артериальное давление.

ТАБЛИЦА 4. Частота соответствия исходных уровней АД, ЛНП и HbA_{1c} целевым у пациентов, включенных в регистр (n=773)

	Без нарушений углеводного обмена (1)	Впервые выявленный предиабет (2)	Впервые выявленный СД2 (3)	Ранее установленный СД2 (4)
Целевое АД	231 (67,7)	40 (33,1)*	40 (36,0)*	58 (31,2)*
Целевой уровень ЛНП	52 (16,5)	9 (8,3)	20 (18,9)	24 (13,0)
Целевой HbA_{1c}	–	–	50 (45,1)**	120 (64,9)**
Целевой уровень одного показателя	231 (67,7)	44 (36,4)	43 (38,7)	95 (51,1)
Целевой уровень двух показателей	38 (11,1)	3 (2,5)	26 (23,4)	46 (24,7)
Целевой уровень трех показателей	–	–	5 (4,5)	5 (2,7)

Примечание: данные представлены в виде n (%). Целевое АД: *p_{1-2}, p_{1-3}, p_{1-4}<0,0001; Целевой HbA_{1c}: **p_{3-4}=0,001; целевой уровень одного, двух и трех показателей: при сравнении групп пациентов без и с нарушениями углеводного обмена, а также групп пациентов с нарушениями углеводного обмена p<0,0001, за исключением p_{3-4}=0,077

paper4_Layout 1 29.11.20 17:08 Page 34

ТАБЛИЦА 5. Частота соответствия исходных уровней HbA_{1c} целевым у пациентов с впервые выявленным СД2 (n=111)

	Все пациенты	Средний возраст (HbA_{1c})			Пожилой возраст (HbA_{1c})				p
		Все	7,0%	7,5%	Все	7,5%	8,0%	8,5%	
Количество (%) пациентов с исходным уровнем	50 (45,1)	11 (28,2)	1 (5,6)	10 (50,0)	14 (45,2)	2 (28,6)	12 (50,0)	0 (0)	0,22*

Примечание: *при сравнении критерием хи-квадрат пациентов среднего и пожилого возраста по доле пациентов, имеющих исходный целевой уровень

ниже, чем среди пациентов с ранее диагностированным СД2 (p=0,001).

Обсуждение

По нашим данным, общая частота нарушений углеводного обмена среди пациентов с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями составила 55,9%. Частота впервые выявленного СД2 среди всех обследованных госпитализированных пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями была несколько выше, чем в исследовании М.В. Шестаковой и соавт. [17] среди амбулаторных пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (14,4% и 10,9%, соответственно), а частота предиабета – более чем в два раза ниже (15,7% и 36,4%, соответственно). Эти результаты можно объяснить включением в наше исследование пациентов, госпитализированных в скоропомощной стационар. Вместе с тем в доступной литературе мы не нашли аналогичных нашему исследований среди госпитализированных пациентов.

В нашем исследовании медианы систолического и диастолического АД у пациентов с нарушениями углеводного обмена были статистически значимо выше, чем у пациентов без нарушений углеводного обмена, и соответствовали АГ 1-й степени. Разницы АД между группами пациентов с различными нарушениями углеводного обмена обнаружено не было, а целевое АД было зарегистрировано только у трети пациентов вне зависимости от вида нарушений углеводного обмена. Для сравнения, в исследовании у 5770 пациентов с впервые выявленным СД2 также был отмечен недостаточный контроль АД – среди 2152 пациентов с АГ целевого значения АД достигли только 51,4% [13].

При анализе соответствия исходного уровня ЛНП целевым значениям мы показали неудовлетворительный контроль содержания липидов во всех изучаемых группах. Частота адекватного контроля уровней ЛНП была самой низкой у пациентов с впервые выявленным предиабетом. В ряде зарубежных исследований также отмечено, что пациенты с СД2, в том числе с впервые выявленным, имеют уровни ЛНП выше целевых. X. Cai и соавт. показали, что среди пациентов с впервые диагностированным СД2 целевой уровень ЛНП был выявлен в 37,6% случаев [13].

Проблемой остается и гликемический контроль у пациентов с впервые выявленным СД2. В российском исследовании NATION средний уровень HbA_{1c} у пациентов с впервые выявленным СД2 был выше, чем у больных ранее установленным СД 2 (7,9% и 7,4%, соответственно; p<0,001), и исходно превышал целевое значение [3]. В упомянутом исследовании X. Cai и соавт. среди 5770 пациентов с впервые диагностированным СД2 среднее содержание HbA_{1c} на момент постановки диагноза составляло 8,4±2,5%; при этом уровень HbA_{1c} был ниже 7,0% у 36,8% пациентов [13]. По нашим данным, исходный уровень HbA_{1c} превышает целевое значение у 55% пациентов с впервые выявленным СД2.

В мета-анализе (n=369251) была показана низкая частота достижения целевых уровней HbA_{1c}, липидов и АД среди пациентов с СД2. Только 42,8% пациентов (95% доверительный интервал 38,1-47,5) имели целевые показатели гликемии, 49,2% (39,0-59,4) – ЛНП и лишь 29,0% (22,9-35,9) – АД. При этом, в период между 2006 и 2017 гг. улучшения частоты достижения целевых показателей HbA_{1c}, липидов и АД не обнаружено [14]. По нашим данным, во всех изученных группах отмечается низкая частота соответствия сразу нескольких показателей целевым.

Заключение

Общая частота нарушений углеводного обмена среди пациентов с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями, госпитализированных в скоропомощной стационар, составила 55,9%. В результате скрининга доля пациентов без нарушений углеводного обмена сократилась на 30% за счет впервые диагностированного предиабета и СД2. Пациенты с нарушениями углеводного обмена имеют неудовлетворительную степень контроля АД, ЛНП и HbA_{1c} на момент госпитализации, при этом наименьший контроль наблюдается в группе пациентов с впервые выявленным предиабетом. Достаточно высокая частота нарушений углеводного обмена, в том числе предиабета и впервые выявленного СД2, среди госпитализированных пациентов в сочетании с вопросами контроля АД, липидов и гликемии обнажают нерешенную проблему клинической практики. С учетом доступных в настоящее время возможностей фармакотерапии, в том числе новых сахароснижающих препаратов, а также индивидуализированных алгоритмов лечения, пациенты с нарушениями углеводного обмена нуждаются в улучшении управления факторами, увеличивающими сердечно-сосудистый риск.

Конфликт интересов: нет.

1. Leon BM, Maddox TM. Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. World J Diabetes 2015;6(13):1246-58.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas (9th ed). Brussels, 2019. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133351_IDFATLAS9e-final-web.pdf.

paper4_Layout 1 29.11.20 17:08 Page 35

3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет 2016;19(2):104-11. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). Diabetes Mellitus 2016;19(2):104-11 (In Russ.)].
4. Balakrishnan R, Berger JS, Tully L, et al. Prevalence of unrecognized diabetes, prediabetes and metabolic syndrome in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. Diabetes Metab Res Rev 2015;31(6):603-9.
5. Hostalek U. Global epidemiology of prediabetes - present and future perspectives. Clin Diabetes Endocrinol 2019;5:5.
6. Gyberg V, De Bacquer D, Kotseva K et al. Screening for dysglycaemia in patients with coronary artery disease as reflected by fasting glucose, oral glucose tolerance test, and HbA1c: a report from EUROASPIRE IV — a survey from the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2015;36(19):1171-7.
7. Безденежных Н.А., Сумин А.Н., Барбараш О.Л. Пациент с сахарным диабетом и реваскуляризация миокарда с позиций доказательной медицины: взгляд кардиолога. Часть 1. Российский кардиологический журнал 2017;22(4):105-13 [Bezdenezhnykh NA, Sumin AN, Barbarash OL. Patients with diabetes and myocardial revascularization from eivdence-based medicine position: cardiologists's opinion. Russian Journal of Cardiology 2017;4:105-13 (In Russ.)].
8. Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 2018;20(5):853-72.
9. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. Cardiovasc Diabetol 2018;17(1):83.
10. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й выпуск. Сахарный диабет 2019;22(1S1):1-144 [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYu (eds). Standards of specialized diabetes care. 9th ed. Diabetes Mellitus 2019;22(1S1):1-144 (In Russ.)].
11. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the task force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of cardiology (ESC) and the European association for the study of diabetes (EASD). Eur Heart J 2020;41(2):255-323.
12. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Diabetes Care 2020;43(Suppl 1):S14-31.
13. Cai X, Hu D, Pan C, et al. The risk factors of glycemic control, blood pressure control, lipid control in Chinese patients with newly diagnosed type 2 diabetes. A nationwide prospective cohort study. Sci Rep 2019;9(1):7709.
14. Khunti K, Ceriello A, Cos X, De Block C. Achievement of guideline targets for blood pressure, lipid, and glycaemic control in type 2 diabetes: A meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract 2018;137:137-48.
15. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал 2020;25(3):3786 [Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology 2020;25(3):3786 (In Russ.)].
16. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J. 2020;41(1):111-88.
17. Шестакова М.В., Чазова И.Е., Шестакова Е.А. Российское многоцентровое скрининговое исследование по выявлению недиагностированного сахарного диабета 2 типа у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Сахарный диабет 2016;19(1):24-9 [Shestakova MV, Chazova IE, Shestakova EA. Russian multicentre type 2 diabetes screening program in patients with cardiovascular disease. Diabetes Mellitus 2016;19(1):24-9 (In Russ.)].

Newly diagnosed type 2 diabetes and prediabetes in hospitalized patients with cardiovascular diseases: prevalence and conformity of baseline blood pressure, lipids and HbA_{1c} to target levels

V.V. Medovchshikov[1], N.B. Yeshniyazov[1], E.R. Khasanova[1], M.V. Vatsik[1,2], Y.S. Tukhsanboev[1], L.A. Babaeva[1,2], Zh.D. Kobalava[1,2]

[1]Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University),
[2]Vinogradov City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Aim. To estimate the prevalence of carbohydrate metabolism disorders and the conformity of baseline blood pressure (BP), low-density lipoproteins (LDL), and HbA_{1c} to the target levels in patients with established cardiovascular diseases.

Material and methods. 773 hospitalized patients with established cardiovascular diseases were enrolled in the single-center prospective observational study (registry). All of them were screened for carbohydrate metabolism disorders using HbA_{1c}, fasting plasma glucose and, if necessary, an oral glucose tolerance test. Target BP, LDL, and HbA_{1c} levels were defined by the Russian and international guidelines.

Results. 186 patients (24.1%) patients had established type 2 diabetes mellitus (T2DM), and 14 patients (1.8%) had previously diagnosed prediabetes. After screening, newly diagnosed prediabetes was detected in 121 patients (15.7%), and newly diagnosed T2DM was found in 111 patients (14.4%). Baseline BP was at target levels in 33.1% of patients with newly diagnosed prediabetes, 36.0% of patients with newly diagnosed T2DM, and 31.2% of patients with established T2DM versus 67.7% of patients without carbohydrate metabolism disorders ($p<0.0001$). Baseline LDL was at target levels in 16.5% of patients without carbohydrate metabolism disorders, 8.3% of patients with newly diagnosed prediabetes, 18.9% of patients with newly diagnosed T2DM, and 13.0% of patients with established T2DM. Less than half of patients (45.1%) with newly diagnosed T2DM had target HbA_{1c} levels, whereas glycemic control was adequate in 64.9% of patients with previously established T2DM ($p=0.001$). In 97.5% of patients with newly diagnosed prediabetes, baseline BP, and LDL levels did not conform to the targets. In 95.5% and 97.3% of patients with newly diagnosed or established T2DM, respectively, baseline BP, LDL, and HbA_{1c} did not conform to the targets.

Conclusion. The overall incidence of carbohydrate metabolism disorders among patients with established cardiovascular diseases admitted to an emergency hospital was 55.9%. Patients with carbohydrate metabolism disorders had an unsatisfactory control of BP, LDL, and HbA_{1c} at the time of hospitalization.

Keywords. *Newly diagnosed type 2 diabetes mellitus, newly diagnosed prediabetes, target level, blood pressure, LDL, glycated hemoglobin.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: V.V. Medovchshikov. Vinogradov City Clinical Hospital. Vavilova, 61, Moscow 117292, Russia. vadimedov@gmail.com.

To cite: Medovchshikov VV, Yeshniyazov NB, Khasanova ER, et al. Newly diagnosed type 2 diabetes and prediabetes in hospitalized patients with cardiovascular diseases: prevalence and conformity of baseline blood pressure, lipids and HbA_{1c} to target levels. Klini ches kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(4):31-5 (In Russ.)]. DOI 10.32756/ 0869-5490-2020-4-31-35.

Терминальная хроническая почечная недостаточность у пациентов с болезнью Фабри

Е.А. Тао[1], А.С. Моисеев[1,2], Н.М. Буланов[1], А.М. Кучиева[1], Е.А. Мершина[2], Е.П. Павликова[2], С.В. Моисеев[1,2]

[1]Клиника им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, [2]Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва

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

Для цитирования: Тао Е.А., Моисеев А.С., Буланов Н.М. и др. Терминальная хроническая почечная недостаточность у пациентов с болезнью Фабри. Клин фармакол тер 2020; 29(4):36-43 [Tao E, Moiseev A, Bulanov N, et al. End-stage renal disease in patients with Fabry disease. Klini ches - kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(4):36-43 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2020-4-36-43.

Цель. Сравнение клинических проявлений и исходов болезни Фабри (БФ) у пациентов, получающих и не получающих почечную заместительную терапию, и определение факторов, ассоциирующихся с развитием терминальной хронической болезни почек.

Материал и методы. В ретроспективное исследование включали взрослых пациентов (старше 18 лет) с определенным диагнозом БФ, подтвержденным при молекулярно-генетическом исследовании. У пациентов, получавших и не получавших почечную заместительную терапию, сравнивали частоту ранних симптомов БФ, поражения сердца и головного мозга, типы мутаций гена *GLA*, содержание глоботриаозилсфингозина (LysoGL3) в высушенных каплях крови и клинические исходы, включая смерть от любых причин, сердечно-сосудистые события (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, клинически значимые аритмии) и цереброваскулярные осложнения (инсульт). Клинически значимыми считали фибрилляцию предсердий и желудочковую тахикардию, в том числе требовавшие инвазивного вмешательства.

Результаты. В исследование были включены 132 взрослых (медиана возраста 38 лет) пациента с БФ, в том числе 87 мужчин, преимущественно с классическим вариантом заболевания. Терминальная хроническая почечная недостаточность (ХПН) была диагностирована у 43 (32,6%) из 132 больных, в том числе у 41 (47,1%) из 87 мужчин и 2 (4,4%) из 45 женщин. Четырем из 43 больных была выполнена трансплантация почки, а остальные 39 пациентов получали лечение программным гемодиализом. У 36 (83,7%) пациентов болезнь Фабри диагностировали после начала лечения программным гемодиализом при скрининге в диализных отделениях. Частота классических проявлений БФ (нейропатической боли, ангиокератом, снижения потоотделения и вихревидной кератопатии), типы мутаций гена *GLA* и содержание LysoGL3 не отличались между группами мужчин, страдавших и не страдавших терминальной ХПН. Умерли 12 (9,1%) из 132 пациентов с БФ, в том числе 11 (25,6%) из 43 больных, получавших почечную заместительную терапию, и только 1 (1,1%) из 89 пациентов без терминальной ХПН. Шанс развития летального исхода с поправкой на возраст у мужчин с терминальной ХПН был значительно, выше, чем у мужчин, не нуждавшихся в почечной заместительной терапии (ОШ 16,930; 95% ДИ 2,002-143,155; p=0,009), в то время как риск развития нефатальных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений не отличался между двумя группами.

Заключение. Терминальная ХПН достоверно чаще встречалась у мужчин с БФ и ассоциировалась со значительным увеличением смертности больных. Клинические проявления БФ, типы мутаций и/или содержание LysoGL3 не были ассоциированы с развитием тяжелого поражения почек.

Ключевые слова. *Болезнь Фабри, терминальная хроническая почечная недостаточность, исходы, LysoGL3.*

Болезнь Фабри (БФ) – это редкое (орфанное) наследственное заболевание, сцепленное с Х-хромосомой, которое характеризуется снижением активности лизосомного фермента α-галактозидазы А и накоплением гликофосфолипидов в различных органах и тканях, прежде всего почках, сердце, центральной и периферической нервной системе [1]. К наиболее грозным осложнениям БФ относятся сердечно-сосудистые исходы, инсульт и терминальная хроническая почечная недостаточность (ХПН), которые обычно развиваются в возрасте 30-50 лет и приводят к инвалидизации или смерти. Для профилактики прогрессирующего поражения внутренних органов при БФ применяют рекомбинантные препараты α-галактозидазы А – агалсидазу альфа 0,2 мг/кг или агалсидазу бета 1 мг/кг, которые вводят внутривенно каждые 2 недели. Важное значение для улуч-

paper4_Layout 1 29.11.20 17:08 Page 37

шения результатов лечения имеет своевременная диагностика БФ, которая позволяет начать ферментозаместительную терапию (ФЗТ) до развития необратимых изменений во внутренних органах.

Поражение почек при БФ проявляется протеинурией, обычно не более 1-2 г/сут, и/или прогрессирующим снижением функции почек. Протеинурия при БФ появляется после 20 лет (в детском и подростковом возрасте может определяться альбуминурия) и редко достигает нефротического уровня. Иногда протеинурия отсутствует, а единственным признаком поражения почек является постепенное снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Например, в исследовании у 1262 взрослых пациентов с БФ протеинурия не определялась у 11% мужчин и 28% женщин с хронической болезнью почек (ХБП) 3-5 стадии [2]. Изменения мочевого осадка, типичные для хронического гломерулонефрита, обычно отсутствуют, хотя может наблюдаться микрогематурия, связанная с длительным лечением анальгетиками, которые многие пациенты принимают на протяжении многих лет для уменьшения нейропатической боли. Нефропатия Фабри в конечном итоге приводит к развитию терминальной ХПН. По данным Fabry Registry, среди 2712 пациентов с БФ в почечной заместительной терапии нуждались 213 больных (медиана возраста 38 лет), в том числе 14% из 1359 мужчин и 2% из 1353 женщин [3]. Как у мужчин, так и у женщин развитие терминальной стадии ХБП ассоциировалось с увеличением частоты сердечно-сосудистых осложнений и инсульта.

Целью исследования было сравнение клинических проявлений и исходов БФ у пациентов, получающих и не получающих почечную заместительную терапию, и определение факторов, ассоциирующихся с развитием терминальной ХБП.

Материал и методы

В ретроспективное исследование включали взрослых пациентов (старше 18 лет) с БФ, обследованных в клинике им. Е.М. Тареева. Диагноз болезни Фабри устанавливали на основании наличия мутации гена *GLA* (у мужчин и женщин) и снижения активности α-галактозидазы А в высушенных каплях крови (у мужчин) при наличии одного из следующих признаков: типичное проявление болезни Фабри (нейропатическая боль, ангиокератомы, вихревидная кератопатия), повышение концентрации LysoGL3 в высушенных каплях крови и/или наличие у родственника определенного диагноза болезни Фабри и такой же мутации гена *GLA* [4]. Нейропатическая боль (акропарестезии) при БФ обычно начинается в детском или подростковом возрасте и характеризуется эпизодами жгучей боли в кистях и стопах различной интенсивности, возникающей в жаркую погоду или при быстрой смене температуры окружающей среды, при физической нагрузке и/или повышении температуры тела. Ангиокератомы представляют собой скопления мелких темно-красных мягких узелков на передней брюшной стенке, в частности внутри или вокруг пупка, в паховой области, на ягодицах, верхних конечностях, губах. Высыпания могут быть как распространенными, так и единичными, например, внутри пупка, на слизистой оболочке полости рта или половых губах. Наличие вихревидной кератопатии оценивал офтальмолог путем осмотра с помощью щелевой лампы. При отсутствии у пациента критериев определенного диагноза болезни Фабри и наличии ХБП для подтверждения диагноза проводили исследование биоптата почки с применением электронной микроскопии.

Молекулярно-генетическое исследование проводилось в лабораториях Медико-генетического научного центра имени академика Н.П. Бочкова и/или Национального медицинского исследовательского Центра Здоровья Детей. Активность α-галактозидазы А и LysoGL3 измеряли в высушенных пятнах крови с помощью валидированной жидкостной хроматографии – тандемной масс-спектрометрии. Исследования проводились в лабораториях Centogene AG (Росток, Германия), ARCHIMED Life Science GmbH (Вена, Австрия), Медико-генетического научного центра имени академика Н.П. Бочкова и/или Национального медицинского исследовательского Центра Здоровья Детей.

Магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца выполняли на магнитно-резонансных томографах с напряженностью поля 1,5 Тл Магнетом Аванто (Siemens Healthcare, Germany) и Оптима 450 (GE Healthcare, USA) с использованием поверхностных радиочастотных катушек (16-канальных) и синхронизацией с ЭКГ. Для определения отсроченного контрастирования миокарда использовали гадолиний-содержащий контрастный препарат, который вводили внутривенно болюсно в дозе 0,15 ммоль/кг. Критерием гипертрофии миокарда было увеличение толщины стенки и/или межжелудочковой перегородки ≥12 мм. При диагностике гипертрофии левого желудочка учитывали также индекс массы миокарда (верхняя граница нормы 85 г/м^2 у мужчин и 81 г/м^2 у женщин) [5].

Терминальную почечную недостаточность диагностировали в соответствии с рекомендациями KDIGO 2012 года и Научного общества нефрологов России 2016 года [6,7]. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле CKD-EPI. Оценивали следующие клинические исходы: смерть от любых причин, сердечно-сосудистые события (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, клинически значимые аритмии) и цереброваскулярные осложнения (инсульт). Клинически значимыми считали фибрилляцию предсердий и желудочковую тахикардию, в том числе требовавшие вмешательства, такого как абляция или имплантация водителя ритма или кардиовертера-дефибриллятора. Желудочковую экстрасистолию не относили к клиническим исходам.

Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 22. Нормальность распределения определяли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Данные для количественных показателей с распределением, отличавшимся от нормального, приведены в виде медианы и межквартильного размаха. Данные для качественных переменных представлены в виде абсолютных частот и доли в процентах. Медианы количественных показателей сравнивали с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение групп по качественным признакам проводилось с помощью точного критерия Фишера. Анализ выживаемости проводили с использованием метода Каплана-Майера, расчет отношения шансов (ОШ) – с помощью логистической регрессионной модели. Различия считали достоверными при величине $p<0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика больных. За период с 2010 по 2020 год в Клинике им. Е.М. Тареева были обследованы 132 взрослых (медиана возраста 38 лет) пациента с БФ, в том числе 87 мужчин. У большинства пациентов наблюдался классический вариант БФ, характеризовав-

paper4_Layout 1 29.11.20 17:08 Page 38

шийся появлением первых типичных симптомов, таких как нейропатическая боль или ангиокератомы, в детском возрасте. У всех пациентов при молекулярно-генетическом исследовании была выявлена патогенная мутация гена *GLA*. Частота нейропатической боли, желудочно-кишечных нарушений и вихревидной кератопатии достоверно не отличалась у мужчин и женщин, в то время как ангиокератомы и сниженное потоотделение значительно чаще встречались у мужчин. Поражение внутренних органов, в том числе почек (протеинурия и/или снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2), сердца (гипертрофия миокарда) и головного мозга (инсульт/транзиторная ишемическая атака – ТИА), также чаще отмечались у мужчин, хотя разница частоты инсульта/ТИА между мужчинами и женщинами не достигла статистической значимости (табл. 1).

Терминальная хроническая почечная недостаточность. Терминальная ХПН была диагностирована у 43 (32,6%) из 132 больных, в том числе у 41 (47,1%) из 87 мужчин и 2 (4,4%) из 45 женщин. Медиана возраста начала почечной заместительной терапии составила 39 (34; 47) лет. Четырем из 43 больных была выполнена трансплантация почки, а остальные 39 пациентов получали лечение программным гемодиализом. У 36 (83,7%) пациентов БФ диагностировали после начала лечения программным гемодиализом, у 3 (7,0%) – в результате семейного скрининга, у 4 (9,3%) – диагноз был заподозрен на основании клинических проявлений. У 6 пациентов до развития терминальной ХПН была выполнена биопсия почки. У 2 из них был установлен диагноз БФ, подтвержденный при электронной микроскопии, в то время как в остальных случаях нефробиопсия оказалась неинформативной.

У 38 (88,4%) из 43 пациентов почечный исход наступил раньше других тяжелых органных проявлений, таких как инсульт или клинически значимое нарушение ритма сердца. У остальных 5 (11,6%) из 43 пациентов первым зарегистрированным исходом был инсульт. Умерли 12 (9,1%) из 132 пациентов с БФ, в том числе 11 (25,6%) из 43 больных, получавших почечную заместительную терапию, и только 1 (1,1%) из 89 пациентов без терминальной ХПН. Все умершие больные были мужчинами, а 11 (91,7%) из 12 пациентов получали почечную заместительную терапию.

Сравнение пациентов с терминальной ХПН и без терминальной ХПН. Подавляющие большинство (95,3%) пациентов с терминальной ХПН были мужчинами, поэтому сравнительный анализ проводился только среди пациентов мужского пола (табл. 2). Пациенты с терминальной ХПН были значительно старше больных без терминальной ХПН (медианы возраста 44 и 35 лет, соответственно; p<0,001). В обеих группах у большинства больных наблюдался классический фенотип БФ, а частота ранних симптомов заболевания, за исключением сниженного потоотделения, достоверно не отличалась между ними. Доля больных, получавших ферментозаместительную терапию (ФЗТ) на момент обследования, среди пациентов с терминальной ХПН была примерно в два раза ниже, чем среди пациентов без терминальной ХПН, однако разница не достигла статистической значимости. По данным МРТ сердца с контрастированием гадолинием, у мужчин с терминальной ХПН гипертрофия и фиброз миокарда встречались значительно чаще, чем у больных, не нуждавшихся в почечной заместительной терапии, а медиана индекса массы миокарда левого желудочка была в два раза

ТАБЛИЦА 1. Клинико-демографическая характеристика всех пациентов с БФ

Показатели	Все (n=132)	Мужчины (n=87)	Женщины (n=45)	p
Возраст, лет	38 (30;49)	37 (30;48)	38 (29; 54)	0,277
Классический фенотип, n (%)	117 (88,6)	77 (88,5)	40 (88,9)	1,000
Ранние симптомы, n (%)				
Нейропатическая боль	97 (73,5)	67 (77,0)	30 (66,7)	0,218
Ангиокератомы	54 (40,9)	47 (54,0)	7 (15,6)	<0,0001
Гипо-/ангидроз	73 (55,3)	58 (66,7)	15 (33,3)	<0,0001
Желудочно-кишечные нарушения	29 (22,0)	23 (26,4)	6 (13,3)	0,120
Поражение органа зрения, n (%)				
Вихревидная кератопатия	66/108 (61,1)	36/65 (55,4)	30/43 (69,8)	0,160
Катаракта Фабри	15/108 (13,9)	14/65 (21,5)	1/43 (2,3)	0,004
Поражение почек, n (%)				
Протеинурия >0,3 г/л	24/98 (24,5)	18/54 (33,3)	6/44 (13,6)	0,033
СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2	53 (40,2)	45 (51,7)	8 (18,2)	<0,0001
Терминальная ХПН	43 (32,6)	41 (47,1)	2 (4,4)	<0,0001
Поражение сердца, n (%)				
Гипертрофия миокарда*	82/128 (64,1)	62/84 (73,8)	20/44 (45,5)	0,002
Очаги фиброза по МРТ	23/102 (22,5)	16/62 (25,8)	7/40 (17,5)	0,467
Клинически значимые аритмии	16 (12,1)	11 (12,6)	5 (11,1)	1,000
Поражение ЦНС, n (%)				
Очаговые изменения по МРТ	68/121 (56,2)	48/78 (61,5)	20/43 (46,5)	0,128
Инсульт/ТИА	24 (18,2)	20 (23,0)	4 (8,9)	0,057
Нейросенсорная тугоухость	22 (16,7)	17 (19,5)	5 (11,1)	0,324
Артралгии, n (%)	10 (7,6)	8 (9,2)	2 (4,4)	0,493
Эпизоды лихорадки, n (%)	12 (9,1)	12 (13,8)	0	0,008
Повышение в крови острофазовых показателей, n (%)	12 (9,1)	10 (11,5)	2 (4,4)	0,220

Примечание: *по данным эхокардиографии и/или МРТ сердца. ТИА - транзиторная ишемическая атака

paper4_Layout 1 29.11.20 17:08 Page 39

ТАБЛИЦА 2. Сравнение групп мужчин с терминальной ХПН и без терминальной ХПН

Показатели	Терминальная ХПН (n=41)	Без терминальной ХПН (n=46)	p
Возраст, лет	43 (35; 50)	33 (23; 43)	0,001
ФЗТ на момент обследования, n (%)	4 (9,8)	10 (21,7)	0,154
Уровень LysoGL3, нг/мл	81,2 (52,8;111,3)	83,9 (26,9;113,5)	0,712
Классический фенотип, n (%)	38 (92,7)	39 (84,8)	0,323
Ранние симптомы, n (%)			
Нейропатическая боль	32 (78,0)	35 (76,1)	1,000
Ангиокератомы	18 (43,9)	29 (63,0)	0,074
Гипо-/ангидроз	33 (80,5)	25 (54,3)	0,012
Поражение органа зрения, n (%)			
Вихревидная кератопатия	12/27 (44,4)	24/38 (63,2)	0,135
Катаракта Фабри	7/27 (25,9)	7/38 (18,4)	0,547
Поражение сердца и ЦНС, n (%)			
Гипертрофия миокарда	29/35 (82,9)	19/43 (44,2)	<0,001
Очаги на МРТ головного мозга	37/39 (94,9)	25 (55,6)	<0,001
Типы мутаций гена *GLA*, n (%)			
Миссенс	28 (68,3)	32 (69,6)	0,898
Нонсенс	9 (22,0)	4 (8,7)	0,131
Дупликации	0	1 (2,2)	1,000
Делеции	4 (9,8)	9 (19,6)	0,240
Сердечно-сосудистые исходы, n (%)	6 (14,6)	6 (13,0)	1,000
Радиочастотная абляция	1 (2,4)	1 (2,2)	1,000
Искусственный водитель ритма	1 (2,4)	1 (2,2)	1,000
Миоэктомия	0	1 (2,2)	1,000
Цереброваскулярные исходы, n (%)	11 (26,8)	9 (19,6)	0,454
Транзиторная ишемическая атака	4 (9,8)	3 (6,5)	0,696
Инсульт	11 (26,8)	9 (19,6)	0,454
Повторный инсульт	3 (7,3)	2 (4,3)	0,663
Смерть от любых причин, n (%)	12 (29,3)	1 (2,2)	<0,0001

выше, чем в группе сравнения (табл. 3). В обеих группах примерно у 2/3 больных были выявлены миссенс мутации гена *GLA*. Разницы частоты мутаций других типов между двумя группами выявлено не было. Уровень LysoGL3 также был сопоставимым у пациентов, получавших и не получавших почечную заместительную терапию.

В логистическом регрессионном анализе шанс развития летального исхода был значительно выше у мужчин с терминальной ХПН (ОШ 18,621; 95% ДИ 2,297-150,954; p=0,006), в том числе после коррекции исходной модели по возрасту (ОШ 16,930; 95% ДИ 2,002-143,155; p=0,009). При оценке методом Каплана-Майера срок до развития летального исхода был достоверно ниже в группе пациентов с терминальной ХПН (рис. 1). Ожидаемый возраст наступления летального исхода в группе пациентов с терминальной ХПН составил 52,3 (49,1; 55,4) года, а у единственного умершего пациента из группы без терминальной ХПН летальный исход был зарегистрирован в возрасте 60 лет. Срок до развития сердечно-сосудистых исходов или инсульта не различался в группах пациентов, страдавших и не страдавших терминальной ХПН (рис. 2). Ожидаемый возраст развития осложнений в двух группах составил 46,6 (43,6; 49,7) и 48,0 (44,0; 52,1) лет, соответственно.

Обсуждение

В нашем исследовании терминальная ХПН была выявлена у 32,6% из 132 пациентов с БФ, в том числе у 47,1% мужчин и 4,4% женщин. Терминальная ХПН является неизбежным исходом прогрессирующего поражения почек, которое наблюдается у большинства пациентов с БФ. Тем не менее, высокая частота терминальной ХПН у обследованных нами больных частично объяснялась тем, что у 83,7% из 43 пациентов диагноз БФ был установлен в процессе скрининга, проводившегося в российских диализных отделениях [8]. Несмотря на высокие затраты, скрининг в группах риска, в частности среди больных с терминальной ХПН, является общепринятым подходом к диагностике БФ. К настоящему времени в разных странах, включая Россию, проведено 67 скрининговых исследований, целью которых было выявление больных с БФ среди пациентов диализных отделений (n=51363), реципиентов почечного трансплантата (n=3074), больных с гипертрофией левого желудочка неясного генеза (n=5491) или инсультом, развившимся в молодом возрасте (n=5978) [9]. Средняя частота патогенных мутаций гена *GLA*, вызывающих БФ, варьировалась от 0,13-0,14% среди больных с инсультом в анамнезе до 0,90-0,94% среди пациентов с гипертрофией левого желудочка неясного происхождения. В российской программе у 5572 пациентов, находящихся на лечении программным гемодиализом, частота БФ составила 0,64% среди мужчин и 0,06% среди женщин, однако она была существенно выше в возрастной группе 40-49 лет [8].

ТАБЛИЦА 3. Сравнение результатов МРТ сердца у пациентов с терминальной ХПН и без терминальной ХПН

Показатели	Терминальная ХПН (n=22)	Без терминальной ХПН (n=37)	p
Возраст, лет	39,0 (32,0;49,0)	30,0 (21,0;38,0)	0,003
Гипертрофия миокарда, n (%)	21 (95,5)	14 (37,8)	<0,001
Очаги фиброза, n (%)	8 (36,4)	6 (16,2)	0,076
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м^2	136,5 (107,0;190,0)	67,0 (60,0;83,0)	<0,001
Толщина стенки левого желудочка, мм	11,5 (10,0;14,0)	8,0 (7,0;10,0)	<0,001
Толщина межжелудочковой перегородки, мм	15,5 (13,0;18,0)	10,5 (9,0;13,5)	<0,001
Конечный диастолический размер левого желудочка, см	5,6 (5,0;5,8)	5,2 (4,9;5,5)	0,049
Конечный систолический размер левого желудочка, см	3,4 (3,2;3,8)	3,4 (3,2;3,7)	0,764
Фракция выброса левого желудочка, %	67 (61,0;70,0)	64 (57,5;70,5)	0,510
Конечный систолический размер правого желудочка, см	3,2 (2,8;3,5)	3,3 (3,0;3,7)	0,467
Конечный диастолический размер правого желудочка, см	4,2 (3,9;5,0)	4,1 (3,6;4,6)	0,482
Левое предсердие, см	4,0 (3,9;4,7)	3,5 (3,1;4,0)	<0,001

paper4_Layout 1 29.11.20 17:08 Page 40

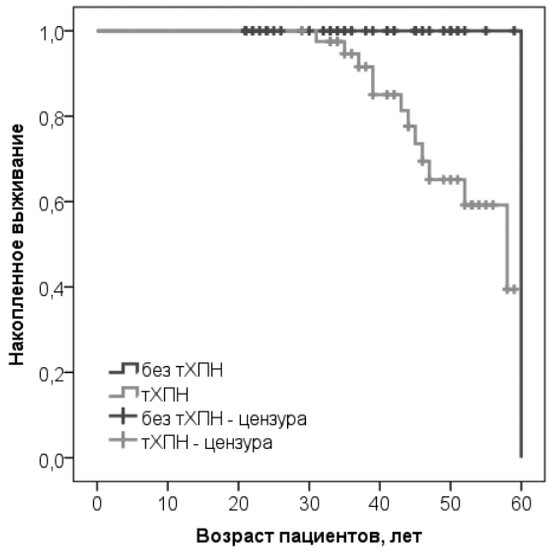

Рис. 1. Возраст развития летального исхода у пациентов с терминальной ХПН и без терминальной ХПН; Log Rank (Mantel-Cox) χ^2=8,059, df=1, p=0,005.

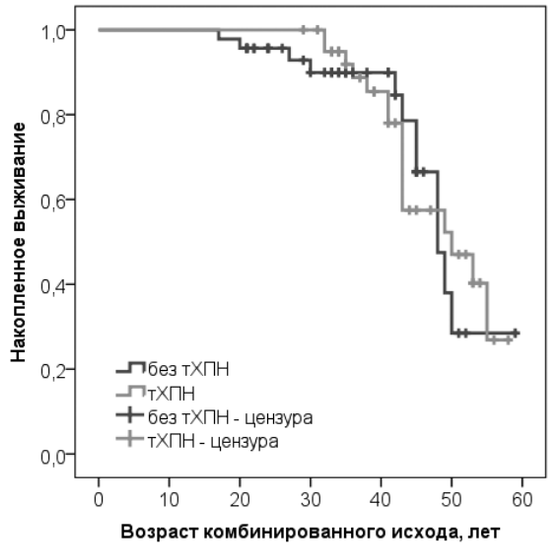

Рис. 2. Возраст развития комбинированного исхода (инсульт/ТИА, кардиальные события) у пациентов с терминальной ХПН и без терминальной ХПН; Log Rank (Mantel-Cox) χ^2=0,066, df=1, p=0,798.

Наше исследование показало низкую информированность нефрологов о БФ. У 83,7% из 43 пациентов с терминальной ТПН диагноз БФ был установлен в возрасте от 28 до 62 лет уже после начала почечной заместительной терапии во время скрининга, проводившегося в российских диализных отделениях. Только у 9,3% больных диагноз БФ был заподозрен врачами на основании типичных клинических проявлений или результатов нефробиопсии до развития терминального поражения почек и подтвержден при молекулярно-генетическом исследовании. При этом у большинства пациентов с БФ и терминальной ХПН, выявленных во время скрининга, с детского или подросткового возраста отмечались ранние симптомы заболевания, такие как нейропатическая боль, ангиокератомы и/или снижение потоотделения, которые позволяли предположить правильный диагноз. Кроме того, пациентам с нефропатией неясного генеза, проявлявшейся небольшой протеинурией и прогрессирующим ухудшением функции почек, нередко не проводили нефробиопсию, в том числе перед началом иммуносупрессивной терапии по поводу предполагаемого гломерулонефрита [10]. Гистологическое исследование биоптата почки позволяет предположить диагноз нефропатии Фабри на основании вакуолизации подоцитов и мезангиальных клеток. Для подтверждения диагноза необходима электронная микроскопия, позволяющая выявить типичные “зебровидные” включения в цитоплазме клеток [11]. Следует отметить, что в российских нефрологических отделениях электронная микроскопия нефробиоптатов проводится далеко не всегда, а гистологические изменения в ткани почек при БФ часто трактуются как фокально-сегментарный гломерулосклероз.

Целесообразность скрининга в группах высокого риска определяется не только возможностью выявления относительно небольшого количества пациентов с БФ, сопровождающейся тяжелым и необратимым или мало обратимым поражением внутренних органов. Необходимый следующий этап – семейный скрининг, который позволяет установить диагноз у родственников больных, в том числе детей, и своевременно начать ФЗТ. Обследование родственников повышает также эффективность затрат на скрининг в группах риска. В Российской Федерации БФ была диагностирована почти у половины из 292 обследованных членов семей пробандов, включая 28 детей, а среднее число пациентов с БФ на одного пробанда составило 2,2±0,3 [12]. По данным других авторов, среднее число родственников с БФ на одного пробанда может достигать 5 [13]. Препятствиями к семейному скринингу могут быть незаинтересованность врачей, финансовые затраты, культурологические проблемы, отсутствие контактов между родственниками, отсутствие необходимой инфраструктуры и т.д. Тем не менее, в российской популяции удалось протестировать около 60% родственников пробандов. Чаще всего скрининг не проводился из-за отсутствия связей между членами семьи, проживающими в разных городах или странах [12].

Преобладание мужчин среди пациентов с терминальной ХПН в нашем исследовании было ожидаемым результатом. Наследование БФ сцеплено с Х-хромосомой, поэтому у мужчин мутантный ген всегда находится в гемизиготном состоянии, а у женщин – в гетерозиготном [14]. Соответственно, у мужчин поражение внутренних органов, включая почки, развивается в более молодом возрасте и прогрессирует быстрее, чем у женщин. Это подтверждают и полученные нами данные. Хотя во всей когорте медиана возраста мужчин и

paper4_Layout 1 29.11.20 17:08 Page 41

женщин была сопоставимой, тем не менее, у мужчин значительно чаще встречались протеинурия, снижение СКФ<60 мл/мин/1,73 м^2, гипертрофия миокарда и инсульт. Тем не менее, женщин не следует считать здоровыми носительницами мутантного гена. В исследованной нами когорте у пациенток с БФ нередко отмечались не только ранние проявления заболевания, но и поражение внутренних органов, в том числе сердца, почек и головного мозга. Например, развитие инсульта мы наблюдали примерно у 9% обследованных женщин, медиана возраста которых составляла всего 38 лет. Небольшое количество женщин с БФ среди обследованных пациенток диализных отделений могло быть частично связано и с методологией скрининга, который предполагал определение активности α-галактози дазы и проведение молекулярно-генетического исследования только в случае низкой активности этого фермента [8]. У 30-50% женщин с определенным диагнозом болезни Фабри активность α-галактозидазы не снижена, поэтому частота заболевания у диализных пациенток была заниженной. Более надежным скрининговым тестом сегодня считают определение в высушенных каплях крови LysoGL3 – гликосфинголипида, который разрушается α-галактозидазой и при ее дефиците накапливается в органах и тканях [15]. Клиническое значение уровня LysoGL3 в плазме как первичного скринингового биомаркера недавно было показано в японском исследовании у 2360 пациентов с различными симптомами, указывавшими на возможный диагноз БФ [16]. Снижение активности α-галактозидазы и/или повышение содержания LysoGL3 не отменяет необходимость в молекулярно-генетическом исследовании, которое необходимо для подтверждения диагноза. Следует учитывать, что сегодня известно уже более 1000 мутаций гена *GLA*, причем не все они являются патогенными, поэтому результаты генетических тестов следует анализировать с учетом клинических проявлений и семейного анамнеза. Дополнительные сложности связаны с тем, что некоторые мутации гена *GLA* ассоциируются с поздним (атипичным) вариантом БФ, который характеризуется отсутствием классических ранних симптомов и развитием поражения внутренних органов, часто одного, например, сердца, в зрелом возрасте (после 40-50 лет). У таких пациентов, в том числе мужчин, активность α-галактозиды может быть близкой к норме, а содержание LysoGL3 повышается в меньшей степени, чем у больных с классическим вариантом БФ.

Накопление гликосфинголипидов в тканях при дефиците α-галактозидазы происходит постепенно и продолжается на протяжении всей жизни, поэтому, помимо пола пациентов, основным фактором, определяющим частоту и тяжесть поражения внутренних органов при БФ, является возраст. Клинические признаки поражения почек, сердца и головного мозга, в отличие от кожи и периферической нервной системы, фактически всегда отсутствуют у детей и подростков и появляются только в более зрелом возрасте. В нашем исследовании медиана возраста пациентов с терминальной ХПН значительно превышала таковую больных без терминальной болезни почек (44 и 35 лет, соответственно). Однако у большинства пациентов скрининг проводился через несколько лет после начала лечения гемодиализом, а медиана возраста больных на момент начала почечной заместительной терапии составила 39 лет. Эти данные позволяют предположить, что не только возраст и пол, но и другие факторы могут оказывать влияние на риск развития более тяжелого поражения почек или других органов при БФ. Мы не выявили разницы частоты классических симптомов БФ, в том числе нейропатической боли, ангиокератом, сниженного потоотделения и вихревидной кератопатии, между группами мужчин, нуждавшихся и не нуждавшихся в почечной заместительной терапии. В обеих группах больных примерно в 70% случаев определялись различные миссенс мутации гена *GLA*, в результате которых измененный кодон начинает кодировать другую аминокислоту. Другие мутации, в том числе нонсенс и делеции, встречались реже, а частота их достоверно не отличалась между двумя группами. Как указано выше, уровень LysoGL3 у женщин и пациентов с атипичным вариантом БФ, характеризующимся поздним развитием поражения внутренних органов, повышается в меньшей степени, чем у мужчин с классическим фенотипом БФ. A. Nowak и соавт. у 69 пациентов с БФ выявили независимую ассоциацию содержания LysoGL3 с сывороточным уровнем креатинина и наличием кардиомиопатии и сделали вывод, что концентрация этого биомаркера ассоциируется с тяжестью течения БФ [17]. Однако в нашем исследовании медианы содержания LysoGL3 были сопоставимыми в группах мужчин с терминальной ХПН и без терминальной ХПН. Таким образом, ни клинический фенотип БФ в детском или подростковом возрасте, ни тип мутации или содержание LysoGL3 не позволяли предсказать развитие тяжелого поражения почек у обследованных нами пациентов.

Мы не оценивали эффективность ФЗТ в профилактике развития терминальной ХПН, так как доля пациентов, получавших патогенетическое лечение, и его длительность в российской выборке пациентов с БФ были небольшими. Кроме того, более чем у 80% больных с терминальной ХПН диагноз БФ был установления уже после начала почечной заместительной терапии. Однако благоприятное влияние ФЗТ на функцию почек у пациентов с БФ подтверждено как в двойных слепых рандомизированных, так и в длительных наблюдательных исследованиях [18]. В плацебо-контролируемом исследовании, предполагавшем повторный анализ почечных биоптатов, доля пациентов, у которых был достигнут клиренс гликосфинголипидов из эндотелиальных клеток почечных капилляров и других клеток почек, при лечении агалсидазой бета в дозе 1 мг/кг значительно превышала таковую в группе плацебо [19], а достигнутый эффект сохранялся через 54 недели [20]. В многочисленных исследованиях, в том числе длительных, лечение этим препаратом оказывало также стабилизирующее действие на функцию почек [19].

paper4_Layout 1 29.11.20 17:08 Page 42

D. Germain и соавт. проанализировали частоту неблагоприятных исходов БФ, в том числе терминальной ХПН, у 52 пациентов, получавших ФЗТ агалсидазой бета в течение 10 лет. В этом исследовании выживаемость составила 94%, а у 81% больных в течение указанного срока не были зарегистрированы какие-либо тяжелые клинические исходы [21]. Эффективность ФЗТ в значительной степени зависит от срока ее назначения после появления первых симптомов и исходного состояния почек. Более поздняя терапия, особенно у пациентов с протеинурией и/или снижением СКФ, в меньшей степени влияет на течение нефропатии Фабри [22].

Хотя частота нефатальных исходов, таких как инсульт/ТИА или клинически значимые аритмии, не отличалась у мужчин, получавших и не получавших почечную заместительную терапию, развитие терминальной ХПН ассоциировалось с достоверным увеличением риска смерти от любых причин. Кроме того, примерно у 90% больных, находившихся на лечении программным гемодиализом, фатальные и нефатальные исходы были зарегистрированы после начала почечной заместительной терапии.

Может ли ФЗТ рекомбинантными препаратами α-галактозидазы улучшить прогноз у диализных пациентов с БФ? Судить об этом сложно, так как эффективность патогенетической терапии в этой популяции пациентов не изучалась. Необходимо отметить, что лечение гемодиализом не является противопоказанием к назначению рекомбинантных препаратов α-галактозидазы, так как их фармакокинетика не меняется у диализ-зависимых пациентов [23,24]. По мнению зарубежных экспертов, наличие терминальной ХПН не может служить основанием для отказа от ФЗТ у пациентов с БФ [25]. В российских рекомендациях по диагностике и лечению БФ, одобренных Минздравом РФ в 2019 г., указано, что ФЗТ следует назначать всем мужчинам с БФ после подтверждения диагноза лабораторными методами [26]. При этом тактика ведения пациентов с терминальной ХПН специально не оговаривается, хотя указано, что отменять лечение у больных, находящихся на диализе, не следует, даже если они не подходят для трансплантации почки, которую считают методом выбора почечной заместительной терапии у пациентов с БФ. Результаты некоторых исследований свидетельствуют о том, что эффективность ФЗТ в профилактике сердечно-сосудистых исходов может быть выше после трансплантации почки. Например, R. Mignani и соавт. оценивали результаты ФЗТ в течение около 4 лет у 34 больных, получавших лечение гемодиализом или перенесших трансплантацию почки [27]. Индекс массы миокарда левого желудочка увеличился у диализ-зависимых пациентов, но оставался стабильным после трансплантации почки.

Одним из самых серьезных осложнений БФ является инсульт. Эффективность ФЗТ в профилактике цереброваскулярных осложнений считают недостаточно доказанной. Однако недавно были опубликованы результаты мета-анализа 7 когортных исследований и 2 рандомизированных контролируемых исследований в целом у 7513 пациентов с БФ. Авторы выявили достоверное снижение частоты повторного инсульта с 16,0% в контрольной группе до 8,2% у больных, получавших препараты α-галактозидазы (p=0,03) [28].

Наше исследование имеет ограничения. Полученные данные не позволяют судить об истинной частоте ХБП 5Д стадии в российской популяции пациентов с БФ, так как в исследованной когорте распространенность терминальной ХПН была завышена за счет включения пациентов, выявленных при скрининге в диализных отделениях. Тем не менее, мы изучили особенности течения и исходы нефропатии Фабри у достаточно большого числа пациентов с этим орфанным заболеванием.

Заключение

Терминальная ХПН наблюдалась примерно у трети обследованных взрослых пациентов с подтвержденным диагнозом БФ. Она достоверно чаще встречалась у мужчин и ассоциировалась со значительным увеличением смертности больных. У большинства больных с терминальной ХПН имелся классический вариант БФ, характеризовавшийся наличием типичных проявлений, таких как ангиокератомы, нейропатическая боль и/или сниженное потоотделение с детского или подросткового возраста. Тем не менее, примерно у 80% пациентов диагноз БФ был установлен только при скрининге, проводившемся в российских диализных отделениях, через 10-20 лет и более после появления первых симптомов. Клинические проявления БФ, типы мутаций и/или содержание LysoGL3 не были ассоциированы с развитием тяжелого поражения почек.

Конфликт интересов: нет.

1. 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. Clin Pharmacol Ther = Klinicheskaya farmakologiya i terapiya 2013;22(2):11-20 (In Russ.)].
2. Ortiz A, Oliveira JP, Waldek S, et al on behalf of the Fabry Registry. Nephropathy in males and females with Fabry disease: cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy. Nephrol Dial Transplant 2008;23:1600-7.
3. Ortiz A, Cianciaruso B, Cizmarik M, et al. End-stage renal disease in patients with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry. Nephrol Dial Transplant 2010;25(3):769-75.
4. Smid BE, van der Tol L, Cecchi F, et al. Uncertain diagnosis of Fabry disease: Consensus recommendation on diagnosis in adults with left ventricular hypertrophy and genetic variants of unknown significance. Int J Cardiol 2014;177(2):400-8.
5. Kawel-Boehm N, Maceira A, Valsangiacomo-Buechel ER, et al. Normal values for cardiovascular magnetic resonance in adults and children. J Cardiovasc Magn Reson 2015;17:29.
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Intern Suppl 2012;3(1):1-150.
7. Нефрология. Клинические рекомендации. Под ред. Е.М. Шилова, А.В. Смирнова, Н.Л. Козловской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 808 с.
8. Moiseev S, Fomin V, Savostyanov K, et al. The prevalence and clinical features of Fabry disease in hemodialysis patients: Russian Nationwide Fabry Dialysis Screening Program. Nephron 2019;141(4):249-55.
9. Doheny D, Srinivasan R, Pagant S, et al. Fabry Disease: prevalence of affected males and heterozygotes with pathogenic GLA mutations identified by screening renal, cardiac and stroke clinics, 1995-2017. J Med Genet 2018;55(4):261-8.
10. Каровайкина Е.А., Моисеев С.В., Буланов Н.М. и др. Распространенность и основные проявления поражения почек у пациентов с болезнью Фабри. Клин фармакол тер 2018;27(4):46-52 [Karovaikina E, Moiseev S, Bulanov N, et al. Prevalence and clinical manifestations of nephropathy in Fabry patients. Clin Pharmacol Ther = Klinicheskaya farmakologiya i terapiya 2018;27(4):46-52 (In Russ.)].
11. Глыбочко П.В., Мухин Н.А., Свистунов А.А. и др. Морфологическая вери-

paper4_Layout 1 29.11.20 17:08 Page 43

фикация почечного поражения как обязательный этап диагностики болезни Фабри. Терапевтический архив 2014;86(12-2):31-4 [Glybochko PV, Mukhin NA, Svistunov AA, et al. Morphological verification of renal lesion as a compulsory stage in the diagnosis of Fabry disease. Terapevticheskii arkhiv 2014;86(12-2):31-4 (In Russ.)].
12. Тао Е.А., Моисеев А.С., Новиков П.И. и др. Эффективность семейного скрининга при болезни Фабри в Российской популяции. Клин фармакол тер 2020;29(2):34-39 [Tao E, Moiseev A, Novikov P, et al. Efficacy of family screening in Fabry disease in the Russian population. Clin Pharmacol Ther = Klinicheskaya farmakologiya i terapiya 2020;29(2):34-39 (In Russ.)].
13. Laney DA, Fernhoff PM. Diagnosis of Fabry disease via analysis of family history. J Genet Couns 2008;17(1):79-83.
14. Germain DP. Fabry disease. Orphanet J Rare Dis 2010;5:30.
15. Moiseev S, Karovaikina E, Moiseev A, et al. Strategies of screening for Fabry disease in patients with unexplained left ventricular hypertrophy. Mayo Clin Proc 2019;94(8):1644-6.
16. Maruyama H, Miyata K, Mikame M, et al. Effectiveness of plasma lyso-Gb3 as a biomarker for selecting high-risk patients with Fabry disease from multispecialty clinics for genetic analysis. Genet Med 2019;21(1):44-52.
17. Nowak A, Mechtler TP, Hornemann T, et al. Genotype, phenotype and disease severity reflected by serum LysoGb3 levels in patients with Fabry disease. Mol Genet Metab 2018;123(2):148-53.
18. Germain DP, Elliott PM, Falissard B, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in male patients with Fabry disease: A systematic literature review by a European panel of experts. Mol Genet Metab Rep 2019;19:100454.
19. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, et al. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. N Engl J Med. 2001;345(1):9-16.
20. Germain DP, Waldek S, Banikazemi M, et al. Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease. J Am Soc Nephrol 2007;18:1547–57.
21. Germain DP, Charrow J, Desnick RJ, et al. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. J Med Genet 2015;52(5):353-8.
22. Warnock DG, Ortiz A, Mauer M, et al. Renal outcomes of agalsidase beta treatment for Fabry disease: role of proteinuria and timing of treatment initiation. Nephrol Dial Transplant 2012;27(3):1042-9.
23. Pastores GM, Boyd E, Crandall K, et al. Safety and pharmacokinetics of agalsidase alfa in patients with Fabry disease and end-stage renal disease. Nephrol Dial Transplant 2007;22:1920–25.
24. Kosch M, Koch HG, Oliveira JP, et al. Enzyme replacement therapy administered during hemodialysis in patients with Fabry disease. Kidney Int 2004;66: 1279–82.
25. Biegstraaten M, Arngrímsson R, Barbey F, et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. Orphanet J Rare Dis 2015;10:36.
26. Куцев С.И., Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С. и др. Клинические рекомендации. Болезнь Фабри. 2019. https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii//Болезнь Фабри КР 2020.pdf.
27. Mignani R, Feriozzi S, Pisani A, et al. Agalsidase therapy in patients with Fabry disease on renal replacement therapy: a nationwide study in Italy. Nephrol Dial Transplant 2008;23(5):1628-35.
28. Sheng S, Wu L, Nalleballe K, et al. Fabry's disease and stroke: Effectiveness of enzyme replacement therapy (ERT) in stroke prevention, a review with meta-analysis. J Clin Neurosci 2019;65:83-6.

End-stage renal disease in patients with Fabry disease

E. Tao[1], A. Moiseev[1,2], N. Bulanov[1], A. Kuchieva[1], E. Mershina[2], E. Pavlikova[2], S. Moiseev[1,2]

[1]Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, [2]Medical Research and Educational Center (Lomonosov University Clinic), Moscow, Russia

Aim. To compare clinical features and outcomes of Fabry disease (FD) in patients with and without end-stage renal disease (ESRD) and to identify factors associated with developement of terminal chronic renal failure.

Material and methods. We conducted a retrospective study among consecutive adult patients with a definite diagnosis of FD verified by genetic testing. Prevalence of the early symptoms, heart and brain disease, types of *GLA* gene mutations, LysoGL3 levels in dried blood spots and clinical outcomes including death from all causes and non-fatal cardiac (heart failure, myocardial infarction, clinically significant arrhythmias) and cerebrovascular (stroke) events were compared between groups of patients with and without ESRD. Clinically significant rhythm disorders were defined as atrial fibrillation and venticular tachycardia including those requiring intervention.

Results. One hundred thirty two adults patients (87 males, median age of 38 years) were enrolled in our study. ESRD was found in 43 (32.6%) of 132 patients, including 41 (47.1%) of 87 males and 2 (4.4%) of 45 females. Four of 43 patients underwent kidney transplantation, whereas the remaining 39 patients were treated with hemodialysis. In 36 (83.7%) of 43 patients with ESRD, FD was diagnosed following initiation of renal replacement therapy by screening in the Russian dialysis units. The prevalence of the early FD symptoms (i.e. neuropathic pain, angiokeratoma, and cornea verticillata), types of *GLA* gene mutations and LysoGL3 levels were similar in the groups of males with and without ESRD. Twelve (9.1%) of 132 patients with FD died. The mortality rate in patients with ESRD was significantly higher than in patients without ESRD (25.6% vs. 1.1%). In males, ESRD was associated with an increased risk of death (OR 16.930; 95% CI 2.002-143.155; p=0.009), whereas the risk of non-fatal cardiac and cerebrovascular events did not differ between groups of males with and without terminal chronic renal failure.

Conclusion. In patients with FD, terminal chronic renal failure was more prevalent in males than in females and was associated with increased mortality. Clinical features of FD, types of mutations, and LysoGL3 levels were not associated with more severe course of kidney disease.

Key words. *Fabry disease, end-stage renal disease, outcomes, LysoGL3.*

Conflict of interest: none declared.

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

To cite: Tao E, Moiseev A, Bulanov N, et al. End-stage renal disease in patients with Fabry disease. Klini ches kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(4):36-43 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-4-36-43.

Частота, клиническая характеристика и эхокардиографические фенотипы сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

Н.Б. Ешниязов[1], В.В. Медовщиков[1], А.Ф. Сафарова[1,2], Э.Р. Хасанова[1], Ж.Д. Кобалава[1,2]

[1]Российский университет дружбы народов (РУДН), Москва, [1]Городская клиническая больница им. В.В. Виноградова, Москва

Для корреспонденции: Н.Б. Ешниязов. ГКБ им. В.В. Виноградова. Москва, 117292, ул. Вавилова, д. 61. 77017855459@yandex.ru

Для цитирования: Ешниязов Н.Б., Медовщиков В.В., Сафарова А.Ф. и др. Частота, клиническая характеристика и эхокардиографические фенотипы сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Клин фармакол тер 2020;29(4): 44-8 [Yeshniyazov NB, Medovchshikov VV, Safarova AF, et al. Prevalence, clinical characteristics, and echocardiographic phenotypes of heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus. Klini ches kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020; 29(4):44-8 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-4-44-48.

Цель. Изучение частоты, клинической характеристики и эхокардиографических фенотипов сердечной недостаточности (СН) у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) по данным госпитального регистра.

Материалы и методы. В одноцентровое проспективное исследование были включены 1008 госпитализированных пациентов с СД2. Диагноз СН устанавливали в соответствии с Европейскими рекомендациями по диагностике и лечению СН (ESC, 2016 г.). На основании эхокардиографии выделяли СН с сохраненной, промежуточной и низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка.

Результаты. СН была диагностирована у 686 (68,1%) из 1008 пациентов с СД2. У 324 (47,2%) из 686 пациентов наблюдалась СН с сохраненной ФВ, у 182 (26,5%) – с промежуточной ФВ и у 180 (26,2%) – с низкой ФВ. Пациенты с сохраненной ФВ были старше больных с другими фенотипами СН и пациентов без СН. Среди больных с сохраненной ФВ преобладали женщины (67,6%), в то время как большинство пациентов с низкой ФВ составляли мужчины (76,7%). Частота ИБС не отличалась между группами пациентов без СН и больных СН с сохраненной ФВ, однако частота инфаркта миокарда в анамнезе была достоверно выше у пациентов второй группы. Уровень NT-proBNP у пациентов с низкой ФВ был достоверно выше, чем у больных с сохраненной и промежуточной ФВ. Анемия и снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м^2 чаще встречались у пациентов с СН, а их частота не зависела от ФВ.

Заключение. СН, преимущественно с сохраненной ФВ, была выявлена у 68,1% госпитализированных пациентов с СД2 и, независимо от фенотипа, часто сочеталась со снижением СКФ менее 60 мл/ мин/1,73 м^2 и анемией.

Ключевые слова. *Сахарный диабет 2-го типа, сердечная недостаточность, СН с низкой ФВ, СН с промежуточной ФВ, СН с сохраненной ФВ, регистр.*

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) является самостоятельным фактором риска сердечной недостаточности (СН), не зависимым от других сердечно-сосудистых заболеваний, в частности артериальной гипертонии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС) [1-4]. СД2 служит одной из основных причин развития СН в России [5,6], а среди пациентов, госпитализированных с декомпенсацией СН, частота СД2 может достигать 40% [3]. Развитие СН с низкой и промежуточной фракцией выброса левого желудочка ассоциировано с ИБС и перенесенным инфарктом миокарда (ИМ), а СН с сохраненной ФВ – с АГ, нефропатией и возрастом [1]. Данные о фенотипах СН при СД2 в российской госпитальной практике немногочислены.

Трудности ведения пациентов с СД2 и СН связаны как с неоднородностью популяции, так и с отсутствием оптимальных скрининговых алгоритмов [1]. Следует подчеркнуть, что исследования, в которых оценивали частоту СН у пациентов с СД2 и их клиническую характеристику, проводились или в амбулаторной когорте пациентов, или с использованием критериев, зачастую не соответствующих применяемым в клинической практике. В ряде случаев СН у пациентов с СД2 остается недиагностированной [7,8].

Данные об истинной частоте СН у пациентов с СД2 и их клинико-лабораторных характеристиках в условиях реальной клинической практики остаются ограниченными. Целью исследования было изучение частоты СН, ее фенотипов и клинико-лабораторной

paper4_Layout 1 29.11.20 17:08 Page 45

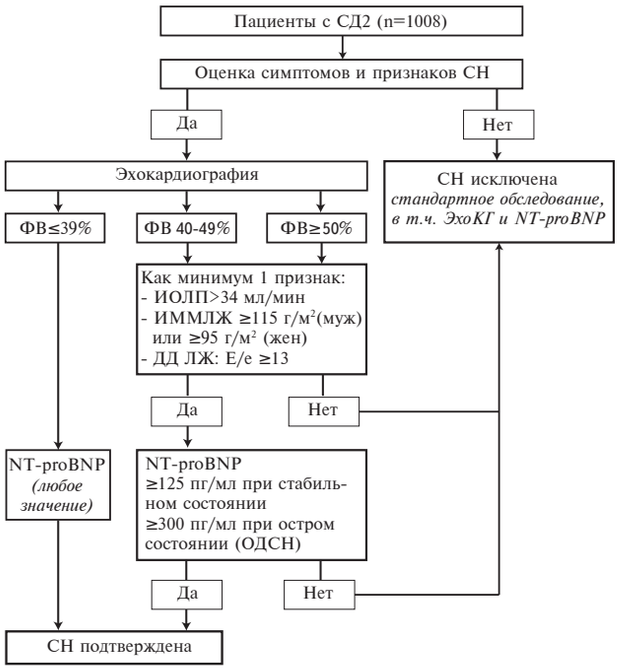

Рис. 1. Алгоритм диагностики СН в регистре ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ИОЛП – индекс объема левого предсердия; ДД ЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка; ОДСН – острая декомпенсация сердечной недостаточности; СД2 – сахарный диабет 2-го типа; СН – сердечная недостаточность; ФВ – фракция выброса левого желудочка

характеристики у пациентов с СД2 по данным госпитального регистра.

Материал и методы

В одноцентровое проспективное исследование включали пациентов старше 40 лет, госпитализированных в ГБУЗ ГКБ им В.В. Виноградова с диагнозом СД2 в качестве основного или сопутствующего заболевания, страдавших или не страдавших сердечно-сосудистыми заболеваниями. Критериями исключения были СД 1-го типа, другие нарушения углеводного обмена и острый коронарный синдром. Регистрировали возраст и пол пациентов, причины госпитализации и сопутствующие заболевания, результаты объективного осмотра, лабораторные и инструментальные данные.

Уровни NT-proBNP определяли в сыворотке венозной крови с помощью набора для иммуноферментного анализа “NTproBNP-ИФА-БЕСТ” (Россия, ЗАО “Вектор-Бест”).

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле CKD-EPI. СКФ <60 мл/мин/1,73 м ^{2} считали признаком хронической болезни почек (ХБП) в соответствии с рекомендациями KDIGO [9]. Анемию устанавливали на основании уровня гемоглобина в общем анализе крови в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения [10].

Стандартная эхокардиография на аппаратах Vivid E90 (General Electric, США) проводилась на 1-3-й день госпитализации для оценки ФВ левого желудочка и выявления сопутствующих заболеваний и зон нарушения локальной сократимости. Во время исследования использовали стандартные проекции, позволяющие обеспечить регистрацию необходимых параметров при оптимальном уровне визуализации.

Диагноз СН и ее эхокардиографические фенотипы (СН с сохраненной, промежуточной и низкой ФВ) устанавливали в соответствии с рекомендациями ESC 2016 года [11]. Алгоритм диагностики СН, использованный в проспективном исследовании в рамках регистра, представлен на рис. 1.

Статистический анализ. Ведение базы данных исследования проводили с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2019, а статистический анализ – с помощью Statsoft Statistica 8.0. Характер распределения признаков определяли с помощью критериев Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова и Лиллиефорса. Параметрические методы статистики применяли при нормальном характере распределения. Для количественных показателей рассчитывали среднюю арифметическую величину (M) и стандартное отклонение (SD). При сравнении количественных показателей у пациентов с СН и без СН в большинстве случаев использовали t-критерия Стьюдента. Различия показателей в нескольких группах оценивали с помощью критерия Краскел-Уоллиса. При ненормальной распределении признаков вычисляли медиану (Me) и межквартильный интервал (IQR). Приемлемым считали уровень значимости $p<0,05$.

Результаты

В проспективное исследование были включены 1008 пациентов в возрасте в среднем 70,1±10,9 лет с СД2, в том числе 55,8% женщин. Подавляющее большинство пациентов имели в анамнезе АГ (табл. 1). Зарегистрирована достаточно высокая распространенность фибрилляции или трепетания предсердий (42,9%), а более чем у половины пациентов наблюдалось снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м ^{2}. Средний уровень HbA_{1c} превышал целевые значения. 560 (55,6%) пациентов были госпитализированы в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями, причем 316 (31,3%) – с декомпенсацией хронической СН.

Характеристика пациентов в зависимости от наличия СН. СН была диагностирована у 686 (68,1%) из 1008 пациентов с СД2, включенных в исследование. Пациенты с СН были старше пациентов без СН (72,0±10,3 и 66,1±11,0 лет, соответственно, $p<0,05$) (табл. 2). В обеих группах преобладали женщины (53,9% и 59,6%, соответственно; $p<0,05$), доля которых была

ТАБЛИЦА 1. Общая характеристика пациентов, включенных в регистр (n=1008)

Показатель	Значение
Возраст, лет (M±SD)	70,1±10,9
Мужчины, n (%)	446 (44,2)
Причины госпитализации, n (%)	
Сердечно-сосудистые заболевания	560 (55,6)
Другие	448 (44,4)
Количество сердечно-сосудистых заболеваний на пациента	2 (1; 2,5)
Сопутствующие заболевания, n (%)	
Артериальная гипертония	975 (96,7)
Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания	632 (62,7)
Фибрилляция или трепетание предсердий	432 (42,9)
Снижение СКФ<60 мл/мин/1,73 м ^{2}	668 (66,3)
Средний HbA_{1c}, %	8,9±2,6

paper4_Layout 1 29.11.20 17:08 Page 46

ТАБЛИЦА 2. Сравнение пациентов с СН и без СН

Показатели	Пациенты с СН (n=686)	Пациенты без СН (n=322)
Средний возраст, лет	72,0±10,3	66,1±11,0
Женщины, n (%)	370 (53,9)	192 (59,6)*
Сопутствующие заболевания, n (%)		
Артериальная гипертония	671 (97,8)	304 (94,4)*
ИБС	352 (51,3)	115 (35,7)*
Инфаркт миокарда в анамнезе	269 (39,2)	51 (15,8)*
Фибрилляция/трепетание предсердий	343 (50,0)	89 (27,6)*
Кардиомиопатия	22 (3,2)	0*
Инсульт в анамнезе	160 (23,3)	63 (19,6)
Заболевание периферических артерий	122 (17,8)	52 (16,1)
Снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2	510 (74,3)	158 (49,1)*
Анемия	285 (41,5)	86 (26,7)*

Примечание: *p<0,05

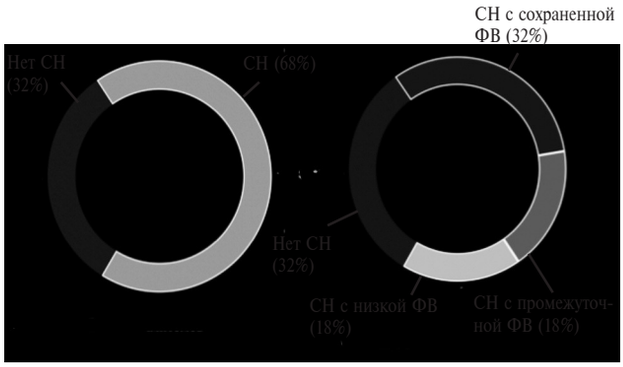

Рис. 2. Частота СН и ее эхокардиографических фенотипов у госпитализированных пациентов с СД2 (n=1008)

выше среди больных без СН. Частота АГ, ИБС, инфаркта миокарда в анамнезе, фибрилляции/трепетания предсердий и кардиомиопатии в группе пациентов с СН была достоверно выше, чем в группе больных без СН, в то время как частота острого нарушения мозгового кровообращения и заболеваний периферических артерий достоверно не отличалась между двумя группами. Кроме того, у пациентов с СН значительно чаще наблюдали снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2 (74,3% и 49,1%, соответственно; p<0,05) и анемию (41,5% и 26,7%; p<0,05).

Эхокардиографические фенотипы СН. В соответствии с классификацией ESC 2016 г. у 324 (47,2%) пациентов наблюдалась СН с сохраненной ФВ, у 182 (26,5%) – с промежуточной ФВ и у 180 (26,2%) – с низкой ФВ (рис. 2). Пациенты с сохраненной ФВ были старше больных с другими фенотипами СН и пациентов без СН (табл. 3). Среди больных с сохраненной ФВ преобладали женщины (67,6%), в то время как большинство пациентов с низкой ФВ составляли мужчины (76,7%). В то же время пациенты с промежуточной ФВ не отличались от пациентов без СН по полу (доля мужчин в двух группах составляла 40,1 и 40,4%, соответственно). У пациентов с низкой ФВ декомпенсация хронической СН была причиной госпитализации достоверно чаще (50,0%; p<0,05), чем в других группах Частота сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний приведена в табл. 3. Частота ИБС не отличалась между группами пациентов без СН и больных СН с сохраненной ФВ, однако частота инфаркта миокарда в анамнезе была достоверно выше у пациентов второй группы (p<0,05). Статистически достоверных различий частоты заболеваний периферических артерий между группами не выявлено.

Уровень NT-proBNP у пациентов с СН, особенно с низкой ФВ, был достоверно выше, чем у больных без СН (табл. 3). Частота анемии и снижения СКФ не зависела от ФВ.

ТАБЛИЦА 3. Сравнение пациентов без СН и больных с различными фенотипами СН

Показатели	Пациенты без СН (n=322)	Пациенты с СН		
		Сохраненная ФВ (n=324)	Промежуточная ФВ (n=182)	Низкая ФВ (n=180)
Средний возраст, лет	66,1±11,0	73,8±10,2	72,2±10,0	68,4±10,2
Мужчины, n (%)	130 (40,4)	105 (32,4)	73 (40,1)	138 (76,7)
Причины госпитализации, n (%)				
Декомпенсация хронической СН	51 (15,8)	104 (32,1)	71 (39,0)	90 (50,0)
Декомпенсация СД	78 (24,2)	40 (12,3)	20 (11,0)	8 (4,4)
Гипертонический криз	31 (9,6)	24 (7,4)	5 (2,7)	5 (2,8)
Фибрилляция/трепетание предсердий	19 (5,9)	19 (5,9)	5 (2,7)	6 (3,3)
Прочие	54 (16,8)	83 (25,6)	52 (28,3)	59 (32,9)
Сопутствующие заболевания, n (%)				
Артериальная гипертония	304 (94,4)	314 (96,9)	179 (98,4)	178 (98,9)
ИБС	115 (35,7)	120 (37,0)	97 (53,3)	135 (75,0)
Инфаркт миокарда в анамнезе	51 (15,8)	77 (23,8)	70 (38,5)	122 (67,8)
Фибрилляция/трепетание предсердий	89 (27,6)	148 (45,7)	101 (55,5)	94 (52,2)
Инсульт в анамнезе	63 (19,6)	84 (25,9)	42 (23,1)	34 (18,9)
Заболевание периферических артерий	52 (16,1)	52 (16,0)	35 (19,2)	35 (19,4)
Дилатационная кардиомиопатия	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,6)	19 (10,6)
Анемия	86 (26,7)	142 (43,8)	75 (41,2)	68 (37,8)
СКФ<60 мл/мин/1,73 м^2	158 (49,1)	244 (75,3)	139 (76,4)	127 (70,6)
HbA_{1c}, % (M±SD)	9,2±2,4	9,0±3,0	7,5±1,8	9,1±3,2
NT-proBNP, нг/мл (Me, IQR)	194 (20; 480)	2630 (150; 6938)	4410 (130; 10019)	5420 (240; 11942)
Гемоглобин, г/л (M±SD)	134,0±20,4	123,6±23,5	126,7±22,3	131,2±22,7
СКФ, мл/мин/1,73 м^2 (M±SD)	59,6±19,2	48,1±19,1	47,8±18,7	51,2±19,2

paper4_Layout 1 29.11.20 17:08 Page 47

Обсуждение

С помощью использованного в регистре алгоритма СН была диагностирована у 68,1% и 1008 пациентов с СД2, включенных в исследование. Необходимо учитывать, что исследование проводилось у пациентов, поступающих в стационар скорой помощи, поэтому частота СН значительно превышала таковую в когортном исследовании у амбулаторных больных СД2 (32%) [12]. Кроме того, частота СН значительно увеличивается с возрастом пациентов с СД2 [13], а в нашем исследовании средний возраст больных составлял 70,1±10,9 лет.

Почти у половины пациентов с СН, развившейся на фоне СД2, наблюдалась сохраненная ФВ, в то время доли пациентов с низкой и промежуточной ФВ были сопоставимыми. Данные литературы о частоте эхокардиографических фенотипов СН у пациентов с СД2 немногочисленные. К примеру, СД2 имелся у 36,4% из 2896 пациентов, включенных в исследование Health ABC Study. В течение 11,4 лет СН развилась у 484 (16,7%) пациентов, в том числе у 214 (44,2%) больных СД2. У 45,2% из них ФВ была низкой, а у 54,8% – сохраненной [14].

Среди пациентов с СН, в том числе с низкой и сохраненной ФВ, распространенность СД2 варьируется в пределах 10-47% [2]. В крупном проспективном регистре ASIAN-HF, в который были включены 5028 больных СН с низкой ФВ и 1139 пациентов с СН с сохраненной ФВ, частота СД2 составила 40,2% и 45,0%, соответственно [15].

В настоящем исследовании частота артериальной гипертонии, ИБС, инфаркта миокарда в анамнезе и фибрилляции/трепетания предсердий у пациентов с различными фенотипами СН была достоверно выше, чем у больных без СН. Хотя частота ИБС не различалась между группами пациентов без СН и больных СН с сохраненной ФВ, инфаркт миокарда в анамнезе достоверно чаще встречался у пациентов второй группы. Это свидетельствует о том, что именно перенесенный инфаркт миокарда является значимым фактором риска развития СН с сохраненной ФВ у пациентов с СД2. В регистре SWEDEHEART было показано, что СД2 ассоциирован с развитием СН, в том числе с сохраненной ФВ, у пациентов с первым инфарктом миокарда (скорректированное отношение рисков 1,56, 95% доверительный интервал 1,39-1,76) [16]. Необходимо также обратить внимание на достаточно высокую распространенность фибрилляции/трепетания предсердий в этой группе пациентов.

У двух третей пациентов, включенных в регистр, при поступлении было отмечено снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м ^{2}. Частота ХБП у больных с СН была достоверно выше, чем у пациентов без СН. В настоящее время подтверждена гипотеза о центральной роли почек в генезе СН с сохраненной ФВ [17,18]. Подтверждением участия почек в патофизиологии СН, как минимум с низкой ФВ, являются результаты клинических исследований, в которых изучалось влияние ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа на риск сердечно-сосудистых и почечных исходов (CREDENCE, DAPA-CKD) [19,20].

Известно, что прогрессирование диабетической нефропатии способствует развитию анемии [21]. Кроме того, наличие СН, применение сахароснижающих препаратов, к примеру метформина, и ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы дополнительно могут увеличивать риск развития анемии [22,23]. В настоящем исследовании у пациентов с СД2 и СН анемия встречалась в два раза чаще чем у пациентов без СН. Аналогичная тенденция наблюдалась у пациентов со всеми фенотипами СН.

Заключение

В госпитальной когорте пациентов с СД2 отмечена высокая частота СН (68,1%). Ожидаемо, что среди пациентов с СН и СД2 по сравнению с пациентами без СН чаще встречались сердечно-сосудистые заболевания, в частности АГ, ИБС, перенесенный ИМ и фибрилляция/трепетание предсердий. У большей части пациентов была диагностирована СН с сохраненной ФВ (47,2%), а пациенты с СН с промежуточной и низкой ФВ были представлены в равном соотношении (26,5% и 26,2%, соответственно). Снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 и анемия статистически значимо чаще встречались в группе пациентов с СН вне зависимости от фенотипа СН по сравнении с группой пациентов без СН, а у больных СН с сохраненной ФВ чаще встречался перенесенный ИМ, но не ИБС. Врачам, наблюдающим пациентов с СД2 необходимо быть настороженными в отношении наличия СН, особенно при обследовании пациентов, поступающих в городской стационар скорой помощи.

Конфликт интересов: нет.

1. Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 2018;20(5):853-72.
2. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America. Circulation 2019;140(7):e294-e324.
3. Dei Cas A, Khan SS, Butler J, et al. Impact of diabetes on epidemiology, treatment and outcomes of Patients with heart failure. JACC Heart Failure 2015;3:136-45.
4. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical update: cardiovascular disease in diabetes mellitus: atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure in type 2 diabetes mellitus – mechanisms, management, and clinical considerations. Circulation 2016;133(24):2459-502.
5. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и др. Клинические рекомендации ОССН - РКО - РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология 2018;58(6S):8-158. [Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologiia 2018;58(6S):8-158. (In Russ)].
6. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал 2016;8:7-13 [Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. Russian Journal of Cardiology 2016;(8):7-13. (In Russ)].
7. Boonman-de Winter LJ, Rutten FH, Cramer MJ, et al. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. Diabetologia 2012;55(8):2154-62.
8. Kievit RF, Gohar A, Hoes AW, et al. Efficient selective screening for heart failure in elderly men and women from the community: A diagnostic individual participant data meta-analysis. Eur J Prev Cardiol 2018;25(4):437-46.
9. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Summary of Recommendation Statements. Kidney

paper4_Layout 1 29.11.20 17:08 Page 48

Intern Suppl 2013;3(1):5-14.
10. WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization [Electronic resource]. 2011. URL: http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf (accessed: 28.04.2020).
11. Ponikowski P, Voors A, Anker S, и др. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. Российский кардиологический журнал. 2017;1:7-81 [Ponikowski P, Voors A, Anker S, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology 2017;(1):7-81 (In Russ)]
12. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. Cardiovasc Diabetol 2018;17(1):83.
13. Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, et al. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. Diabetes Care 2004;27(3):699-703.
14. Khan H, Anker SD, Januzzi JL, et al. Heart failure epidemiology in patients with diabetes mellitus without coronary heart disease. J Card Fail 2019;25(2):78-86.
15. Yap J, Tay WT, Teng TK, et al. Association of diabetes mellitus on cardiac remodeling, quality of life, and clinical outcomes in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. J Am Heart Assoc 2019;8(17):e013114.
16. Ritsinger V, Nystr m T, Saleh N, et al. Heart failure is a common complication after acute myocardial infarction in patients with diabetes: A nationwide study in the SWEDEHEART registry. Eur J Prev Cardiol 2020 Feb 4:2047487319901063. Epub ahead of print.
17. Fang JC. Heart failure with preserved ejection fraction: a didney disorder? Circulation 2016;134(6):435-7.
18. Fitchett D, Butler J, van de Borne P, et al. Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME trial. Eur Heart J 2018;39(5):363-70.
19. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2019;380(24):2295-306.
20. Heerspink HJL, Stef nsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med 2020;383(15):1436-46.
21. Barbieri J, Fontela PC, Winkelmann ER, et al. Anemia in patients with type 2 diabetes mellitus. Anemia 2015;2015:354737.
22. Grote Beverborg N, van Veldhuisen DJ, van der Meer P. Anemia in heart failure: still relevant? JACC Heart Fail 2018;6(3):201-8.
23. Angelousi A, Larger E. Anaemia, a common but often unrecognized risk in diabetic patients: a review. Diabetes Metab 2015;41(1):18-27.

Prevalence, clinical characteristics, and echocardiographic phenotypes of heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus

N.B. Yeshniyazov[1], V.V. Medovchshikov[1], A.F. Safarova[1,2], E.R. Khasanova[1], Zh.D. Kobalava[1,2]

[1]Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University),
[2]Vinogradov City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Aim. To estimate the prevalence and echocardiographic phenotypes of heart failure (HF) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) admitted to the hospital.

Material and methods. 1008 patients with T2DM were enrolled in a single-center prospective cohort study. Echocardiographic phenotypes of HF, that is, with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction, were defined according to the 2016 European Guidelines for the Diagnosis and Treatment of HF.

Results. The diagnosis of HF was established in 686 (68.1%) patients with T2DM. Echocardiography showed preserved, mid-range and reduced ejection fraction in 47.2%, 26.5% and 26.2% of HF patients, respectively. Patients with preserved ejection fraction were older than patients with the other phenotypes of HF and patients without HF. Most patients (67.6%) with HF with preserved ejection fraction were females, whereas most patients (76.7%) with reducted ejection fraction were males. The occurrence of coronary artery disease was similar in patients without HF and patients with HF with preserved ejection fraction. However, more patients in the latter group had a history of myocardial infarction. In patients with reduced ejection fraction, NT-proBNP level was significantly higher than in patients with preserved and mid-range ejection fraction. Anemia and estimated glomerular filtration rate lower than 60 ml/min/1.73 m^2 occurred more frequently in HF patients than in patients without HF, alhough their prevalence did non depend on ejection fraction.

Conclusion. HF (with preserved ejection fraction in half of cases) was detected in 68.1% of hospitalized patients with T2DM and was frequently associated with GFR less than 60 ml/min/1.73 m^2 and anemia, regardless of the HF phenotype.

Key words. *Type 2 diabetes mellitus, heart failure, HF with reduced ejection fraction, HF with mid-range ejection fraction, HF with preserved ejection fraction, registry.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: N.B. Yeshniyazov. Vinogradov City Clinical Hospital. Vavilova, 61, Moscow 117292, Russia. 77017855459@yandex.ru.

To cite: Yeshniyazov NB, Medovchshikov VV, Safarova AF, et al. Prevalence, clinical characteristics, and echocardiographic phenotypes of heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus. Klini ches kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(4):44-8 (In Russ.). DOI 10.32756/ 0869-5490-2020-4-44-48.

ЛЕКЦИИ

Аутовоспалительные заболевания

В.В. Рамеев, Л.В. Лысенко (Козловская), М.В. Богданова, С.В. Моисеев

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

Для корреспондеции: В.В. Рамеев. Клиника им. Е.М. Тареева. Москва, 119435, Россолимо, 11/5. vvrameev@mail.ru.

В патогенезе аутовоспалительных заболе ваний ведущую роль играют генетически детерминированные нарушения врожденного иммунитета, а не изменения гуморального или клеточного иммунитета. В обзоре литературы рассматриваются классификация, клинические проявления и лечение различных аутовоспалительных заболеваний, в том числе криопиринопатий, периодической болезни (семейной средиземноморской лихорадки), недостаточности мевалонаткиназы и TRAPS.

Ключевые слова. *Аутовоспаление, криопиринопатии, семейная средиземноморская лихорадка, недостаточность мевалонаткиназы, TRAPS, интерлейкин-1, канакинумаб.*

Для цитирования: Рамеев В.В., Лысенко (Козловская) Л.В., Богданова М.В., Моисеев С.В. Аутовоспали тель ные заболевания. Клин фармакол тер 2020; 29(4):49-60 [Rameev V, Lysenko (Kozlovskaya) L, Bogdanova M, Moiseev S. Autoinflammatory diseases. Klini ches kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(4):49-60 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-4-49-60.

"*Воспаление есть, как всем известно, явление, преобладающее во всей патологии Очень долго внимание врачей было обращено главным образом на самый внешний признак воспаления — красноту. Вследствие этого на прилив крови смотрели как на существеннейшее явление воспаления и даже отождествляли их. Теории воспаления сводились поэтому к анализированию гиперемии, и ее причину искали или в сосудодвигательном параличе (паралитическая теория), или в спазмодическом сокращении поврежденных артерий, связанном с приливом крови к окружающим областям (спазмодическая теория)*" — пишет в своем цикле "Лекций о сравнительной патологии воспаления" один из основных теоретиков воспаления И.И. Мечников [1], получивший за эти работы в 1908 г. Нобелевскую премию вместе с П. Эрлихом. Попутно заметим, что остальные известные признаки воспаления (*rubor, tumor, calor, dolor, functio laesa*) также являются следствием интенсивной сосудистой реакции в очаге воспаления. Далее И.И. Мечников на многочисленных примерах, начиная от простейших до позвоночных (по целой лекции на каждый пример с приведением деталей своих опытов), доказывает, что признаки сосудистой реакции не являются обязательными признаками воспаления, очевидная сосудистая реакция появляется только у позвоночных параллельно формированию свойства теплокровности. В этом отношении интересны наблюдения воспалительной реакции у амфибий после нанесенного повреждения, особенно в анатомических участках, обедненных сосудами. В этом случае полный цикл реакции на повреждение вплоть до полной регенерации обеспечивается исключительно локальной миграцией клеток фагоцитоза без сопутствующего усиления кровенаполнения и пристеночной реакции лейкоцитов крови с их диапедезом через стенку сосуда. Таким образом, у амфибий в целом очевидная воспалительная реакция осуществляется классическим способом, унаследованным от беспозвоночных и первых кишечнополостных за счет локальной миграции фагоцитов. И лишь в зачаточной форме у высших амфибий, в зонах обильного кровоснабжения, и в основном на дальнейших стадиях эволюции позвоночных появляются привычные 5 признаков сосудистой воспалительной реакции. И.И. Мечников заключает, что "*существенный источник, primum movens (движущая сила, — от ред.), воспаления состоит в фагоцитной реакции животного организма*".

Новая теория был встречена медицинским миром враждебно. Илья Ильич характеризовал сам себя "*заблудившимся в медицине зоологом*". П. Эрлих оппонировал ему и считал, что главная роль в защите от инфекций принадлежит антителам крови, а фагоцитоз и в большей мере дегрануляция фагоцитов являются лишь вспомогательными эффекторными механизмами. Особый скепсис в отношении фагоцитоза как базового процесса воспаления возник после публикации Луи Пастером результатов эф -

lecture4_Layout 1 29.11.20 17:16 Page 50

фек тивных вакцинаций против бешенства. Под впечатлением этих работ Н.Ф. Гамалея писал, что "*дни теории фагоцитоза господина И.И. Мечникова сочтены*" [1].

Практически в течение всего XX века иммунология преимущественно развивалась по пути, указанному Эрлихом, а не Мечниковым. Сложилось представление, что существует лишь 3 причины хронического воспаления – эндогенные токсины, инфекции и аутоиммунные процессы. Причем под аутоиммунитетом подразумевали преимущественно процессы, запускаемые агрессией системы Т- и В-лимфоцитов против собственных антигенов. Так этиологию хронического воспаления еще в 2004 г. характеризовало 7-е издание знаменитого англоязычного руководства "*Robbins and Cotran. Pathologic Basis of Disease*" [2].

Тем не менее, к середине XX века были опубликованы уже достаточно обоснованные клинические наблюдения воспалительных заболеваний, развитие которых трудно связать с аутоагрессией системы специфического иммунитета.

Наследственные периодические воспалительные заболевания

Периодическая болезнь (семейная средиземноморская лихорадка). В 1948 г. H. Reimann [3] описал 6 наблюдений воспалительных синдромов, включающих периодическую лихорадку, доброкачественный пароксизмальный перитонит, циклическую нейтропению и перемежающуюся артралгию, которые объединил общим термином "периодическая болезнь". Основными критериями считались периодичность и доброкачественность течения. Причем H. Reimann [4] ссылается на найденную им публикацию еще от 1629 г., в которой некий Aubrey сообщил о похожем страдании у себя. Это заболевание проявлялось ознобом, тошнотой, рвотой, болями в животе, длящимися до полусуток и возникающими сначала каждые 2 недели, позже ежемесячно, один раз в 3 месяца, один раз в полгода. По-видимому, это клиническое описание можно считать первым наблюдением периодической болезни (ПБ).

В этиологии ПБ обсуждалась роль различных факторов, в том числе инфекционных и аллергических. R. Wallis (1955) и R. Nayel (1958) предполагали, что ПБ является "маской эпилепсии" [5]. Однако наиболее очевидными были клинические данные в пользу наследственной природы заболевания. В частности, характерной чертой заболевания была этническая ассоциированность болезни – ее широкое распространение у народов, проживающих в бассейне Средиземного моря. E. Janeway и H. Mosenthal [6] в 1908 г. наблюдали у 16-летней еврейки необычный пароксизмальный синдром, начавшийся с раннего детства и в течение нескольких лет проявлявшийся каждую пятницу лихорадкой и абдоминальными болями. H. Alt и M. Barker в 1930 г. описали двух братьев-армян, страдавших с детства приступами абдоминальных болей с лихорадкой, продолжающимися 1-2 суток и рецидивирующими каждые 3-4 дня [7]; при повторной лапаротомии у одного из братьев воспалительный очаг в брюшной полости выявлен не был. В дальнейшем высокая распространенность болезни среди армян, евреев-сефардов и более низкая – среди арабов и турков была показана разными авторами на больших группах больных. По данным О.М. Виноградовой [5], лица других национальностей среди больных ПБ встречались лишь в 2% случаев. Среди 86 пациентов-носителей гена ПБ, наблюдавшихся J. Samuels и соавт. (1998) [8], необычно высоким оказалось число итальянцев и евреев-ашкенази. Однако и в этой группе 96% пациентов ока зались представителями средиземноморской попу ляции. В группе из 150 больных ПБ, обследованных О.М. Ви но градовой, 88,6% составили армяне [5].

На наследственную природу ПБ указывала также высокая распространенность болезни среди родственников. По данным О.М. Виноградовой [5], 56 родственников 150 больных ПБ также страдали ПБ. Наибольшее число случаев заболевания приходилось на сибсов (35,2%), родителей (23%) и двоюродных сибсов (57,2%). Проведение близнецовых исследований позволило предположить аутосомно-рецессивный путь наследственной передачи. M. Shohat и соавт. (1992) показали, что из 11 пар двуяйцевых близнецов, один из которых был болен ПБ, только в 3 (т.е. не более 25%, что характерно для рецессивного наследования) отмечалась конкордантность по клиническим проявлениям ПБ, в то время как среди 10 пар однояйцевых близнецов выявлена полная клиническая конкордантность [9]. Зарегистрированные H. Reimann (1954) случаи доминантного типа наследования болезни отмечались на самом деле в пяти поколениях у 20 членов армянской семьи, у которых было многократное кровосмешение, что создавало эффект псевдодоминантного наследования [10]. На не сцепленный с полом (аутосомный) тип передачи указывало распространение заболевания среди лиц обоих полов с соотношением мужчины:женщины 2,3:1,0 [5].

Важным этапом, подтверждающим ранее сложившуюся генетическую концепцию, стал 1997 год, когда был клонирован ответственный за ПБ ген, обозначенный *MEFV* (*MEditerranean FeVer*) [11,12]. В том же году были идентифицированы 8 основных мутаций гена. Ген *MEFV* располагается в коротком плече 16-й хромосомы центромерно к гену гемоглобина, рядом с генами, ответственными за аутосомно-доминантный поликистоз почек и туберозный склероз [12-14]. Показано, что среди евреев-сефардов, выходцев из Испании, частота носительства *MEFV* составляет от 1:16 до 1:8 (при распространенности ПБ в этой популяции от 1:250 до 1:1000) [15]. Частота носительства среди евреев-ашкенази Южной Европы почти на 2 порядка ниже – 1:135 (при распространенности ПБ 1:73000). Частота носительства среди американских армян составляет 1:7 [16].

Каждая мутация может сочетаться с различным набором микросателлитных последовательностей, формируя несколько гаплотипов. Одна из самых распространенных мутаций (*M694V*) состоит в замене валина

lecture4_Layout 1 29.11.20 17:16 Page 51

на метионин в 694 положении и образует гаплотипы A, B, F, G и др. Гаплотип A (обозначаемый *MED*) обнаруживают у большинства носителей из числа североафриканских евреев и реже – среди иракских евреев, армян, арабов и турков. У иракских евреев обнаруживают гаплотип B, у небольшой части североафриканских евреев – гаплотипы F и G. Все указанные гаплотипы образуют родственную семью не только по *M694V*, но и по ряду идентичных участков в других микросателлитных последовательностях. По-видимому, все гаплотипы из *M694V*-семьи имеют общего предка. Среди армян, иракских евреев и евреев-ашкенази распространен гаплотип C (иначе именуемый *ARM3/DRUZE*), характеризующийся заменой аланина на валин в 726 положении (*V726A*-мутация). Гаплотипы J и K (обозначаемые также *ARM2*), обнаруженные только у армян, характеризуются заменой изолейцина на метионин в 680 положении (*M680I*). Выявлен также особый арабский гаплотип, названный *ARA2*. Таким образом, многие обнаруженные мутации образуют семьи гаплотипов, родственных по ряду нуклеотидных последовательностей, в том числе по наличию определенной мутации в гене *MEFV*.

Причина сохранения в современной средиземноморской популяции человека высокой частоты носительства *MEFV* остается неясной, однако сочетание ее с многочисленностью аллелей *MEFV* может свидетельствовать в пользу благоприятных условий для естественного отбора гетерозигот-носителей этих аллелей, по аналогии с распространенностью гена серповидноклеточной анемии в эндемичных очагах малярии.

Еще до открытия гена, ответственного за развитие ПБ, стали накапливаться данные о том, что в патогенезе воспаления при этом заболевании не задействованы механизмы адаптивного иммунитета. Сам факт наследственной закрепленности заболевания противоречил возможному участию B- и/или T-лимфоцитов. Результаты морфологических и патофизиологических исследований свидетельствовали о том, что основным субъектом воспаления при ПБ является нейтрофил. Так, в 1974 г. Л.В. Козловская [17] показала, что во время воспалительной атаки внутри нейтрофила резко снижается концентрация миелопероксидазы, и одновременно повышается ее концентрация в сыворотке крови. Эффективность лечения ПБ колхицином, который блокирует микротубулярный аппарат фагоцитов, также косвенно подтверждает принципиальное значение фагоцитов и, в первую очередь, нейтрофилов в реализации воспаления при этом заболевании. Окончательно эти представления были обоснованы после обнаружения гена *MEFV*. Продуктом этого гена является белок пирин, или мареностpин (от латинского *Mare Nostrum* – Средиземное море) [11,12].

Большинство мутаций, вызывающих ПБ, локализуются в 10 экзоне [18,19], который кодирует мотив, известный как B30.2/SPRY домен (PRYSPRY), расположенный на C-конце белка пирина. Однако, ПБ могут вызывать также мутации, затрагивающие другие домены. На N-конце белка находится домен, также называемый пирином, и домены B-box, bZIP и суперспиральный домен. После расщепления пирина каспазой-1 происходит транслокация его N-концевого фрагмента в ядро [20]. N-концевой фрагмент пирина способен активировать NF-κB путем повышения кальпаин-опосредованной деградации I κB-α. Кроме того, пирин может находиться в цитоплазме фагоцитов, связываться с тубулином и микротрубочками [21].

Пирин взаимодействует с белками ASC и CARD. В результате может происходить подавление механизмов апоптоза, однако более важный эффект связан со способностью пирина контролировать формирование ядра инфламмасомы – устойчивого к ферментативному расщеплению макромолекулярного белкового комплекса в цитоплазме клеток, необходимого для активации провоспалительных цитокинов. Существует несколько вариантов инфламмасом. Пирин способен контролировать те из них, которые активируют интерлейкин (ИЛ)-1β, либо за счет конкурентного ингибирования каспазы-1 [20], либо формируя собственную инфламмасому [22].

Экспрессия *MEFV* происходит почти исключительно в гранулоцитах и не наблюдается в лимфоцитах и моноцитах [11]. Не обнаруживают экспрессии гена и в других тканях. Согласно основной в настоящее время рабочей гипотезе, пирин является базовым регулятором воспалительного ответа нейтрофилов. Таким образом, воспаление при ПБ реализуется без участия лимфоцитов, только за счет вовлечения фагоцитов (в основном нейтрофилов) системы врожденного иммунитета.

Клинические проявления ПБ наиболее четко очерчены по сравнению с другими периодическими синдромами и были подробно проанализированы уже в работах E. Sohar и соавт. (1967) [23], а в нашей стране – О.М. Виноградовой (1964, 1973) [5], В.А. Аствацатряна и соавт. [24]. Клиническая картина болезни складывается из периодических приступов лихорадки в сочетании с абдоминалгиями (у 91% больных), торакалгиями (у 57%), артралгиями (у 45%) и другими, более редкими, проявлениями [25,26]. У большинства пациентов возникают симптомы раздражения брюшины, сочетание которых с лихорадкой, нейтрофильным лейкоцитозом и повышением маркеров острой фазы воспаления делает этот перитонит трудно отличимым от бактериального перитонита, поэтому многим пациентом выполняют неоправданные лапаротомии. Характерным признаком болезни, имеющим диагностическое значение, является стереотипность приступов. Пациенту, как правило, без труда удается отличить боль и лихорадку, вызванные приступом болезни, от подобных симптомов другого генеза.

Болезнь возникает преимущественно в детском или юношеском возрасте. В период между приступами болезненных проявлений не отмечается, а во время приступа болезни некоторые пациенты сохраняют работоспособность. Длительность приступа может составлять от 12 ч до 3 суток, а продолжительность

lecture4_Layout 1 29.11.20 17:16 Page 52

межприступного периода у одного и того же пациента – от нескольких дней до нескольких месяцев. Иногда приступы следуют один за другим с промежутками в 1-3 дня, но возможны и длительные ремиссии до нескольких лет.

Самое тяжелое проявление ПБ – АА-амилоидоз, строящийся из циркулирующего белка-предшественника SAA, близкого С-реактивному белку. Частота амилоидоза, по данным разных авторов, варьируется от 20 до 40% [25,26]. В любом случае, прогноз болезни определяется наличием и тяжестью амилоидоза. Основным органом-мишенью при АА-амилоидозе являются почки. В течении амилоидной нефропатии обычно удается выделить три стадии – протеинурическую, нефротическую и стадию почечной недостаточности. Нелеченный АА-амилоидоз в рамках ПБ обычно прогрессирует быстрее, чем вторичный АА-амилоидоз.

Вследствие четко очерченных клинических проявлений ПБ ее диагностика, особенно при получении противоречивых результатов генетического исследования (гетерозиготное носительство или мутации неопределенного значения), возможна по клиническим критериям [27].

Несмотря на наследственный характер заболевания в настоящее время существуют эффективные методы лечения. С 1970 г. в практику вошел колхицин, который позволил не только предупреждать приступы болезни, но также проводить лечение и профилактику амилоидоза, что существенно улучшило прогноз больных. Механизм противовоспалительного действия колхицина может быть связан с торможением активности нейтрофилов, способностью уменьшать продукцию ИЛ-1, снижать проницаемость сосудистой стенки. Ежедневный прием 1 мг колхицина позволяет проводить надежную профилактику приступов ПБ и амилоидоза. Терапевтическая доза при уже сформировавшемся амилоидозе составляет 2 мг/сут. По данным клиники им. Е.М. Тареева, колхицин эффективен даже у большинства больных с нефротическим синдромом, однако эффект наступает не сразу, спустя 2-4 года постоянного приема препарата [25]. Эффективность колхицина при амилоидозе почек резко снижается на стадии почечной недостаточности, свидетельствующей о тяжести склеротических изменений. Указанные дозы обычно хорошо переносятся, в том числе при многолетнем приеме. Нередко развивающаяся в начале лечения диарея носит преходящий характер и, как правило, не требует полной отмены препарата.

Вместе с тем, колхицин изначально неэффективен приблизительно у 15-20% больных ПБ. Эффективно преодолеть колхицинорезистентность у таких больных позволяет применение ингибиторов ИЛ-1 – наиболее патогенетически обоснованных препаратов.

Помимо ПБ существуют и другие наследственные периодические воспалительные синдромы, клиническая картина которых менее четко очерчена.

Криопиринопатии (криопирин-ассоциированный периодический синдром). В 1962 г. T. Muckle и M. Wells сообщили о заболевании, выявленном у многих членов английской семьи в 5 поколениях [28]. Болезнь, передающаяся аутосомно-доминантным путем, начиналась с детства или юности у 9 из 18 членов семьи. Основными проявлениями болезни были приступы лихорадки, крапивница или отек Квинке, прогрессирующая глухота, впоследствии у 7 больных к этим симптомам присоединился амилоидоз почек, послуживший причиной смерти от уремии в возрасте 30-56 лет. Исследователи не обнаружили какого-либо определенного аллергена для возникновения крапивницы и отека Квинке, они провоцировались, как правило, стрессом и жирной пищей. При вскрытии ни у одного из двух больных не удалось обнаружить амилоид в кохлеарном нерве или вестибулярном аппарате, Кортиев орган у них вовсе отсутствовал, отмечалась атрофия кохлеарного нерва.

Публикация утвердила взгляд на синдром Макла-Уэллса как на вариант наследственного, преимущественно нефропатического, амилоидоза, а благодаря приступообразному течению и сходству некоторых симптомов, заболевание представлялось похожим на ПБ. Взаимосвязь аллергических проявлений и глухоты оставалась неясной, что делало синдром Макла-Уэллса весьма “аморфной” болезнью.

J.T. Black (1969) обнаружил связь эпизодов крапивницы с действием холода, высыпания у женщин затухали перед и во время менструаций [29]. Это наблюдение выявило определенное сходство крапивницы при синдроме Макла-Уэллса с другим наследственным заболеванием – семейной холодовой крапивницей, также наследуемой по аутосомно-доминантному пути.

В 1969 г. О.М. Виноградова, И.Е. Тареева, В.В. Серов и И.А. Борисов описали русскую семью, в 3 поколениях которой у 11 из 13 человек имелись частые приступы лихорадки, сочетавшейся с крапивницей, желудочно-кишечной диспепсией, лимфаденопатией и миалгиями; у одного члена семьи выявлена глухота, а еще у одного – сирингомиелия [30]. У 6 членов семьи отмечено поражение почек, из них у пробанда при биопсии почки был обнаружен амилоид. У 9 членов семьи заболевание началось в первые два десятилетия жизни.

В 1999 г. L. Cuisset и соавт. обследовали три семьи больных синдромом Макла-Уэллса и обнаружили, что ген болезни локализуется в длинном плече 1 хромосомы, в зоне *1q44*, и занимает участок между маркерами *D1S2811* и *D1S2882* [31]. В 2000 г. при исследовании генома больных наследственной холодовой крапивницей установлено, что ген холодовой крапивницы располагается в той же зоне (*1q44* между маркерами *D1S423* и *D1S2682*), что и ген синдрома Макла-Уэллса [32].

Впервые описанная в 1940 г. R. Kile и H. Rusk семейная холодовая крапивница проявляется уртикарной или мелкомакулярной незудящей эритемой в сочетании с лихорадкой, возникающими после воздействия холода [33]. Нередко приступ сопровождается ознобом, артралгиями и скованностью суставов, а также лейкоцитозом. Разнообразие вариантов течение болезни может объ-

lecture4_Layout 1 29.11.20 17:16 Page 53

ясняться наличием множества различных аллелей гена либо влиянием окружающей среды на фенотип болезни. Типичный случай холодовой крапивницы характеризуется изолированным вовлечением кожи и общевоспалительными явлениями, в то время как сочетание с нейросенсорной тугоухостью характерно для синдрома Макла-Уэллса.

Указания T. Muckle и M. Wells (1962) [28], а также G. Lagrue (1972) [34] на отсутствие спирального органа у больных с синдромом 1q44 могут быть объяснены атрофией, а не исходным недоразвитием этого органа. Иначе было бы невозможно объяснить возникновение тугоухости по прошествии нескольких лет после рождения. Также при исходном отсутствии слуха невозможно было бы и формирование речевого навыка. Наконец, прогрессирующий характер тугоухости свидетельствует об исходном наличии слуха.

Исследование генетики несиндромной наследственной тугоухости, ранее известной как DFNA34, позволило K.Kurima и соавт. (2000) установить, что кодирующий ее ген располагается между маркерами *D1S102* и *D1S3739* в зоне *1q44* и накладывается на локус семейной холодовой крапивницы [35]. В настоящее время дискутируется вопрос о том, является ли этот ген одним из аллелей семейной холодовой крапивницы, или это разные гены, наследуемые сцепленно.

Результаты генетических исследований показали, что существует еще один клинический вариант заболевания, ассоциированный с этим геном – NOMID (Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease) [36]. Этот наиболее тяжелый вариант проявляется не только продолжительными приступами лихорадки, уртикарной сыпи и артропатии, а также нейросенсорной тугоухостью, но и сопровождается асептическим менингитом, который приводит к повышению внутричерепного давления и, как следствие, к гидроцефалии, атрофии мозга и хроническому отеку зрительного нерва и его атрофии. Больные с гидроцефалией часто имеют “типичное лицо” с выступающими лобными буграми, увеличенным объемом мозгового отдела черепной коробки и седловидным носом [37]. Типична задержка умственного развития, которая обусловлена несколькими причинами: перинатальным инсультом, воспалением центральной нервной системы и атрофией мозга. Приступы начинаются с первых недель жизни [36]. У 30-40% больных NOMID развивается деформирующая артропатия из-за нарушения кальцификации эпифизов и чрезмерного роста хряща [37].

Таким образом, хроническая холодовая крапивница, синдром Макла-Уэллса и NOMID оказались проявлениями одной и той же наследственной патологии, кодируемой геном *1q44*. Ген кодирует белок NLRP3, который, с одной стороны содержит домен, подобный рецептору NOD (NLR), а с другой – домен пирин и, следовательно, составляет с белком пирином и рядом других родственных белков единую белковую семью. В отличие от ПБ, индуцируемой мутациями в пирине, для ряда клинических синдромов, ассоциированных с NLRP3, характерна зависимость от воздействия холода, поэтому белок NLRP3, в отличие от пирина, еще называют криопирином, а синдромы, ассоциированные с мутациями криопирина, – криопиринопатиями.

Белок NLRP3 образует криопириновую инфламмасому и является ее основным компонентном. Он состоит из N-концевого постоянного “домена смерти” из ~90 аминокислот и домена пирин (39-41 аминокислота), а его C-конец, богатый лейциновыми повторами, участвует в узнавании бактериальных компонентов. Другим доменом NLRP3 является АТФ-связывающая кассета (нуклеотид-связывающий домен, NBD, или NACHT-домен), в котором, как было показано в ряде исследований в бесклеточных системах [38] и в экспериментах *in vitro* [39], локализуется большинство мутаций при криопиринопатиях. Его мутации делают возможной активацию белка без обычной костимуляции АТФ, при этом большинство из них располагаются в непосредственной близости с гипотетическим местом связывания АТФ [40]. Мононуклеары больных NOMID или синдромом Макла-Уэллса при стимуляции липополисахаридом секретируют ИЛ-1 в более высокой концентрации, чем мононуклеары здоровых людей, но при добавлении АТФ концентрация секретируемого ИЛ-1 в обеих группах становилась одинаковой [41]. Это подтверждает гипотезу о том, что при мутациях в NLRP3 синтез ИЛ-1 становится возможным без участия АТФ. Однако при инактивирующих мутациях в месте связывания АТФ гиперпродукции ИЛ-1 не наблюдается [39]. Это доказывает необходимость связывания АТФ для активации NLRP3 у здоровых людей и возможность активации NACHT-домена без связывания с АТФ при криопиринопатиях [42,43].

Таким образом, криопиринопатии, как и ПБ, являются заболеваниями, при которых ведущее значение в индукции воспаления принадлежит гиперпродукции ИЛ-1 фагоцитами врожденного иммунитета без участия системы адаптивного иммунитета. В отличие от ПБ, при криопиринопатиях реализация воспаления, вероятно, меньше связана с функционированием микротубулярного аппарата, так как колхицин при криопиринопатиях обычно не эффективен. Основой лечения криопиринопатий является применение ингибиторов ИЛ-1, которые дают быстрый эффект, существенно улучшая показатели здоровья у пациентов.

Синдром недостаточности мевалонаткиназы. Еще одной наследственной периодической лихорадкой, ассоциированной с гиперпродукцией ИЛ-1, является синдром недостаточности мевалонаткиназы (гиперимуноглобулинемия Д, HIDS), в патогенезе которой также важную роль играет нарушение регуляции функции инфламмасомы [44]. HIDS – аутосомно-рецессивное заболевание, вызываемое мутацией в гене мевалонаткиназы (*MVK*) [45]. Описано более 100 мутаций данного гена, однако заболевание вызывают около 30% из них [46]. Наиболее распространенной мутацией, выявляемой у 50% больных, является *V377I* [47]. У большинства ее гомозиготных носителей наблюдается

lecture4_Layout 1 29.11.20 17:16 Page 54

легкое или даже бессимптомное течение HIDS, однако в ряде случаев развивается тяжелое заболевание, которое ранее называли мевалоновой ацидурией [95,96]. Это наиболее тяжелое проявление HIDS, характеризующееся приступами лихорадки, выраженными неврологическими нарушениями, задержкой роста и ранней смертью. Тяжесть течения HIDS коррелирует с остаточной ферментативной функцией патологического белка [50]. Как правило, при HIDS наблюдается снижение функции мевалонаткиназы до 1-10%, в наиболее тяжелых случаях активность фермента может быть снижена до 1% от нормальной.

В большинстве случаев первые клинические симптомы HIDS появляются в раннем детстве, у 78% больных первые приступы развиваются в возрасте до 12 месяцев, у 94% – до 4 лет [46]. Приступы лихорадки, как правило, продолжаются 3-7 дней и повторяются каждые 4-6 недель в течение всей жизни [51], но чаще наблюдаются в детском и подростковом возрасте [52]. Они могут быть спровоцированы вакцинацией, травмой, операцией или стрессом. Помимо лихорадки с ознобом для HIDS также характерна двусторонняя лимфаденопатия (94%), как правило, шейная, и боли в животе (72%), сопровождающиеся диареей (82%) и рвотой (56%) [53]. К другим клиническим проявлениям HIDS относят головные боли, сплено- и гепатомегалию [51]. У 80% больных наблюдается полиартралгия, у 68% – неэрозивные артриты крупных суставов. Более чем у 80% больных отмечается сыпь – папулярная, уртикарная, узловая или пурпура [51]. Более редкими клиническими симптомами являются серозиты, миалгии, оральные или генитальные язвы [52]. Амилоидоз – это редкое осложнение HIDS, описанное в единичных случаях [54-57].

После описания гена *MVK* некоторое время оставалась неясной его связь с патологией иммунной системы. Мевалонаткиназа эксспрессируется в разных типах клеток и принимает участие в превращении мевалоновой кислоты в 5-фосфомевалоновую на начальном этапе каскада синтеза холестерина из нестероидных изопренов [58]. Как правило, мутации при мевалоновой ацидурии локализуются в каталитическом центре фермента, другие HIDS-ассоциированные мутации расположены на протяжении всего белка. Изначально рассматривали 2 патогенетических пути, проводящих к развитию заболевания. Согласно первой гипотезе, избыток мевалоновой кислоты оказывает токсическое действие. Вторая гипотеза была основана на нарушениях в каскадах сигнальных путей ввиду снижения концентрации изопреноидов [47,51]. Также при HIDS описано нарушение апоптоза лимфоцитов, однако молекулярная основа данного явления к настоящему времени не изучена. Недавние исследования по изучению сигнального пути, ведущего к развитию HIDS, показали, что вследствие недостаточности изопреноидов происходит изменение активности ГТФ-азы Rac1, фосфоинозитид-3 киназы (PI3K) и протеинкиназы B (PKB), что приводит к увеличению активности каспазы-1 и синтезу ИЛ-1β [59].

Влияние повышенной концентрации IgD на развитие симптомов заболевания также остается неясным [60]. У некоторых детей клинические проявления HIDS появляются до повышения концентрации IgD, которая в большинстве случает не коррелирует с тяжестью и активностью заболевания. Кроме того, у ряда больных концентрация IgD не повышается даже при наличии выраженных клинических проявлений заболевания [61].

В настоящее время нет единого мнения относительно лечения заболевания, хотя в ряде исследований, основанных на доказанной патогенетической роли ИЛ-1β, показана высокая эффективность ингибиторов ИЛ-1 в лечении HIDS [62,63]. Более того, у взрослых больных с нечастыми и нетяжелыми приступами нет необходимости в профилактическом постоянном применении анакинры, а достаточно введения препарата во время приступа для уменьшения его тяжести и длительности. Таким образом, исходя из выше описанного механизма развития заболевания и эффективности в его лечении блокаторов ИЛ-1β, ряд ученых склонны относить HIDS к заболеваниям, патогенез которых базируется на патологии инфламмасомы. Хотя некоторые данные, в частности увеличение активности мевалонаткиназы в фибробластах в условиях контролируемого фолдинга, свидетельствуют о вкладе в патогенез заболевания нарушений в фолдинге белка [64].

TRAPS (периодический синдром, связанный с рецептором фактора некроза опухоли). Механизмы воспаления несколько отличаются при еще одном периодическом воспалительном синдроме – TRAPS (ранее именовался семейной ирландской лихорадкой). Это заболевание характеризуется приступами лихорадки в сочетании с болями в животе (у 77% больных). Абдоминалгии сходны с таковыми при ПБ: боли начинаются резко, сопровождаются симптомами раздражения брюшины, в 1/3 случаев приводят к неоправданному хирургическому вмешательству [65]. В 64% случаев отмечаются миалгии, сочетающиеся, по данным проведенных биопсий, с моноцитарными фасцикулитами, которые можно выявить с помощью магнитно-резонансной томографии [66]. Боль обычно носит колющий характер и нередко сопровождается рожеподобной сыпью. Реже отмечается уртикарная, макулярная сыпь, она может носить серпигинозный и сетчатый характер. У половины больных наблюдаются поражение глаз в виде рецидивирующего конъюнктивита и переднего увеита, а также периорбитальные отеки [67]. К другим частым симптомам TRAPS относятся артралгии и артриты (у 51% больных), плеврит (у 32%) и неврологические проявления, такие как головная боль (у 68%), асептический менингит, неврит глазного нерва, нарушение поведения. Более редкие клиническими проявления – боли в мошонке, перикардит, фарингит и шейная лимфаденопатия [65].

Серьезным осложнением является АА-амилоидоз, который наблюдается у 24% больных с мутацией, затра-

lecture4_Layout 1 29.11.20 17:16 Page 55

гивающей цистеин, и у 2% пациентов без данной мутации, как правило, при отсутствии адекватного лечения. В исследовании, проведенном в США, амилоидоз развился у 14% больных с TRAPS, из них у 93% выявлялась мутация, затрагивающая цистеин [68].

Первые симптомы заболевания появляются, как правило, в детском и подростковом возрасте (в среднем, в 10 лет), однако описано начало заболевания как на первом году жизни, так и в 63 года. Существенным отличием приступов TRAPS от таковых ПБ является более длительное течение воспалительных атак – около 14 дней, однако приступ может длиться в течение многих недель.

Причиной развития TRAPS является аутосомно-доминантная мутация в гене *TNFRSF1A*, который кодирует p55 субъединицу рецептора фактора некроза опухоли-α (TNFR1) [69], что и послужило причиной переименования семейной ирландской лихорадки в TRAPS. К настоящему времени выявлено около 100 мутаций, вызывающих TRAPS. Вариант, при котором происходит замена цистеина в аминокислотной последовательности рецептора, отличается наиболее тяжелым течением и высоким риском развития амилоидоза [70]. Распространенность TRAPS в настоящее время точно не установлена, в Германии частота его диагностики составляет 5,6 на 10^6 детей в год [71].

В настоящее время считается, что при мутации в TNFR1 нарушается расщепление металлопротеазами внеклеточного фрагмента рецептора. В результате происходит постоянная стимуляция через мембранный рецептор и снижается внеклеточный пул растворимого рецептора, обладающего ингибиторным действием [72]. Также при мутации TNFR1 снижается его сродство к фактору некроза опухоли-α (ФНО) [73]. Lobito и соавт. показали, что мутантные рецепторы не образуют олигомеры с рецепторами дикого типа, возможно лишь формирование гомо-олигомеров [74]. Мутации TNFR1 приводят к спонтанной активации MAPK – JNK и p38, что делает эти клетки более восприимчивыми к низким дозам воспалительных стимулов, таких как липополисахариды [75]. Повышение активности MAPK также инициирует высвобождение активных форм кислорода.

В соответствии с установленными механизмами развития TRAPS были предприняты попытки лечения TRAPS блокаторами ФНО, что в большинстве случаев ожидаемо приводило к ремиссии заболевания [76] и доказывало гипотезу о связи этого синдрома с патологией TNFR1. В то же время сетевой характер функционирования цитокинов позволяет эффективно использовать при этом заболевании также ингибиторы ИЛ-1 [77,78].

Патогенез TRAPS связан с несколько иным механизмом воспаления – нарушением фолдинга белков. Однако и в этом случае затрагиваются молекулярные механизмы врожденного иммунитета, при этом патогенез воспаления опять же сводится к активации ключевых провоспалительных цитокинов.

Открытие молекулярных механизмов описанных периодических наследственных лихорадок позволило по-новому взглянуть на механизмы воспаления и на рубеже 2000-х годов выделить из состава аутоиммунных заболеваний особую этиологическую группу “аутовоспалительных заболеваний”, генез которых не связан с аутоагрессией системы адаптивного иммунитета (В-, Т-лимфоциты). Эти заболевания являются генетически детерминированными и связаны со спонтанной активностью фагоцитов врожденного иммунитета, характеризуются беспричинными повторяющимися приступами лихорадки в сочетании с воспалением кожи, серозных оболочек и суставов [79,80]. Характерным осложнением большинства аутовоспалительных заболеваний является вторичный АА-амилоидоз, обусловленный сохранением высоких концентраций в крови белка острой фазы воспаления SAA. Перечисленные периодические наследственные лихорадки послужили базовой моделью для отработки нового понятия.

Однако, к настоящему времени показано, что число аутовоспалительных заболеваний существенно больше. Более того аутовоспалительные реакции играют важную роль и в патогенезе таких широко распространенных, ранее считавшихся идиопатическими заболеваний, как подагра, серонегативные спондилоартропатии, воспалительные заболевания кишечника, интерстициальные болезни легких и др. Их объединение стало возможным благодаря пониманию особенностей патогенеза, в котором ведущую роль играют генетически детерминированные нарушения врожденного иммунитета, а механизмы специфического иммунитета, как гуморального, связанного с синтезов аутоантител, так и Т-клеточного, не имеют особого значения [80]. Кроме того, аутовоспалительные реакции принимают участие в патогенезе таких классических аутоиммунных заболеваний, как ревматоидный артрит и системная красная волчанка [80].

Классификация и общие представления о патогенезе аутовоспалительных заболеваний

В настоящее время результаты молекулярно-генетических исследований позволили выделить 36 аутовоспалительных заболеваний, однако их число продолжает расти [81]. Названия этих заболеваний в первую очередь отражают названия генов/белков, мутации которых индуцируют развитие заболевания, однако единые принципы наднозологической классификации окончательно не разработаны и порождают многочисленные дискуссии. Большинство исследователей предлагают выделять ведущий биологический механизм, например, инфламмасомопатии и интерферонопатии, на сходных принципах основана также группировка по основному цитокину, гиперпродукция которого вызывает большинство патологических признаков и воздействие на который способно индуцировать устойчивую ремиссию. Существуют также терапевтические подходы (ингибиторы янус-киназ), воздействующие на ведущие сигнальные механизмы передачи провоспалительного

lecture4_Layout 1 29.11.20 17:16 Page 56

стимула, что обосновывает классификации, описывающие механизмы рецепции этого стимула и принципы регуляции функции этих рецепторов.

В идеальном случае классификация аутовоспалительных заболеваний должна учитывать характер рецепторного распознавания провоцирующих патогенов, задействованные сигнальные пути передачи этого сигнала, ведущие клетки и регуляторы их активности (цитокины, хемокины, простагландины), степень острофазового воспалительного ответа. Это может быть оценено по молекулярным маркерам в очаге воспаления и/или по набору экспрессируемых генов задействованных клеток. Однако в настоящее время такой подход недостаточно разработан и, вероятно, трудно реализуем, так как предполагает громоздкую программу обследования.

Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о том, что при разных аутовоспалительных заболеваниях патологические изменения наблюдаются на разных уровнях: в одних случаях страдает функция рецепции провоспалительных стимулов, в других – передача сигнала, в третьих – мутации непосредственно нарушают эффекторные механизмы реализации провоспалительных стимулов, например, проявляются спонтанной гиперпродукцией провоспалительных цитокинов и т.д.

Так, при синдроме Блау (увеит, сыпь и артрит, вызванные неказеозными эпителиоидными гранулемами, – саркоидоз детей) мутации поражают ген внутриклеточного рецептора NOD2. В этом случае в дендритных клетках нарушается процесс аутофагии (секвестрация белков цитоплазмы с аномальной структурой в фаголизосомы и их последующая деградация), дефектные аутофагосомы цитоплазмы блокируют систему деградации отработавших белков в фагоцитах (неполный фагоцитоз), что сопровождается образованием гранулем [82,83].

Сходный механизм нарушений характерен для интерферонопатий I типа. Так, прототипический вариант этой группы заболеваний синдром Айкарди-Гутиера (врожденная энцефалопатия, напоминающая проявления врожденных вирусных инфекций) характеризуется аномальной активностью внутриклеточных сенсоров MDA-5, предназначенных для распознавания чужеродных (вирусных) двуспиральных РНК. Мутации этих сенсоров приводят к их спонтанной активности под влиянием собственных РНК организма и последующей гиперпродукции интерферонов I типа [84].

Различные инфламмасомопатии являются примером непосредственного вовлечения эффекторного механизма реализации провоспалительного стимула в гиперпродукцию провоспалительных цитокинов. В настоящее время выделяют 8 основных типов инфламмасом, которые, обычно, представляют собой конгломерат трех типов молекул – сенсора, адапторной молекулы и эффекторной молекулы. В качестве эффектора выступают различные типы каспаз, адапторной молекулой во всех случаях является ASC (*apoptosis associated speck-like protein* – протеин, подобный пятну и ассоциированный с апоптозом). Многообразие инфламмасом определяется различиями сенсорных молекул. Виды инфламмасом, их состав и ассоциация с аутовоспалительными заболеваниями суммированы в табл. 1 [81].

Наличие в составе инфламмасом прокаспазы-1 обусловливает гиперпродукцию во всех случаях ИЛ-1 и родственного ему ИЛ-18. С активностью каспазы-1 связывают также реализацию необычного типа клеточной смерти – пироптоза, при котором каспаза-1 индуцирует активацию газдермина-Д. Олигомеры последнего мигрируют в сторону мембраны клетки и формируют в мембране широкие поры диаметром 10-15 нм с последующим набуханием и разрушением клетки.

Гиперпродукция ИЛ-1 и ИЛ-18, несмотря на их родство и сходные эффекты в физиологических условиях, при аутовоспалительных заболеваниях может сопровождаться несколько отличающимися эффектами. Гиперпродукция ИЛ-1 реализует преимущественно симптомокомплекс криопиринопатий, в то время как ИЛ-18 способен индуцировать синдром активации макрофагов. Дефицит рецепторов к ИЛ-36, еще одному интерлейкину из семейства ИЛ-1, проявляется изменениями по типу псориаза. Для интерферонопатий характерно наличие васкулопатий вследствие системной эндотелиальной дисфункции.

Практически все аутовоспалительные заболевания сопровождаются нарушениями в системе внутриклеточного гомеостаза белка, при которых протеасомные механизмы не справляются с возросшим потоком аномальных белков, подлежащих деградации. Однако среди

ТАБЛИЦА 1. Варианты инфламмасом

Инфламмасома	Ассоциированные белки	Аутовоспалительные заболевания
NLRP1	ASC, прокаспаза-1, прокаспаза-5	NLRP1-ассоциированное аутовоспаление с артритом и дискератозом, ладонно-подошвенной карциномой, семейным хроническим кератозом и лихенификацией, роговичным и эпителиальным дискератозом
NLRP3	ASC, прокаспаза-1, каспаза-8, NEK7, кардиолипин	Криопиниропатии, синдром Шницлер
Pyrin	ASC, прокаспаза-1, 14-3-3	ПБ, семейное аутовоспалительное заболевание с нейтрофильным дерматозом
NLRC4	ASC, прокаспаза-1, NAIP	Заболевание, подобное синдрому активации макрофагов, криопиринопатиям
NLRP6	ASC, прокаспаза-1	Не установлено
NLRP7	ASC, прокаспаза-1	Семейные гидатидиформные родимые пятна
NLRP12	ASC, прокаспаза-1	Заболевание, подобное криопиринопатиям
AIM2	ASC, прокаспаза-1	Системная красная волчанка, псориаз

lecture4_Layout 1 29.11.20 17:16 Page 57

аутовоспалительных заболеваний можно выделить также такие, при которых дисфункция протеасом является ведущим молекулярным нарушением. К ним могут быть отнесены хронический атипичный нейтрофильный дерматоз с липодистрофией и повышением температуры (CANDLE), синдром контрактур суставов, мышечной атрофии, микроцитарной анемии, паннникулита (JMP), болезнь Паркинсона и др. Накопление в цитоплазме аномальных белков при этих заболеваниях сопровождается гиперпродукцией интерферонов I типа, оксидативным стрессом с последующей активацией воспаления, в том числе через гиперпродукцию ИЛ-6 [81].

С другой стороны, дисфункция протеасом неминуемо приводит к дисфункции альтернативного механизма поддержания белкового гомеостаза – аутофагии. Деградации способом аутофагии подвергаются также инфламмасомы, аномальные внутриклеточные и мембранные рецепторы. Например, мутантные рецепторы к ФНО, не подвергаясь шеддингу (смыванию) после взаимодействия с лигандом, задерживаются на мембранах эндоплазматического ретикулума и способны индуцировать лиганд-независимый активирующий сигнал, запускающий оксидативный стресс. Это стимулирует образование инфламмасом, чем, видимо, и объясняется эффективность ингибиторов ИЛ-1 при TRAPS. Суммация процессов нарушенного гомеостаза белков приводит к превышению потенциала аутофагии и становится мощным фактором воспалительной стимуляции, в частности запускает гиперпродукцию ИЛ-23 и, следовательно, ИЛ-17 [81].

Нарушение процесса аутофагии приобретает особое значение при так называемых полигенных аутовоспалительных заболеваниях, в частности анкилозирующем спондилоартрите. Процессинг антигенов первого класса главного комплекса гистосовместимости (HLA-I) непосредственно связан с использованием аппарата протеасом и аутофагии, поэтому любые нарушения этих процессов приводят к аномальному функционированию HLA-I, особенно при носительстве таких патогенных аллелей, как HLA-B27. Повышенное сродство такого аллельного белка к интерферону-γ является фактором мощной воспалительной стимуляции и причиной внутриклеточного стресса при деградации этого комплекса методом аутофагии.

Нарушения аутофагии являются также важным фактором амилоидогенеза, так как способствуют накоплению внутри макрофагов амилоидогенного SAA с последующим формированием амилоидускоряющей субстанции (конгломерат амилоидогенных белков, не подвергшихся аутофагии, которые становятся затравочным ядром для образования амилоида в интерстиции после гибели макрофага).

Таким образом, нарушение процессов протеасомной деградации и аутофагии становится центральным моментом, объединяющим все аутовоспалительные заболевания в единую группу воспаления и амилоидогенеза.

Наиболее широко распространенная в настоящее время классификация аутовоспалительных заболеваний предполагает выделение 8 групп, представленных в табл. 2. Согласно этой классификации, выделяют заболевания, сопровождающиеся гиперпродукцией ИЛ-1, интерферонопатии, заболевания с нарушением регуляторной функции NF-κB в кератиноцитах или в сочетании с интерферонопатией или гранулематозом, заболевания с синдромом активации макрофагов, ферментопатии в клетках врожденного и адаптивного иммунитета, наконец, неклассифицируемые аутовоспалительные заболевания [81].

Лечение аутовоспалительных заболеваний.

Наиболее отработаны подходы к лечению аутовоспалительных заболеваний, ассоциированных с гиперпродукцией ИЛ-1. В двойном слепом, плацебо-контролируемом, рандомизированном исследовании полный ответ на одну инъекцию канакинумаба, человеческих моноклональных IgG1 антитела к ИЛ-1β, был достигнут у 34 (97%) из 35 пациентов с криопиринопатиями [85]. Во время двойной слепой 24-недельной части исследования ответ на лечение сохранялся у всех 15 больных, продолжавших подкожные инъекции канакинумаба в дозе 150 мг каждые 8 недель, в то время как у 13 (81%) из 16 пациентов группы плацебо наблюдались обострения заболевания ($p<0,001$). Переход с плацебо на канакинумаб во время третьей части исследования привел к быстрому уменьшению симптомов и снижению концентрации острофазовых белков, а через 48 недель ремиссия заболевания была отмечена у 28 (90%) из 31 больного.

H. Lachmann и соавт. провели мета-анализ 5 исследований, в которых изучались эффективность и безопасность канакинумаба в целом у 185 больных криопирин-ассоциированным периодическим синдромом. Полный ответ был достигнут у 109 (85,2%) из 128 пациентов, которые ранее не получали ингибитор ИЛ-1β. У 84 из 128 пациентов доза составляла 150 мг или 2 мг/кг, а у 42 больных она была увеличена до 300 или 600 мг (4-8 мг/кг). У 142 (89,3%) из 159 пациентов не были зарегистрированы рецидивы заболевания. К концу исследования у пациентов, получавших канакинумаб в дозе 150 мг (2 мг/кг) каждые 8 недель, отмечено более значительное снижение активности заболевания, которую оценивали на основании общего мнения врачей и наличия симптомов, чем у пациентов, которым потребовалось увеличение дозы (на 91,4% и 60,0-77,8%, соответственно). К концу исследования низкая активность болезни наблюдалась у 92,0% больных с семейной холодовой крапивницей, 85,1% пациентов с синдромом Макла-Уэллса и 81,8% больных с NOMID.

Данный мета-анализ подтвердил эффективность терапии канакинумабом у пациентов со всеми фенотипами криопирин-ассоциированного периодического синдрома. Увеличение дозы препарата чаще всего требовалось более молодым пациентам и больным с

lecture4_Layout 1 29.11.20 17:16 Page 58

ТАБЛИЦА 2. Классификация аутоиммунных заболеваний

Аутовоспалительныее заболевания	Ген	Преимущественно вовлеченный цитокин
Вызванные гиперпродукцией ИЛ-1		ИЛ-1
Криопиринопатии	*NLRP3 (1q44)*	
ПБ	*MEFV (16p13.3)*	
Семейное аутовоспаление с нейтрофильным дерматозом	*MEFV (16p13.3)*	
Дефицит мевалонаткиназы	*MVK (12q24.11)*	
TRAPS	*TNFRSF1A (12p13.31)*	
Синдром Маджида	*LPIN2 (18p11.31)*	
DIRA	*IL1RN (2q13)*	
Опосредованные интерфероном		Интерферон I типа
SAVI	*TMEM173 (5q31.2)*	
AGS7	*IFIH (2q24.2)*	
AGS1	*TREX1 (3p21.31)*	
AGS2	*RNASEH2B (13q14.3)*	
AGS3	*RNASEH2C (11q13.1)*	
AGS4	*RNASEH2A (19p13.2)*	
AGS5	*SAMHD1 (20q11.23)*	
AGS6	*ADAR (1q21.3)*	
CANDLE	*PSMB8 (6p21.32)*	
SPENCD	*ACP5 (19p13.2)*	
Дефицит USP18	*USP18 (22q11.21)*	
Вызванные дисрегуляцией NF-κB в кератиноцитах		ИЛ-17/ИЛ-23/ИЛ-36
CAMPS	*CARD14 (17q25.3)*	
AMPS	*AP1S3 (2q36.1)*	
DITRA	*IL36RN (2q13)*	
Вызванные дисрегуляцией NF-κB и вовлечением интерферонового сигнального пути		ФНО, но также ИЛ-1 (HA20) и интерферон (NDAS, ORAS)
ORAS	*OTULIN (5p15.2)*	
NDAS	*IKBKG (Xq28)*	
HA20	*TNFAIP3 (6q23.3)*	
Вызванные дисрегуляцией NF-κB и гранулематозом		
Синдром Блау	*NOD2/CARD15 (16q12.1)*	
LACC1	*LACC1 (13q14.11)*	
Вызванные системной активацией макрофагов (± повышение ИЛ-18)		ИЛ-18
NLRC4-MAS	*NLRC4 (2p22.3)*	
XLP2-MAS	*XIAP (Xq25)*	
Нарушенная цитотоксичность		
Без альбинизма		
FHL2	*PRF1 (10q22.1)*	
FHL3	*UNC13D (17q25.1)*	
FHL4	*STX11 (6q24.2)*	
FHL5	*STXBP2 (19p13.2)*	
С альбинизмом		
CHS	*LYST (1q42.3)*	
GS2	*RAB27A (15q21.3)*	
HPS2	*AP3B1 (5q14.1)*	
Вызванные ферментопатией в клетках врожденного и адаптивного иммунитета		Неясно
PLAID	*PLCG2 (16q23.3)*	
APLAID	*PLCG2 (16q23.3)*	
Херувизм	*SH3BP2 (4p16.3)*	
Неклассифицируемые		
С аккумуляцией внутриклеточного стресса		
PAPA	*PSTPIP1 (15q24.3)*	Дефицит ИЛ-10
PFIT	*WDR1 (4p16.1)*	
DADA2	*ADA2 (22q11.1)*	
IBD28	*IL10RA (11q23.3)*	
IBD25	*IL10RB (21q22.11)*	
IBD с дефицитом ИЛ-10	*IL10 (1q32.1)*	
NISBD	*ADAM17 (2p25.1)*	

NOMID. Увеличения частоты нежелательных явлений, в том числе серьезных, при повышении дозы препарата, а также в более молодом возрасте отмечено не было.

Эффективность канакинумаба в лечении других периодических лихорадок была установлена в международном многоцентровом плацебро-контролируемом исследовании CLUSTER, в которое были включены 63 больных колхицин-резистентной ПБ, 72 пациента с недостаточностью мевалонаткиназы и 46 больных с TRAPS [87]. Первичной конечной точкой была доля пациентов, у которых был достигнут полный ответ через 15 дней и отсутствовали новые обострения в тече-

lecture4_Layout 1 29.11.20 17:16 Page 59

ние 16 недель. Во всех трех когортах больных канакинумаб по эффективности достоверно превосходил плацебо: частота достижения первичной конечной точки в группах канакинумаба и плацебо составила, соответственно, 61% и 6%, среди пациентов с ПБ (p<0,001), 35% и 6% среди больных с недостаточностью мевалонаткиназы (p=0,003) и 45% и 8% среди больных с TRAPS (p=0,006). При включении в анализ пациентов, у которых дозах канакинумаба была увеличена до 300 мг каждые 4 недели в связи с недостаточной эффективностью лечения, частота полного ответа увеличилась до 71% у больных ПБ, 57% у пациентов с недостаточностью мевалонаткиназы и 73% у больных с TRAPS. Продол жение лечения канакинумабом у больных, достигших полного ответа, позволяло сохранить достигнутый эффект в течение 24 недель у всех больных ПБ, 82% пациентов с недостаточностью мевалонаткиназы и 83% больных TRAPS.

Разработке обоснованных методов лечения других аутовоспалительных заболеваний препятствует их крайняя редкость. При интерферонопатиях предполагают потенциальную эффективность ингибиторов янускиназ.

Конфликт интересов: нет.

1. И.И.Мечников. Избранные биологические произведения. Москва Изда - тель ство АН СССР 1950; 828с.
2. Robbins and Cotran. Pathologic basis of disease. Elsevier Philadelphia 2005; 1525 p.
3. Reimann H. Periodic disease a probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia. JAMA 1948;136:239.
4. Reimann H. Periodic diseases. Oxford 1963.
5. Виноградова О.М. Периодическая болезнь. М. Медицина 1973.
6. Janeway EG, Mosenthal HO. An unusual paroxysmal syndrome probably allied to recurrent vomiting, with a study of nitrogen metabolism. Tr Assoc Amer Physicians 1908;33:504.
7. Alt HL, Barker MH. Fever of unknown origin. JAMA;1930:1457.
8. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, et al. Familial Mediterranean Fever at the Millennium. Clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 american referrals to the national institutes of health. Medicine 1998;77:268.
9. Shohat M, Livneh A, Zemer D, et al. Twin studies in familial Mediterranean fever. Am J Med Genet 1992;44:179.
10. Reimann H, Moadiè J, Semerdjian S, Sahoyoun P. Periodic peritonitis – heredity and pathology. Report of seventy-two cases. JAMA 1954;154:1254.
11. International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. Cell 1997; 90:797.
12. Pras E, Aksentijevich I, Gruberg L, et al. Mapping of a gene causing familial Mediterranean fever maps to the short arm of chromosome 16. N Engl J Med 1992;326:1509.
13. Aksentijevich I, Pras E, Gruberg L, et al. Refined mapping of the gene causing familial Mediterranean fever, by linkage and homozygosity studies. Am J Hum Genet 1993;53:451.
14. Levy E, Shen Y, Kupelian A, et al. Linkage disequilibrium mapping places the gene causing familial Mediterranean fever close to D16S246. Am J Hum Genet 1996;58:523.
15. Yuval Y, Hemo-Zisser M, Zemer D, et al. Dominant inheritance in two families with familial Mediterranean fever. Am J Med Genet 1995;57:455.
16. Rogers D, Shohat M, Petersen G, et al. Familial Mediterranean fever in Arme - nians: autosomal recessive inheritance with high gene frequency. Am J Med Genet 1989;34:168.
17. Козловская Л.В. Роль нейтрофилов в патогенезе периодической болезни. Дисс... канд. мед. наук. Москва 1974: 107с.
18. Touitou I, Lesage S, McDermott M, et al. Infevers: an evolving mutation database for auto-inflammatory syndromes. Hum Mutat 2004;24:194–98.
19. Milhavet F, Cuisset L, Hoffman HM, et al. The infevers autoinflammatory mutation online registry: update with new genes and functions. Hum Mutat 2008;29:803–8.
20. Chae JJ, Wood G, Richard K, et al. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, is cleaved by caspase-1 and activates NF-kappaB through its N-terminal fragment. Blood 2008; 112:1794–803.
21. Mansfield E, Chae JJ, Komarow HD, et al. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, associates with microtubules and colocalizes with actin filaments. Blood 2001;98:851–9.
22. Yu JW, Wu J, Zhang Z, et al. Cryopyrin and pyrin activate caspase-1, but not NF-kappaB, via ASC oligomerization. Cell Death Differ 2006;13(2):236-49.
23. Sohar E, Gafni J, Chaimow M, et al. A Survey of 470 cases and review of the literature. Am J Med 1967;43:227.
24. Аствацатрян В.А., Торосян Е.Х., Периодическая болезнь у детей. Ереван, Айастан 1989.
25. Кочубей Л.Н., Виноградова О.М., Серов В.В., Васильева Н.А. Прогноз и выживаемость больных вторичным амилоидозом (анализ 146 случаев). Терапевтический архив 1993;6:48.
26. Рамеев В.В., Козловская Л.В., Саркисова И.А., Симонян А.Х. Генетические аспекты периодической болезни и ассоциированного с ней амилоидоза. Терапевтический архив 2002;6:80.
27. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. Arthritis Rheum 1997;40:1879.
28. Muckle TJ, Wells M. Urticaria, deafness and amyloidosis: a new heredo-familial syndrome. Quart J Med 1962;31:235-48.
29. Black JT. Amyloidosis, deafness, urticaria and limb pains: a hereditary syndrome. Ann Intern Med 1969;70:989-94.
30. Виноградова О.М., Тареева И.Е., Серов В.В., Борисов И.А. Первичный семейный амилоидоз. Терапевтический архив 1969;2:105-12.
31. Cuisset L, Drenth J, Berthelot J-M, et al. Genetic linkage of the Muckle-Wells syndrome to chromosome 1q44. Am J Hum Genet 1999;65:1054-9.
32. Hoffman HM, Wright FA, Broide DH, et al. Identification of a locus on chromosome 1q44 for familial cold urticaria. Am J Hum Genet 2000;66:1693-8.
33. Kile RL, Rusk HA. A case of cold urticaria with unusual family history. JAMA 1940;114:1067-8.
34. Lagrue G, Vernant JP, Revuz J, et al. Syndrome de Muckle et Wells. Nouv Presse Med 1972;1:2223-26.
35. Kurima K, Szymko Y, Rudy S, et al. Genetic map localization of DFNA34 and DFNA36, two autosomal dominant nonsyndromic deafness loci. The Molecular Biology of Hearing and Deafness Bethesda 1998; October 8-11.
36. Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, et al. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition. N Engl J Med 2006;355(6):581-92.
37. Sibley CH, Plass N, Snow J, et al. Sustained response and prevention of damage progression in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease treated with anakinra: a cohort study to determine three- and five-year outcomes. Arthritis Rheum 2012;64(7):2375-86.
38. Faustin B, Lartigue L, Bruey JM, et al. Reconstituted NALP1 inflammasome reveals two-step mechanism of caspase-1 activation. Mol Cell 2007;25(5):713-24.
39. Duncan JA, Bergstralh DT, Wang Y, et al. Cryopyrin/NALP3 binds ATP/dATP, is an ATPase, and requires ATP binding to mediate inflammatory signaling. Proc Natl Acad Sci U S A 2007;104(19):8041-6.
40. Aksentijevich I, Putnam CD, Remmers EF, et al. The clinical continuum of cryopyrinopathies: novel CIAS1 mutations in North American patients and a new cryopyrin model. Arthritis Rheum 2007;56(4):1273-85.
41. Gattorno M, Tassi S, Carta S, et al. Pattern of interleukin-1beta secretion in response to lipopolysaccharide and ATP before and after interleukin-1 blockade in patients with CIAS1 mutations. Arthritis Rheum 2007;56(9):3138-48.
42. Ferrari D, Pizzirani C, Adinolfi E, et al. The P2X7 receptor: a key player in IL-1 processing and release. J Immunol 2006;176(7):3877-83.
43. Pelegrin P, Barroso-Gutierrez C, Surprenant A. P2X7 receptor differentially couples to distinct release pathways for IL-1beta in mouse macrophage. J Immunol Baltim Md 1950 2008;180:7147–57.
44. Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, Kastner DL. Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. Annu Rev Immunol 2009;27:621-68.
45. Houten SM, Kuis W, Duran M, et al. Mutations in MVK, encoding mevalonate kinase, cause hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever syndrome. Nat Genet 1999;22(2):175-77.
46. van der Hilst JC, Bodar EJ, Barron KS, et al. Long-term follow-up, clinical features, and quality of life in a series of 103 patients with hyperimmunoglobulinemia D syndrome. Medicine (Baltimore) 2008;87(6):301-10.
47. Houten SM, van Woerden CS, Wijburg FA, et al. Carrier frequency of the V377I (1129G>A) MVK mutation, associated with Hyper-IgD and periodic fever syndrome, in the Netherlands. Eur J Hum Genet 2003;11(2):196-200.
48. Haas D, Hoffmann GF. Mevalonate kinase deficiencies: from mevalonic aciduria to hyperimmunoglobulinemia D syndrome. Orphanet J Rare Dis 2006;1:13.
49. Ruiz Gomez A, Couce ML, Garcia-Villoria J, et al. Clinical, genetic, and therapeutic diversity in 2 patients with severe mevalonate kinase deficiency. Pediatrics 2012;129(2):e535-9.
50. Cuisset L, Drenth JP, Simon A, et al. Molecular analysis of MVK mutations and enzymatic activity in hyper-IgD and periodic fever syndrome. Eur J Hum Genet 2001;9(4):260-6.
51. Drenth JP, Boom BW, Toonstra J, Van der Meer JW. Cutaneous manifestations and histologic findings in the hyperimmunoglobulinemia D syndrome. International Hyper IgD Study Group. Arch Dermatol 1994;130(1):59-65.
52. Bader-Meunier B, Florkin B, Sibilia J, et al. Mevalonate kinase deficiency: a survey of 50 patients. Pediatrics 2011;128(1):e152-9.
53. Gattorno M, Sormani MP, D'Osualdo A, et al. A diagnostic score for molecular analysis of hereditary autoinflammatory syndromes with periodic fever in children. Arthritis Rheum 2008;58(6):1823-32.
54. Lachmann HJ, Goodman HJ, Andrews PA, et al. AA amyloidosis complicating hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome: a report of two cases. Arthritis Rheum 2006;54(6):2010-4.
55. Obici L, Manno C, Muda AO, et al. First report of systemic reactive (AA) amyloidosis in a patient with the hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome. Arthritis Rheum 2004;50(9):2966-9.
56. Siewert R, Ferber J, Horstmann RD, et al. Hereditary periodic fever with systemic amyloidosis: is hyper-IgD syndrome really a benign disease?. Am J Kidney Dis 2006;48(3):e41-5.
57. Li Cavoli G, Passantino D, Tortorici C, et al. Renal amyloidosis due to hyper-

lecture4_Layout 1 29.11.20 17:16 Page 60

IgD syndrome. Nefrologia 2012;32(6):865-66.
58. Hoffmann G, Gibson KM, Brandt IK, et al. Mevalonic aciduria - an inborn error of cholesterol and nonsterol isoprene biosynthesis. N Engl J Med 1986;314(25): 1610-14.
59. Kuijk LM, Beekman JM, Koster J, et al. HMG-CoA reductase inhibition induces IL-1beta release through Rac1/PI3K/PKB-dependent caspase-1 activation. Blood 2008;112(9):3563-73.
60. Simon A, Bijzet J, Voorbij HA, et al. Effect of inflammatory attacks in the classical type hyper-IgD syndrome on immunoglobulin D, cholesterol and parameters of the acute phase response. J Intern Med 2004;256(3):247-53.
61. Simon A, van Deuren M, Tighe PJ, van der Meer JW, Drenth JP. Genetic analysis as a valuable key to diagnosis and treatment of periodic Fever. Arch Intern Med 2001;161(20):2491-3.
62. Cailliez M, Garaix F, Rousset-Rouvière C, et al. Anakinra is safe and effective in controlling hyperimmunoglobulinaemia D syndrome-associated febrile crisis. J Inherit Metab Dis 2006;29(6):763.
63. Bodar EJ, van der Hilst JC, Drenth JP, et al. Effect of etanercept and anakinra on inflammatory attacks in the hyper-IgD syndrome: introducing a vaccination provocation model. Neth J Med 2005;63(7):260-4
64. Mandey SH, Schneiders MS, Koster J, Waterham HR. Mutational spectrum and genotype-phenotype correlations in mevalonate kinase deficiency. Hum Mutat 2006;27(8):796-802.
65. Stojanov S, McDermott MF. The tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: current concepts. Expert Rev Mol Med 2005;7:1–18.
66. Hull KM, Wong K, Wood GM, Chu WS, Kastner DL. Monocytic fasciitis: a newly recognized clinical feature of tumor necrosis factor receptor dysfunction. Arthritis Rheum 2002;46(8):2189-94.
67. Jesus AA, Oliveira JB, Aksentijevich I, et al. TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): description of a novel TNFRSF1A mutation and response to etanercept. Eur J Pediatr 2008;167(12):1421-25.
68. Aksentijevich I, Galon J, Soares M, et al. The tumor-necrosis-factor receptor-associated periodic syndrome: new mutations in TNFRSF1A, ancestral origins, genotype-phenotype studies, and evidence for further genetic heterogeneity of periodic fevers. Am J Hum Genet 2001;69(2):301-14.
69. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. Cell 1999;97(1):133-44.
70. Haas SL, Lohse P, Schmitt WH, et al. Severe TNF receptor-associated periodic syndrome due to 2 TNFRSF1A mutations including a new F60V substitution. Gastroenterology 2006;130(1):172-8.
71. Lainka E, Neudorf U, Lohse E et al. Incidence of TNFRSF1A mutations in German children: epidemiological, clinical and genetic characteristics. Rheumatology (Oxford) 2009;48:987-91.
72. Huggins ML, Radford PM, McIntosh RS, et al. Shedding of mutant tumor necrosis factor receptor superfamily 1A associated with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: differences between cell types. Arthritis Rheum 2004;50(8):2651-9.
73. Todd I, Radford PM, Draper-Morgan KA, et al. Mutant forms of tumour necrosis factor receptor I that occur in TNF-receptor-associated periodic syndrome retain signalling functions but show abnormal behaviour. Immunology 2004;113(1):65-79.
74. Lobito AA, Kimberley FC, Muppidi JR, et al. Abnormal disulfide-linked oligomerization results in ER retention and altered signaling by TNFR1 mutants in TNFR1-associated periodic fever syndrome (TRAPS). Blood 2006; 108(4):1320-7.
75. Simon A, Park H, Maddipati R, et al. Concerted action of wild-type and mutant TNF receptors enhances inflammation in TNF receptor 1-associated periodic fever syndrome. Proc Natl Acad Sci U S A 2010;107(21):9801-6
76. Hull KM, Drewe E, Aksentijevich I, et al. The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): emerging concepts of an autoinflammatory disorder. Medicine (Baltimore) 2002;81(5):349-68.
77. Gattorno M, Pelagatti MA, Meini A, et al. Persistent efficacy of anakinra in patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. Arthritis Rheum 2008;58(5):1516-20.
78. Sacré K, Brihaye B, Lidove O, et al. Dramatic improvement following interleukin 1beta blockade in tumor necrosis factor receptor-1-associated syndrome (TRAPS) resistant to anti-TNF-alpha therapy. J Rheumatol 2008;35:357–8.
79. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. Cell 1999;97(1):133-44.
80. Ombrello MJ, Kastner DL. Autoinflammation in 2010: expanding clinical spectrum and broadening therapeutic horizons. Nat Rev Rheumatol 2011;7(2):82-4.
81. Hashkes PJ, Laxer RM, Simon A. Textbook of autoiflammation. Springer. Switzerland. 2019, 793 p.
82. Blau EB. Familial granulomatous arthritis, iritis and rash. J Pediatr 1985;107:689-93.
83. Miceli-Richard C, Lesage S, Rybojad M, et al. CARD15 mutations in Blau syndrome. Nat Genet 2001;29:19-20.
84. Kretschmer S, Lee-Kirisch MA. Type I interferon mediated autoinflammation and autoimmunity. Curr Opin Immunol 2017;49:96-102.
85. Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. N Eng J Med 2009;360(23): 2416-25.
86. Lachmann H, Kuemmerle-Deschner JB, Heike T, et al. Efficacy and safety of canakinumab in patients with cryopyrin associated periodic syndrome: results from meta-analysis of 5 studies. Arthr Rheum 2012;64(10Suppl):S321-22.
87. De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, et al. Canakinumab for the treatment of autoinflammatory recurrent fever syndromes. N Engl J Med 2018;378(20):190819.

Autoinflammatory diseases

V.V. Rameev, L.V. Lysenko (Kozlovskaya), M.V. Bogdanova, S.V. Moiseev

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

Autoinflammatory diseases are a group of disorders caused by a dysregulation of the innate immune system. Unlike autoimmune diseases, they are not associated with changes in humoral or cellular immunity. The authors review the current classification, clinical manifestations and treatment of various systemic autoinflammatory diseases, including cryopirin-associated periodic syndrome, familial Mediterranean fever, HIDS, and TRAPS.

Key words. *Autoinflammation, cryopirin-associated periodic syndrome, familial Mediterranean fever, HIDS, TRAPS, interleukin-1, canakinumab.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: V. Rameev. Tareev Clinic of Internal Diseases. Rossolimo, 11/5, Moscow 119435, Russia. vvrameev@mail.ru.

To cite: Rameev V, Lysenko (Kozlovskaya) L, Bogdanova M, Moiseev S. Autoinflammatory diseases. Klini ches kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(4):49-60 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-4-49-60.

Современные лекарственные препараты в лечении ожирения

В.А. Алиева

Кафедра внутренних болезней Азербайджанского медицинского университета, Баку, Азербайджан

Для корреспонденции: В.А. Алиева. АМУ, Баку 1000, Азербайджан. ayten06@inbox.ru

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), распространенность ожирения в мире за последние 40 лет увеличилась почти в 3 раза. За тот же период времени частота ожирения у детей и подростков в возрасте от 5 до 19 лет возросла с 1% до 7%. В докладе ВОЗ отмечается что, большая часть населения мира живет в тех странах, "*где избыточная масса тела и ожирение убивают больше людей, чем недостаточная масса тела*". Ожирение ассоциируется с развитием различных хронических заболеваний, таких как сахарный диабет, дислипидемия и артериальная гипертония, увеличивающих риск инвалидизации и смерти. При наличии ожирения продолжительность жизни сокращается в среднем на 15 лет по сравнению с таковой у людей с нормальной массой тела. Кроме того, ожирение и ассоциированные с ним заболевания значительно увеличивают затраты системы здравоохранения. При лечении ожирения необходимо не только добиваться снижения массы тела, но и корректировать нарушения липидного и углеводного обмена, системы гемостаза и др., что необходимо учитывать при выборе лекарственных средств. В обзоре литературы обсуждаются современные возможности и опыт применения лекарственных препаратов для снижения массы тела.

Ключевые слова. *Ожирение, избыточная масса тела, индекс массы тела, сахарный диабет 2 типа.*

Для цитирования: Алиева В.А Современные лекарственные препараты в лечении ожирения. Клин фармакол тер 2020;29(4):61-6 [Aliyeva VA. Current pharmacotherapy for obesity. Klini ches kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020; 29(4):61-6 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-4-61-66.

Проблема ожирения затрагивается еще в трудах английского врача Томаса Сиденхэма, а в 1808 г. В. Каплен писал: "*Жир, являющийся частью человеческого тела, способствует красоте, но в избытке является болезнью и может быть причиной многих фатальных эффектов*" [1]. В XIX в. Чарльз Диккенс в "Записках Пиквикского клуба" описывает у своего героя тяжелую степень ожирения, под влиянием которого человек становится вялым, заторможенным и сонливым [1].

Развитию ожирения, которым в экономически развитых странах страдает около трети населения, способствуют алкоголь, стресс, гиподинамия и переедание [2]. Рост числа заболевших установлен и в развивающихся странах, что связывают с особенностями питания населения, а именно преобладанием в пище углеводов. В этих странах отмечается потребление продуктов с повышенным содержанием жиров, сахаров и соли с высокой энергетической плотностью и низким содержанием микронутриентов. Такое питание, как правило, дешевле, но имеет более низкую пищевую ценность. В сочетании с невысоким уровнем физической активности это приводит к резкому росту распространенности ожирения, а проблема неполноценного питания остается нерешенной [3,4]. Частота ожирения увеличивается с возрастом [4,5], однако в некоторых исследованиях показана высокая распространенность ожирения среди хорошо успевающих в школе детей и подростков, что обусловлено сидячим образом жизни [5]. Согласно некоторым данным, ожирение чаще встречается у жителей городов, чем сельских жителей.

При морбидном ожирении частота субклинических и клинически значимых тревоги и депрессии достоверно выше, чем в популяции: хотя бы одно психическое расстройство наблюдается более чем у половины людей с индексом массы тела (ИМТ)>40 кг/м^2. Больше всего исследований посвящено изучению связи ожирения с депрессивным расстройством [6]. Его распространенность в течение жизни в популяции составляет около 17%, а у пациентов с ожирением – от 29 до 56% [6]. По мнению исследователей, рост распространенности некоторых заболеваний, в том числе рака и ожирения, частично связан с тем, что люди стали жить дольше, а питаться хуже [7]. Риск развития ряда онкологических заболеваний, таких рак толстой кишки, почек, легких, молочной железы и женских

lecture4_Layout 1 29.11.20 17:16 Page 62

половых органов, повышается при наличии ожирения, хотя механизмы этой связи до конца не изучены. Например, считается, что при раке толстой кишки предрасполагающими факторами являются адинамия и прием жирной пищи, а при раке яичников и молочной железы – гормональный дисбаланс [7].

В материалах IDF (Международная федерация диабета) 2005 г. отмечено изменение ряда критериев метаболического синдрома, в том числе и изменение средней окружности талии в странах Европы и Азии, которая составила в среднем 80 см у женщин и 94 см у мужчин. В США этот показатель достиг 102 см у мужчин и 88 см у женщин, в странах Европы – >94 см и >80 см, в Южной Азии и Китае – >90 см и >80 см, в Японии – >85 см и >90 см, соответственно. По данным исследования TURDEP-II (Turkish diabetes epidemiology study-2010 год), в Турции этот показатель составил 91 см у женщин и 94 см у мужчин [8].

По данным ВОЗ, в 2016 г. избыточной массой тела в мире страдали 1,9 млрд взрослых в возрасте 18 лет и старше, а ожирением – 650 млн. При этом частота избыточной массы тела составила 39%, ожирения – 13%, в том числе 11% среди мужчин и 15% среди женщин. В том же году количество детей и подростков в возрасте от 5 до 19 лет с избыточной массой тела или ожирением превысило 340 млн. В 2019 г. количество детей в возрасте до 5 лет с избыточной массой тела или ожирением составило 38 млн [9].

В 2015 г. среди 20 наиболее густонаселенных стран самая высокая стандартизированная частота ожирения среди взрослых наблюдалась в Египте (35,3%), а среди детей – в США (12,7%). Частота ожирения среди взрослых была самой низкой во Вьетнаме (1,6%), а среди детей – в Бангладеш (1,2%). В период с 1980 по 2015 г. стандартизированная по возрасту частота ожирения увеличилась в 2 и более раз в 13 из 20 стран. В 2015 г. наибольшим количество детей с ожирением было в Китае и Индии, а взрослых – в США и Китае [10].

Сложившуюся ситуацию назвать иначе как эпидемией нельзя, а в ближайшие годы можно ожидать только дальнейшего ее усугубления. В принятой Всемирной ассамблеей здравоохранения в 2000 г. “Глобальной стратегии ВОЗ по питанию, физической активности и здоровью” изложен перечень необходимых мер по поддержке здорового питания и регулярной физической активности. В стратегии содержится призыв ко всем заинтересованным сторонам предпринимать действия на глобальном, региональном и местном уровнях в целях улучшения режима питания и повышения уровня физической активности населения [11]. В ноябре 2006 г. ВОЗ провела специальную Европейскую конференцию по проблемам ожирения, на которой был принят ряд документов, призывающих правительства всех стран региона сообща бороться с этим состоянием [12].

Ожирение является не только косметической, но и медицинской проблемой [13]. Оно ассоциировано с рядом заболеваний, чаще всего с артериальной гипертонией, сахарным диабетом 2 типа, дислипидемией, синдромом поликистозных яичников, остеоартритом и синдромом обструктивного ночного апноэ. Первое клиническое руководство по диагностике и лечению ожирения было предложено Национальным институтом здоровья США (NIH) [14]. При обследовании пациентов с ожирением необходимо оценивать три показателя: индекс массы тела (ИМТ), окружность талии и риск сердечно-сосудистых исходов. Критерием избыточной массы тела является значение ИМТ 25-29,9 кг/м^2, а ожирения – 30 кг/м^2 и выше. В руководстве подчеркивается, что пациенты в возрасте 18 лет и старше с ИМТ ≥25 кг/м^2 имеют более высокий риск развития осложнений ожирения, таких как сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания, заболевания системы дыхания и остеоартрит. Доказано также, что центральный тип ожирения является независимым фактором риска атеросклероза и артериальной гипертонии. Эксперты NIH предложили разделять пациентов с избыточной массой тела на три группы в зависимости от сердечно-сосудистого риска:

1. Пациенты с сахарным диабетом 2 типа, ишемической болезнью сердца, другими заболеваниями, связанными с атеросклеротическим поражением сосудов, и синдромом обструктивного ночного апноэ относятся к группе очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности.

2. Пациенты, имеющие один из перечисленных ниже сердечно-сосудистых факторов риска, а именно артериальную гипертонию (систолическое АД ≥140 мм рт. ст. или диастолическое АД≥90 мм рт. ст.), лечение антигипертензивными препаратами и дислипидемия (уровень липопротеидов низкой плотности ≥160 мг/дл), а также женщины в возрасте ≥55 лет либо в постменопаузе, относятся к группе высокого риска.

3. Пациенты с другими заболеваниями, такими как гинекологическая патология, остеоартрит, желчнокаменная болезнь, относятся к группе среднего риска

NIH рекомендует пациентам с ИМТ ≥25 кг/м^2, а также мужчинам и женщинам с окружностью талии более 102 см и более 88 см, соответственно, имеющим два или более фактора риска из перечисленных выше, снижать массу тела [15]

Ожирение перестало быть исключительно эндокринологической проблемой. К ведению пациентов с этой патологией необходимо привлекать кардиологов, гастроэнтерологов, хирургов, реабилитологов, диетологов и специалистов по профилактической медицине, но прежде всего терапевтов. Большинство врачей в своей практике сталкиваются с пациентами с первичным ожирением, которые нуждаются в рекомендациях по его лечению [16]. Показанием к фармакотерапии ожирения являются увеличение ИМТ >30 кг/м^2 при отсутствии эффекта от диеты и изменения образа жизни, увеличение ИМТ 27-29,9 кг/м^2 при наличии сопутствующих заболеваний, таких как артериальная гипертония, дислипидемия и гиперинсулинемия, а также абдоминальное ожирение с наследственной предрасположенностью к сахарному диабету 2 типа [17].

lecture4_Layout 1 29.11.20 17:16 Page 63

ТАБЛИЦА 1. Лекарственные препараты, использующиеся для лечения ожирения

Препарат (торговое название)	Механизм действия	Среднее снижение массы тела	Страны, в которых используется препарат
Орлистат (Ксеникал)	Ингибитор желудочной и поджелудочной липазы	2,9-3,4 кг за 1 год	Россия, США, Европа
Сибутрамин (Редуксин)	Высвобождение норэпинефрина	3,6 кг за 2-24 нед	Россия
Фентермин (Адипекс)	Высвобождение норэпинефрина	-	США, Европа
Фентермин-топиромат (Ксимиа)	Высвобождение норэпинефрина и модулирование активности GABA A-рецепторов	8,6 кг за 1 год	США, Европа
Лоркасерин (Белвик)	Агонист серотонинового рецептора	3,6 кг за 1 год	США, Европа
Лираглутид (Саксенда)	Агонист глюкагоноподобного пептида	5,8 кг за 1 год	Россия, США, Европа

Как же правильно организовать лечение ожирения? В основе подхода, предложенного Европейским региональным бюро ВОЗ в 2007 г. [18], лежит признание хронического характера ожирения и, следовательно, необходимости долгосрочного лечения. Следует воздерживаться от методов, гарантирующих быстрое снижение массы тела (более 5 кг в месяц). Снижение уровня лептина из-за резкого похудания приводит к компенсаторному увеличению приема пищи и повторной прибавке массы тела. Первоначальная цель лечения – снижение массы тела на 10% от исходной за 6 месяцев. Она может быть достигнута путем модификации образа жизни, включающего в себя диету с пониженным потреблением калорий и повышение физической активности. Если изменение образа жизни недостаточно для достижения поставленной цели или не позволяет поддерживать достигнутый результат на протяжении длительного времени, то возможно назначение фармакотерапии [19]. Необходимо помнить о том, что применение препаратов для лечения ожирения без соблюдения диеты дает незначительный эффект [20,21]. Противопоказаниями для медикаментозного лечения ожирения являются детский возраст, беременность и период лактации. Ниже обсуждаются лекарственные средства, которые в настоящее время могут быть использованы для лечения больных с ожирением [22].

Единственным препаратом, получившим беспрекословное одобрение Американской администрации по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами (FDA), является орлистат, связывающийся с гастроинтестинальной липазой и тем самым предотвращающий всасывание жира из кишечника (табл. 1). Относится к группе препаратов периферического действия. Орлистат блокирует всасывание около трети жиров, поступающих с пищей. В 2-летнем рандомизированном исследовании XENDOS (XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects) лечение орлистатом по сравнению с плацебо привело к снижению массы тела в среднем на 8% [23]. При приеме орлистата обязательно назначение жирорастворимых витаминов группы А, Д, К и Е с целью профилактики гиповитаминоза. При лечении препаратом отмечается снижение уровней холестерина и триглицеридов, что связано с повышенным гидролизом последних. Орлистат следует принимать во время еды или не позднее, чем через час после приема пищи. При приеме с тиреоидными препаратами необходим интервал в 4 часа. Из побочных эффектов следует отметить метеоризм и диарею. Противопоказаниями к назначению орлистата являются холестаз и мальабсорбция. Необходимо помнить, что чем меньше количество жира в потребляемой пище, тем ниже вероятность развития побочных эффектов. Орлистат может применяться у людей пожилого возраста, а также после бариатрических операций [23].

Еще одним лекарственным средством для лечения ожирения является препарат центрального действия сибутрамин, который селективно ингибирует обратный захват норэпинефрина и серотонина в синапсах ЦНС, в результате чего увеличивается время нахождения нейромедиаторов в синапсах и, соответственно, время нейротрансмиссии. Он не вызывает лекарственной зависимости. Прием сибутрамина необходимо сочетать с гипокалорийной диетой. Несмотря на значительное снижение массы тела при назначении сибутрамина, при его применении было отмечено увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений, в результате чего в 2010 г. его использование было запрещено в США [24]. Однако в России сибутрамин продолжает использоваться для лечения ожирения [25]. С января 2008 г. он входит в список сильнодействующих препаратов, которые отпускаются только по рецепту.

К представителям центральных симпатомиметических аноректиков относится также фентермин, оказывающий как адренергическое, так и серотонинергическое действие. В клинических исследованиях было показано, что фентермин вызывает сходное снижение массы тела как при непрерывном ежедневном его применении, так и при назначении короткими курсами. Пациенты, получавшие фентермин в сочетании с гипокалорийной диетой, добивались более существенного снижения массы тела по сравнению с пациентами, соблюдавшими только гипокалорийную диету [26]. Терапию фентермином следует назначать пациентам с ИМТ >30 кг/м^2 либо пациентам с ИМТ >27 кг/м^2, имеющим факторы риска. Противопоказания к назначению фентермина включают в себя легочную гипертензию, пороки сердца, гипертиреоз, беременность и прием алкоголя. Препарат может вызывать тахикардию, повышение АД, головную боль, головокружение, сухость во рту, бессонницу. Назначают в дозе от 15 до 37,5 мг 1 раз в день или по 8 мг 3 раза в день до еды [27].

К числу новых лекарственных средств, которые могут быть использованы для лечения ожирения, относится комбинированный препарат фентермин/топиро-

lecture4_Layout 1 29.11.20 17:16 Page 64

мат [28]. Эффективность и безопасность его изучались в исследованиях EQUIP, CONQUER, SEQUEL [29-31]. Прием препарата в течение года вызывал снижение массы тела на 7,5-9,3%. Первоначально его назначают на 2 недели в дозе 3,75 мг топирамата и 23 мг фентермина, а в дальнейшем дозу увеличивают вдвое на последующие 2 недели. Противопоказаниями для приема фентермина/топиромата являются гипертиреоз, прием ингибиторов МАО и беременность. Побочные эффекты включают в себя нарушение концентрации внимания, гиперестезию, когнитивные нарушения и депрессию. Описаны случаи рождения детей с “волчьей пастью” при приеме препарата во время беременности. Следует особо отметить, что во время применения препарата рекомендуется периодический контроль за электролитным обменом, учитывая возможность изменения концентрации натрия и бикарбонатов в крови [28].

Завершена 2 фаза исследований комбинированной терапии бупропионом и налтрексоном. Бупропион ингибирует обратный захват норадреналина и дофамина, а налтрексон блокирует опиоидные рецепторы [32]. Комбинация бупропиона и налтрексона используется для лечения больных с ожирением, отказавшихся от курения в 18 странах Восточной Европы и Турции. В связи с отсутствием достаточной информации о препарате FDA не рекомендовала его использование для лечения ожирения в США. В 56-недельном исследовании применение комбинированного препарата привело к снижению массы тела на 6,1-9,3%. Побочные эффекты – головные боли, головокружения, запоры, сухость во рту, рвота, бессонница. Противопоказания к приему бупропиона/налтрексона включают в себя неконтролируемую артериальную гипертонию, эпилепсию, анорексию, хроническое применение или внезапное прекращение приема опиоидных препаратов, беременность. Не рекомендуется прием с другими антидепрессантами [32].

Одними из перспективных препаратов для лечения ожирения считают аналоги глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1). Лираглутид – пролонгированный препарат из группы GLP-1 аналогов. Он стимулирует высвобождение инсулина из поджелудочной железы, способствуя улучшению контроля гликемии, а также стимулирует чувство насыщения и уменьшает потребление пищи. Препарат первоначально использовался для лечения сахарного диабета 2 типа. В трех исследованиях программы SCALE (SCALE OBESITY AND PREDIABET, SCALE DIABET, SCALE APNOE) участвовали 5700 пациентов. В исследовании SCALE OBESITY у 3731 пациента с ожирением лечение лираглутидом в дозе 3 мг/сут в течение 56 недель привело к снижению массы тела на 5-8%. В исследовании SCALE DIABET назначение лираглутида в дозе 3 мг/сут привело не только к снижению массы тела, но и к стабилизации контроля гликемии. Противопоказаниями к приему препарата являются наличие в анамнезе у пациентов семейных случаев медуллярного рака щитовидной железы и беременность, однако отметим, что он разрешен к приему у лиц старше 65 лет, после бариатрических операций и при приеме алкоголя [33,34].

Перспективным препаратом для лечении ожирения у больных сахарным диабетом является аналог амилина прамлинтид. Амилин дополняет роль инсулина в регуляции глюкозы, замедляет опорожнение желудка, уменьшает секрецию глюкагона. Назначение прамлинтида с инсулином при сахарном диабете 1 типа оказывает действие и на массу тела. Недостатком препарата является то, что он должен вводиться во время каждого приема пищи. Побочным эффектом является тошнота [35].

Представителем селективных агонистов рецепторов серотонина является лоркасерин, который относится к группе црепаратов центрального действия. Эффект препарата достигается за счет тормозящего влияния на центр голода в гипоталамусе. Разрешен к применению в США и Турции с 2013 года, но не зарегистрирован в странах Евросоюза. В исследование BLOOM у 3182 пациентов с ожирением лечение лоркасерином в течение 1 года привело к снижению массы тела на 5%, а в исследовании BLOOM-DM, проведенном у 604 пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением, прием лоркасерина в течение 52 недель привел не только к снижению массы тела на 5%, но и к снижению показателей гликемии и уровня гликогемоглобина, что сделало возможным его применение при сахарном диабете 2 типа. Побочными эффектами являются головная боль, головокружения, сонливость и тошнота [36].

В настоящее время продолжаются клинические исследования еще ряда лекарственных средств для лечения ожирения. Одним из них является сетилистат, ингибитор гастроинтестинальной и панкреатической липазы, имеющий сходный с орлистатом механизм действия. В США и Европе завершены клинические исследования 3 фазы, а в Японии проводится исследование 3 фазы. В 12-недельном исследовании у пациентов с ожирением без сахарного диабета лечение сетилистатом, привело к значительному снижению массы тела, а также сывороточных уровней общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности по сравнению с контрольной группой [37]. При применении препарата у пациентов с ожирением и диабетом было выявлено снижение уровней гликогемоглобина [38]. Побочные эффекты включали в себя тенезмы, нарушение всасывания некоторых витаминов, в частности Д и Е, образование камней в почках и желчном пузыре. Ввиду увеличения риска развития гипогликемии и кровотечения, препарат противопоказан лицам, получающим тиреоидные гормоны и варфарин [37].

Еще один экспериментальный препарат – лептин, который представляет собой пептидный гормон жировой ткани. В переводе с греческого означает “тонкий”. Лептин циркулирует в крови в свободной и связанной формах. Уровень лептина в сыворотке крови отражает суммарный энергетический резерв жировой ткани и может изменяться при кратковременных нарушениях энергетического баланса и изменениях концентрации

lecture4_Layout 1 29.11.20 17:16 Page 65

некоторых цитокинов и гормонов, также циркулирующих в крови. Связывание лептина со специфическими рецепторами в гипоталамусе изменяет экспрессию ряда нейропептидов, регулирующих нейроэндокринную функцию, потребление и расход энергии в организме. Поэтому лептин играет важную роль в развитии ожирения и нарушений аппетита; считается, что он участвует в развитии нейроэндокринной ответной реакции на голодание. В настоящее время лептин применяется для лечения липодистрофии. В связи с наличием данных о накоплении жира при прекращении приема препарата FDA не рекомендует его для лечения ожирения. Увеличение дозы лептина не приводит к увеличению степени снижения массы тела [39].

Грелин – аналог лептина, действующий непосредственно на ЦНС. Является одним из перспективных препаратов для лечения ожирения. Вызывает снижение чувства голода, замедление всасывания жиров, предотвращение уменьшения энергетических запасов организма. Уровень грелина прямо пропорционален уровню лептина [40].

Препарат ресвеватрол в эксперименте на мышах активировал окисление свободных жирных кислот, тем самым улучшая чувствительность к инсулину [40].

Атомоксетин, ингибируя обратный захват норэпинефрина, резко уменьшает аппетит и снижает выраженность импульсивного поведения, которое считают основным механизмом развития пищевых зависимостей [41]. Препарат используют для лечения нарушений концентрации внимания с гиперактивностью. Высказано предположение, что он может найти применение и для лечения ожирения.

Велнеперит – это мощный и селективный антагонист Y5-рецепторов нейропептида Y, который уменьшает чувство голода и контролирует расход энергии в организме [41]. Препарат PF 04620110 катализирует реэстерификацию триглицеридов в тонком кишечнике и тем самым уменьшает абсорбцию липидов в желудочно-кишечном тракте [41]. До 6% людей с тяжелым ожирением, развивающимся в детском возрасте, имеют мутации в гене рецептора меланокортина 4-го типа (MC4R). Недостаточность MC4R – самая распространенная причина моногенного ожирения у человека. Ген MC4R кодирует нейрональный меланокортиновый рецептор, который является фактором регуляции пищевого поведения (подавляющим аппетит) и энергетического баланса [42]. В настоящее время несколько препаратов (меланокортин-4, оксинтомодулин), разработанные для целенаправленной терапии данного варианта ожирения, проходят клинические испытания.

Заключение

Расширение спектра препаратов, предназначенных для лечения ожирения, позволяет надеяться на улучшение результатов борьбы с этим заболеванием. Следует отметить, что обобщенный алгоритм ведения пациента с ожирением, сформированный на основе рекомендаций, включает непрерывный контакт с больным на всех этапах оказания медицинской помощи (диета, дозирование физической активности, помощь психолога, необходимость медикаментозного или хирургического лечения). Только такой подход позволяет достичь устойчивого снижения массы тела и обеспечить улучшение состояния здоровья пациента.

Конфликт интересов: нет.

1. Салихова А.С., Фархутдинова Л.М., Аллабердина Д.У. Ожирение – эпидемия XXI века. История исследования и современный взгляд на проблему. Вестник медицинской академии РБ 2012;17(1):32-8 [Salikhova AS, Farkhutdinova LM, Allaberdina DU. Obesity – epidemic of the XXI century. Research history and modern view of the problem. Vestnik meditsinskoy akademii RB 2012;171):32-8 (In Russ.)].
2. Raily J, Diouf A, Monyeki A. Determining the worldwide prevalence of obesity. Lancet 2018;391(10132):1773–4.
3. Hodge A, Dowse G, Koki G. Modernity and obesity in coastal and highland Papua New Guinea. Intern J Obesity 1995;19(3):154-61.
4. Hernandez B., Peterson K. Association of obesity with physical activity, TV program and other forms among children in Mexico. Intern J Obesity 1999;23(8):845.
5. Olaya B, Moneta MV, Pez O, et al. Country level and individual correlates of overweight and obesity among primary school children a cross sectional study in seven European countries. BMC Public Health 2015;15:475.
6. Stunkard AJ, Faith MS, Allison KC. Depression and obesity. Biol Psychiatry 2003;54:330-7.
7. Calle EE, Rodrigues C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. N Engl J Med 2003;348;1625-38.
8. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. Lancet 2005;366:1059–62.
9. World health organization WHO facts sheet on overweight and obesity Updates October 2017. http://www.whoint|mediacenter|factssheets||fs311|en (access date: 08.12.2017).
10. The CBD 2015 Obesity Collaboration. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. N Engl J Med 2017:377:13-27.
11. WHO: Obesity: preventing and managing the Global Epidemic: Report of a WHO Consultation Geneva, WHO technical Report Series 894, 2000.
12. The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response. F.Branca, H.Nikogosian, T.Lobstein (eds). WHO, 2007. https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/98243/E89858.pdf.
13. Бурков С.Г., Ивлева А.Я. Избыточный вес и ожирение – проблема медицинская, а не косметическая. Ожирение и метаболизм 2010;3:15-9. [Burkov SG, Ivleva AYa. Overweight and obesity is a medical problem, not cosmetic. Ozhirenie i metabolizm 2010;3:15-9 (In Russ.)].
14. National Institutes of Health. NHLBI Obesity Education Initiative Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults.Bethesda: NIH; 2000. The Practical Guide: Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/prctgd_c.pdf.
15. MacLean PS, Wing R, Davidson T, et al. NIH working group report: Innovative research to improve maintenance of weight loss. Obesity (Silver Spring) 2015; 23(1):7-15.
16. Мельниченко Г.А. Ожирение в практике эндокринолога. РМЖ 2001;9(2): 82–7 [Melnichenko GA. Obesity in the practice of an endocrinologist. RMZh 2001;9(2):82–7 (In Russ.)].
17. US Preventative Services Task Force. Screening for Obesity in Adults. US Preventative Services Task Force: Rockville, MD, 2011.
18. Obesity in the WHO European Region and strategies for addressing it. Summary. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2007. http://www.euro.who.int/InformationSources/Publications/Catalogue/20070220_ 1.
19. Snow V, Barry P, Fitterman N, et al. Pharmacologic and surgical management of obesity in primary care: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med 2005;142;525-31.
20. Fujioka K. Management of obesity as a chronic disease; nonpharmacologic, pharmacologic and surgical options. Obes Res 2002;10(Suppl 2);116S-23S.
21. Wasan KM, Looije NA. Emerging pharmacological approaches to the treatment of obesity. J Pharm Pharm Sci 2005:8:259-71.
22. Yumuk V, Tsigos C, Toplak H. European guidelines for obesity management in adults Obes Facts 2015;8(6):402-24.
23. Torgerson JS, Hampton J, Boldrin MN et al. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. Diabetes Care 2004;27;155-61.
24. Payer J1, Hainer V, Ondrejka P, Kajtor Z. Sibutramin in obesity treatment (multicenter, open, prospective 12-month-long study). Vnitr Lek 2004;50(11):825-9.
25. Аметов А.С. Отчет о программе ВЕСНА. Эффективное лечение ожирения – путь борьбы с эпидемией сахарного диабет. Эндокринология: новости, мнения и обучение 2013;2(3):12-16 [Ametov AS. Report on the program SPRING. Effectively treating obesity is the way to fight the diabetes mellitus epidemic. EHndokrinologiya: novosti, mneniya i obuchenie 2013;2(3):12-16 (In Russ.)].
26. Hendricks EJ, Srisurapanont M, Schmidt SL, et al. Addiction potential of phentermine prescribed during long-term treatment of obesity. Int J Med Obes (Lond) 2014;38:292-8.
27. Smith SM, Meyer M, Trindley KE. Phentermine-topiramate for the treatment of

lecture4_Layout 1 29.11.20 17:16 Page 66

obesity Ann Pharmacother 2013;47(3)340-9.
28. Allison DB, Gadde KM, Garvey VT, et al. Controlled release phentermine/topiromat ion severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP). Obesity (Silver Spring) 2012;20:330-42.
29. Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, et al Effects of low dose, controlled release phentermine plus topiromate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER) a randomized placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2011;377:1341-52.
30. Garvey WT, Ryan DH, Look M et al. Two year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled release phentermine|topiromate in obese and overweight adults (SEQUEL) a randomized placebo-controlled, phase 3-extension study. Am J Clin Nutr 2012;95:297-308.
31. Apovian CM, Rubin D. A randomized phase 3 trials of naltrexone SR bupropion SR on weight and obesity related risk factors (COR-II). Obesity (Silver Spring) 2016;21(5):935-43.
32. Daniels GH, Hegedüs L, Marso SP, et al. LEADER 2: baseline calcitonin in 9340 people with type 2 diabetes enrolled in the Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of cardiovascular outcome Results (LEADER) trial: preliminary observations. Diabetes Obes Metab 2015;17(5):477-86.
33. Astrup A, Carraro R, Finer N, et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. Int J Obes (Lond) 2012;36:843-54.
34. Smith SR, Aronne LJ, Burns CM, et al. Sustained weight loss following 12-month pramlintide treatment as an adjunct to lifestyle intervention in obesity. Diabetes Care 2008;31(9):1816–23.
35. Thomsen WJ., Grottick AJ, Menzagh F, et al. Lorcaserin a novel selective human 5-hydroxytryptamine 2C agonist in vitro and in vivo pharmacological characterization. J Pharmacol Exp Ther 2008;325:577-87.
36. Kopelman P, Bryson A, Hycling R, et al. Cetilistat (ATL-962), a novel lipase inhibitor: A 12-week randomized, placebo-controlled study of weight reduction in obese patients. Intern J Obes 2007;31:494-9.
37. Kopelman P, de Groot G, Rissanen A et al. Weight loss, HbA1c reduction and tolerability of cetilistat in a randomized, placebo-controlled phase 2 trial in obese diabetics comparison with orlistat (Xenical). Obesity (Silver Spring) 2010;18(1): 105-15.
38. Roujeaul C, Jockers R, Dam J. New pharmacological perspectives for the leptin receptor in the treatment of obesity. Front Endocrinol (Lausanne) 2014;5:167.
39. Hainer V. Overview of new antiobesity drugs. Expert Opin Pharmacol 2014:14; 1975-78.
40. Bhat SR, Sharma A. current drug targets in obesity pharmacotherapy – a review. Curr Drug Targets 2017;8:983-93.
41. Lubrano-Berthelier C, Dubern B, Lacorte JM, et al. Melanocortin 4 receptor 983-993mutations in a large cohort of severely obese adults: prevalence, functional classification, genotype-phenotype relationship, and lack of association with binge eating. J Clin Endocrinol Metab 2006;91(5):1811-8.

Current pharmacotherapy for obesity

V.A. Aliyeva
Department of Internal Disease, Azerbaijan Medical University, Baku

According to the World Health Organisation (WHO) report, over the last 40 years there was an almost three-fold increase in the prevalence of obesity across the world. During the same period the frequence of obesity in children and adolescents aged 5 to 19 years increased from 1% up to 7%. WHO reported that 65% of the world's population live in countries where overweight and obesity kills more people than underweight. Obesity is associated with various chronic diseases, such as type 2 diabetes, dyslipidemia, and arterial hypertension that increase the risk of disability and death. In patients with obesity, life expectancy is reduced by 15 years compared to individuals with normal body weight. Obesity and associated comorbidities significantly increase healthcare costs. The goals of treatment for obesity should include both weight loss and improvement of glucose and lipid metabolism, hemostasis, etc. The author reviews the current anti-obesity medications that can be used for weight loss.

Key words. *Obesity, overweight, body mass index, type 2 diabetes, treatment.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: Aliyeva V.A. Azerbaijan Medical University, Baku 1000, Azerbaijan. ayten06@inbox.ru.

To cite: Aliyeva VA. Current pharmacotherapy for obesity. Klini ches kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(4):61-6 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2020-4-61-66.

Тактика ведения пациентов с непереносимостью β-лактамов в анамнезе

Ю.М. Гомон[1,2], М.Д. Ирхина[1], А.С. Колбин[1,4], С.О. Мазуренко[2,3], И.Г. Иванов[2,3]

[1]Кафедра фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, [2]СПбГБУЗ "Городская больница Святого Великомученика Георгия", [3]Кафедра пропедевтики внутренних болезней, медицинский факультет, Санкт-Петербургский Государственный Университет, [4]Кафедра фармакологии, медицинский факультет, Санкт-Петербургский Государственный Университет

Для корреспондеции: Ю.М. Гомон. Санкт-Петербург, Северный проспект, д. 1. gomonmd@yandex.ru.

Для цитирования: Гомон Ю.М., Ирхина М.Д., Колбин А.С. и др. Тактика ведения пациентов с непереносимостью β-лактамов в анамнезе. Клин фармакол тер 2020;29(4):67-71. [Gomon YM, Irkhina MD, Kolbin AS, et al. Management of patients with a history of beta-lactam intolerance. Klini ches kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020; 29(4):67-71 (In Russ.)]. DOI 10.32756/ 0869-5490-2020-4-67-71.

Пенициллины являются одной из наиболее часто назначаемых групп антимикробных препаратов. Аллергия на пенициллины в анамнезе отмечается у 8-25% населения, однако в 90-95% случаев имеет место гипердиагностика данного состояния, чаще всего в возрасте до 3-х лет в связи с неверной интерпретацией симптомов вирусных инфекций. Реальная частота жизнеугрожающих состояний, связанных с аллергией на β-лактамы, не превышает 0,04% случаев назначения пенициллинов. Гипердиагностика аллергии на пенициллины напрямую связана со снижением качества оказания медицинской помощи, а также дополнительными расходами системы здравоохранения. Тщательный сбор анамнеза, выделение групп низкого риска аллергических реакций, а также проведение перорального и кожных тестов позволяют исключить или подтвердить аллергию на β-лактамные антимикробные препараты и выбрать оптимальный режим антимикробной терапии.

Ключевые слова. *Бета-лактамы, пенициллин, кожные тесты, аллергия.*

Пенициллины являются одной из наиболее часто назначаемых групп антимикробных препаратов (АМП) [1]. Эпидемиологические исследования, проведенные в Великобритании, США и Австралии, показали, что аллергия на пенициллины в анамнезе отмечается у 8-25% населения [2,3]. При этом в 90-95% случаев имеет место гипердиагностика непереносимости β-лактамов. Только в Великобритании гипердиагностика аллергии на β-лактамы отмечается по крайней мере у 2,7 млн пациентов, в то время как частота жизнеугрожающих состояний, связанных с истинной аллергией, не превышает 0,04% случаев назначения АМП данной группы [2-5]. В 75% случаев непереносимости пенициллинов устанавливается в детском возрасте в связи с неверной интерпретацией симптомов вирусных инфекций [6].

Необходимо отметить, что гипердиагностика аллергии на β-лактамы напрямую связана со снижением качества оказания медицинской помощи, а также дополнительными расходами системы здравоохранения [6-8]. Непереносимость β-лактамов огра ни чивает выбор режимов антимикробной терапии и приводит к назначению менее эффективных АМП. То же касается профилактического назначения АМП.

В ретроспективном когортном исследовании, проведенном в Массачусетской многопрофильной больнице, при протезировании крупных суставов было выявлено увеличение числа случаев инфекций в области хирургического вмешательства на 32% при замене цефазолина на АМП других групп [9]. Неподтвержденная аллергия к пенициллинам ассоциируется с более частым назначением фторхинолонов и клиндамицина, что приводит к повышению риска развития *Clostridium difficile*-ассоциированного колита [10-13]. Более того, назначение неоптимальных режимов терапии сопровождается также увеличением частоты инфекций, вызванных метициллинрезистентным *S. aureus* (MRSA) и устойчивыми к ванкомицину *Enterococcus* spp. (VRE), как в амбулаторных, так и в стационарных условиях [13].

Таким образом, принципиально важно разработать подходы, которые бы позволили безопасно и эффективно исключить случаи гипердиагностики пенициллиновой аллергии, обеспечив пациентам доступ к оптимальным режимам терапии.

Типы аллергических реакций

Дифференциальная диагностика аллергических реакций и других состояний, сходных по клинической картине, требует подробного сбора анамнеза, а также тщательного изучения медицинской документации пациента. N. Blanca-Lopez и соавт. обращают особое внимание на тот факт, что принципиальное значение для определения типа аллергической реакции имеют время возникновения симптомов и их характер [14]. Тщательный сбор анамнеза позволяет дифференцировать истинную аллергию (тип B

lecture4_Layout 1 29.11.20 17:16 Page 68

ТАБЛИЦА 1. Варианты аллергических нежелательных побочных реакций

Тип реакции	Время возникновения	Механизмы	Клиническая картина
I класс	30-60 мин 6-48 ч	IgE, тучные клетки	Крапивница, ангионевротический отек, бронхоспазм, анафилаксия
II класса	5-72 ч	IgG или IgM, цитотоксические клетки (фагоциты, естественные киллеры)	Гемолитическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения
III класса	3-72 ч	IgG, комплекс антиген-антитело	Сывороточная болезнь, острый интерстициальный нефрит, васкулит
IV класса	24-72 ч	Т-клеточно-опосредованные IVa (макрофаги), IVb (эозинофилы), IVc (Т-клетки), IVd (нейтрофилы)	Тяжелые кожные реакции: полиморфная экссудативная эритема, синдром Стивенса-Джонса, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами

нежелательных побочных реакций [НПР] – непредсказуемые иммунно-опосредованные реакции, не зависящие от дозы) и неаллергические НПР (тип А – предсказуемые дозозависимые неиммунные реакции). Частота последних может достигать 25% от всех НПР, возникающих при применении β-лактамов [15,16].

Для упрощения диагностики M. Blanka в 1995 году предложил выделять немедленные (immediate reaction, IR) и замедленные реакции (non-immediate reaction, NIR), возникающие в течение менее 1 ч и более 1 ч после введения препарата, соответственно [17]. Указанная “точка отсечения” была установлена произвольно на основании клинических данных и результатов провокационных проб. Немедленные реакции обычно отмечаются в течение от нескольких минут до 1 ч после введения АМП, тогда как замедленные реакции развиваются через несколько часов и достигают максимума через 24-48 ч и более. В соответствии с классификацией P. Gell и R. Coombs, аллергия на пенициллины обусловлена реакциями I типа (IgE-опосредованными) и IV типа (табл. 1) [14,18,19].

E. Covington и соавт. на основании данных литературы, а также мнения экспертов, предложили алгоритм сбора анамнеза у пациента с предполагаемой аллергией на пенициллины в анамнезе (табл. 2) [15]. Уточняющие вопросы позволят судить о возможном характере реакции, а также наличии причинно-следственной связи с приемом АМП, что позволит определить дальнейшую тактику ведения пациента.

Интерпретация данных анамнеза

Характеристика реакции. Сбор данных об аллергической реакции помогает дифференцировать истинную аллергию и неаллергическую НПР. Неаллергическая реакция обычно проявляется желудочно-кишечными симптомами и головной болью, в то время как крапивница, ангионевротический отек и/или анафилаксия в течение 24 ч после приема препарата указывают на IgE-опосредованную аллергическую реакцию. Реакции, не опосредованные IgE, могут проявляться тяжелым поражением кожи, в том числе полиморфной экссудативной эритемой, синдромом Стивенса-Джонса и токсическим эпидермальным некролизом, а также эозинофилией и системными симптомами.

Вероятность причинно-следственной связи. Сбор анамнеза позволяет дифференцировать симптомы основного заболевания и НПР. Например, если известно, что пенициллин был назначен при стрептококковом фарингите, то сыпь в анамнезе могла быть вызвана самой инфекцией, а не АМП.

IgE-опосредованная или не-IgE опосредованная реакции. Как правило, реакции, опосредованные IgE, развиваются в течение от нескольких минут до нескольких часов после введения ЛС. Клинические проявления IgE-опосредованных реакций включают в себя зуд, свистящее дыхание, крапивницу, анафилаксию или ангионевротический отек. Реакции, не связанные с IgE, могут быть опосредованы IgG, IgM и Т-клетками. Клинические проявления IgG-опосредованных реакций включают в себя гемолитическую анемию или васкулит, а реакции, опосредованные IgM, – сывороточную болезнь, лихорадку, артралгию и сыпь. К Т-клеточным реакциям относят неоднородные по своей природе и проявлениям нежелательные реакции, в том числу экзантему,

ТАБЛИЦА 2. Сбор анамнеза у пациента с подозрением на аллергические реакции на β-лактамные АМП в анамнезе

Характер реакции
- Опишите, что с Вами случилось

Наличие причинно-следственной связи
- Принимали ли Вы какие-нибудь другие лекарственные препараты во время описываемых событий?
- Что произошло после отмены АМП?
- Были ли подобные реакции ранее, когда Вы не принимали никаких лекарственных средств?
- Почему Вам были назначены АМП?

IgE или не-IgE опосредованные реакции
- Сколько доз АМП было принято до появления НПР?
- Отмечали ли Вы затруднение дыхания, отек языка, губ, лица?
- Потребовалось ли введение антигистаминных лекарственных средств, адреналина?
- Были ли Вы госпитализированы?

Временные рамки НПР
- Сколько лет назад впервые отмечена НПР?
- Принимали ли Вы данный АМП в последующем?
- Назначали ли Вам другие АМП?
- Какие АМП Вам назначают, когда в этом возникает необходимость? (Перечислите наиболее часто назначаемые АМП, в том числе β-лактамные, по торговым наименованиям, например, Аугментин, Супракс, Цефтриаксон и т.д.)

Проведение кожных проб и других аллергических тестов
- Посещали ли Вы аллерголога?
- Проводили ли Вам кожную пробу с пенициллином или пер - оральную пробу с амоксициллином? Если да, то какие были получены результаты?

Примечание: АМП – антимикробный препарат, НПР – нежелательная побочная реакция

lecture4_Layout 1 29.11.20 17:16 Page 69

повреждение печени, синдром Стивенса-Джонса и эпидермальный некролиз.

Временные рамки реакции. Если данные анамнеза позволяют заподозрить вероятную IgE-опосредованную реакцию, необходимо определить, как давно она произошла. L. Siew и соавт. и J. Trubiano и соавт. показали, что IgE-опосредованные реакции на АМП могут со временем уменьшаться или исчезать: 50% пациентов с IgE-опосредованными реакциями утрачивают гиперчувствительность в течение 5 лет, а 80% – в течение 10 лет [6,20]. Однако важно отметить, что снижение уровня пенициллин-специфических IgE происходит не у всех пациентов. R. Solensky и соавт. обращают особое внимание на то, что поскольку аллергические реакции требуют предыдущего воздействия для запуска иммунного ответа, то принципиально важно установить, появились ли аллергические симптомы после первого введения АМП или после повторного его применения. Реакция на первое введение АМП, вероятно, представляет собой неиммуноопосредованную реакцию или перекрестную реакцию [21].

Прием других АМП. Анализ переносимости других классов АМП имеет принципиально важное значение. Пациент может сообщать о наличии аллергии на пенициллины в анамнезе, однако уточнение анамнеза может выявить адекватную переносимость амоксициллина или амоксициллина/клавуланата. Пациент с анамнезом аллергии на пенициллин мог получать цефалоспорины и хорошо их переносить, что исключает перекрестную гиперчувствительность.

Проведение кожных проб. При сбора анамнезе необходимо уточнить, проводилось ли пациенту аллергологическое тестирование, прежде всего кожные пробы, которым считают “золотым стандартом” диагностики IgE-опосредованных аллергических реакций [19]. В то же время Европейской сетью по изучению лекарственной аллергии и группой по изучению лекарственной аллергии Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (ENDA/EAACI) в качестве альтернативы кожным пробам были предложены и другие диагностические тесты *in vitro*, в том числе тест активации базофилов, иммунно-ферментный анализ (ELISpot), тест трансформации лимфоцитов и определение лекарственно-специфического IgE [22]. Однако исследователи отмечают меньшее клиническое значение данных тестов ввиду более низкой специфичности.

Тщательный сбор аллергологического анамнеза обычно позволяет подтвердить или исключить аллергию на пенициллины, хотя у 9% больных анамнестические данные не дают возможность установить диагноз [23].

Выбор диагностических тестов

Тактика выбора диагностических тестов для подтверждения/исключения аллергических реакций на β-лактамы, предложенная экспертами ENDA/EAACI, приведена в табл. 3 [22].

Пероральная проба. Может быть проведена пациентам с низким риском аллергии, которые более 10 лет назад перенесли неопределенную реакцию, проявлявшуюся неаллергическими симптомами (тошнота, рвота, понос) или макуло-папулезной сыпью [19,22,24]. Отсутствие реакции при пероральном приеме пенициллинов исключает аллергию на препараты этой группы. Проба проводится под наблюдением врача в условиях, позволяющих оказать неотложная помощь. В настоящее время отсутствует единый установленный протокол проведения данной пробы [19]. T. Banks и соавт. выявили различия методики проведения пероральной пробы с амоксициллином в разных исследованиях, включая как дозы (250 мг или 500 мг), так и кратность приема антибиотика (однократно или по 250 мг два раза в сутки в течение 5 дней).

Проведение пероральной пробы у пациентов с низким риском аллергических реакций упрощает исключение аллергии к пенициллинам у пациентов с анамнестическими указаниями на ее наличие по сравнению с относительно трудоемкими методиками кожного тестирования, требующими закупки коммерческих реагентов или самостоятельного приготовления их нужных разведений, обучения персонала и т.д. [19, 25].

Кожные пробы. Показания к проведению кожных проб были определены на объединенном конгрессе Американской академии аллергологии, астмы и иммунологии (AAAAI) и Всемирной аллергологической организации [19]. Пациентам с IgE-опосредованными немедленными реакциями показано проведение прик-теста с последующим выполнением внутрикожной пробы. Необходимо отметить, что кроме организационных и технических сложностей, возникающих при выполнении проб в клинической практике (наличие в штате учреждения аллерголога, необходимость приготовления разведений пенициллина или закупки ком-

ТАБЛИЦА 3. Рекомендации по выполнению диагностических тестов на гиперчувствительность к пенициллину

Пероральная проба без кожных проб может быть проведена у пациентов с анамнезом следующих симптомов, связанных с приемом пенициллина, перенесенных более 12 месяцев назад:
- Любая доброкачественная сыпь (макуло-папулезная сыпь)
- Желудочно-кишечные симптомы
- Головная боль
- Другие доброкачественные соматические симптомы
- Неизвестная история

Требуется проведение кожной пробы с последующим выполнением пероральной пробы, если кожный тест отрицательный:
- Реакция на пенициллин произошла в течение последних 12 месяцев
- Пациент отмечает одышку или анафилаксию, связанные с назначением пенициллиновых АМП в анамнезе

Не выполняйте никаких тестов для подтверждения аллергии на β-лактамы, если у пациента наблюдались следующие реакции, связанные с пенициллинами:
- Тяжелые кожные аллергические реакции (полиморфная экссудативная эритема, синдром Стивенса-Джонса, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами)
- Гемолитическая анемия
- Нефрит
- Гепатит

lecture4_Layout 1 29.11.20 17:16 Page 70

мерческих реагентов и положительного контроля – гистамина) в настоящее время отсутствуют общепринятые критерии положительного результата пробы (размеры папулы менее 3 мм или менее 5 мм). При проведении кожного теста может быть использован как сам пенициллин в разведениях, так и готовые тестовые системы, содержащие различные участки пенициллина (большие/малые детерминанты) и/или подозреваемый АМП [2,5,15,19,24,26]. По мнению многих авторов, подробный и целенаправленный сбор анамнеза остается зачастую единственным доступным и во многих случаях достаточным методом верификации диагноза аллергии к пенициллинам [2,14-16,19,23,24]. Кроме того, карбапенемы и монобактамы являются безопасной альтернативой для пациентов с доказанной аллергией на пенициллины и цефалоспорины [19]. A. Romano и соавт. показали, что частота перекрестных реакций с карбапенемами составляет менее 1%, а монобактамы не имеют перекрестной аллергии к пенициллину [27].

Установлено существование селективной гиперчувствительности к клавулановой кислоте, при наличии которой возможно назначение незащищенных β-лактамов [28]. Необходимо помнить, что возможна сочетанная реакция как на амоксициллин, так и на клавуланат. Если переносимость незащищенных β-лактамов не установлена, но имеется известная аллергия на амоксициллин/клавуланат, необходимо проведение пероральной пробы с амоксициллином [29]. Если риск, связанный с отменой β-лактамов, превышает опасность нежелательных побочных реакций, возникающих на фоне их приема, возможно проведение десенситизации, которая обоснована только у пациентов с Т-клеточно-опосредованными замедленными реакциями [30].

Продолжение терапии у пациентов с нежелательными побочными реакциями возможно при появлении макуло-папулезных высыпаний легкой степени под контролем симптомов заболевания, а также при отсутствии эффективных альтернативных препаратов [31].

В настоящее время отсутствует общее мнение по поводу клинического значения тестов *in vitro* в диагностике аллергических реакций на β-лактамы ввиду их низкой чувствительности [19]. Также нет единого мнения о рисках перекрестных реакций между пенициллинами и цефалоспоринами. Согласно последним данным, перекрестная реактивность пенициллина и цефалоспоринов связана с R1 боковыми цепями, реактивность за счет собственно β-лактамного кольца встречается крайне редко (<2%) [19].

Заключение

Учитывая высокую вероятность гипердиагностики аллергии на β-лактамы, ограничивающей доступ пациентов к наиболее эффективным терапевтическим стратегиям и ухудшающей прогноз, крайне важно разработать простые алгоритмы диагностики, обладающие высокой чувствительностью и специфичностью, которые бы позволили исключать такие случаи. В настоящее время существует много аспектов, по которым еще не достигнуто общее мнение. Прежде всего, это касается стандартизации протоколов кожного и перорального тестирования. Также требует изучения возможность валидации и стандартизации тестирования *in vitro*. Крайне важно проведение проспективных исследований, включающих пациентов, у которых диагноз аллергии к пенициллинам был отвергнут. Для практического здравоохранения имеет особое значение обучение врачей различных специальностей вопросам дифференциального диагноза различных типов нежелательных явлений на фоне проведения антимикробной терапии, выявлению случаев гипердиагностики аллергических реакций, правилам проведения и интерпретации кожных и пероральных проб.

Конфликт интересов: нет.

1. Joint Task Force on Practice Parameters. Drug allergy: an updated practice parameter. Ann Allergy Asthma Immunol 2010;105:259–73.
2. Shenoy ES, Macy E, Rowe T, et al. Evaluation and management of penicillin allergy: a review. JAMA. 2019;321:188–99.
3. Blumenthal KG, Ryan EE, Li Y, et al. The impact of a reported penicillin allergy on surgical site infection risk. Clin Infect Dis 2018;66(3):329-36.
4. Macy E. Penicillin and beta-lactam allergy: epidemiology and diagnosis. Curr Allergy Asthma Rep 2014;14(11):476.
5. Macy E, Vyles D. Who needs penicillin allergy testing? Ann Allergy Asthma Immunol. 2018;121:523–9.
6. Trubiano J, Adkinson N, Phillips E. Penicillin allergy is not necessarily forever. JAMA 2017;318(1):82-3.
7. Trubiano JA, Chen C, Cheng AC, et al. Antimicrobial allergy “labels” drive inappropriate antimicrobial prescribing: lessons for stewardship. J Antimicrob Chemother 2016;71(6):1715-22.
8. Trubiano J, Cairns K, Evans J, et al. The prevalence and impact of antimicrobial allergies and adverse drug reactions at an Australian tertiary center. BMC Infect Dis 2015;15:572.
9. Blumenthal KG, Ryan EE, Li Y, et al. The impact of a reported penicillin allergy on surgical site infection risk. Clin Infect Dis 2018;66(3):329-36.
10. Macy E, Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin “allergy” in hospitalized patients: A cohort study. J Allerg Clin Immunol 2014;133(3):790-6.
11. MacFadden D, LaDelfa A, Leen J, et al. Impact of reported beta-lactam allergy on inpatient outcomes: A multicenter prospective cohort study. Clin Infect Dis 2016;63(7):904-10.
12. Baur D, Gladstone BP, Burkert F, et al. Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and Clostridium difficile infection: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2017;17(9):9901001.
13. Blumenthal KG, Lu N, Zhang Y, et al. Risk of meticillin resistant *Staphylococcus aureus* and *Clostridium difficile* in patients with a documented penicillin allergy: population based matched cohort study. BMJ 2018;361:k2400.
14. Blanca-Lopez N, Jimenez-Rodriguez TW, Somoza ML, et al. Allergic reactions to penicillins and cephalosporins: diagnosis, assessment of cross-reactivity and management. Expert Rev Clin Immunol 2019;15(7):707-21.
15. Covington EW, Wingler VJ, Jayakumar RA, et al. Strategies for clarifying penicillin allergies when skin testing is not an option. Pharmacy 2019;7:69.
16. Torda A, Chan V. Antibiotic allergy labels. The impact of taking a clinical history. Int J Clin Pract 2017;72:e13058.
17. Blanca M. Allergic reactions to penicillins. A changing world? Allergy 1995;50: 777–82.
18. Gell PGH, Coombs RRA (eds). Clinical aspects of immunology. Philadelphia, Davis, 1963.
19. Torres MJ, Adkinson NF, Caubet J-C, et al. Controversies in drug allergy: Beta-lactam hypersensitivity testing. J Allergy Clin Immunol Pract 2019;7(1):40-5.
20. Siew LQC, Li PH, Watts TJ, et al. Identifying low-risk beta-lactam allergy patients in a UK tertiary centre. J Allergy Clin Immunol Pract 2019;7(7):2173-81.
21. Solensky R. Allergy to β-lactam antibiotics. J Allergy Clin Immunol 2012;130: 1142.
22. Mayorga C, Celik G, Rouzaire P, et al. In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: An ENDA/EAACI drug allergy interest group position paper. Allergy 2016;71:1103–34.
23. Torda A, Chan V. Antibiotic allergy labels – The impact of taking a clinical history. Int J Clin Pract 2017;72:e13058.
24. Banks TA, Tucker M, Macy E. Evaluating penicillin allergies without skin testing. Curr Allergy Asthma Rep 2019;9:27.
25. Stone CA, Trubiano J, Coleman DT, et al. The challenge of de-labeling penicillin allergy. Allergy 2020;75(2):273-88.
26. Bland CM, Bookstaver PB, Griffith NC, et al. A practical guide for pharmacists to successfully implement penicillin allergy skin testing. Amer J Health-System Pharmacy 2019;76(3):136–47.
27. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, et al. IgE-mediated hypersensitivity to cepha-

lecture4_Layout 1 29.11.20 17:16 Page 71

losporins: cross-reactivity and tolerability of penicillins, monobactams, and carbapenems. J Allergy Clin Immunol 2010;126(5):994-9.
28. Blanca-Lopez N, Perez-Alzate D, Ruano F, et al. Selective immediate responders to amoxicillin and clavulanic acid tolerate penicillin derivative administration after confirming the diagnosis. Allergy 2015;70(8):1013-9.
29. Salas M, Laguna JJ, Dona I, et al. Patients taking amoxicillin-clavulanic can become simultaneously sensitized to both drugs. J Allergy Clin Immunol Pract 2017;5:694-702.
30. Aun MV, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Drug-induced anaphylaxis. Immunol Allergy Clin North Am 2017;37:629-41.
31. Trautmann A, Benoit S, Goebeler M, Stoevesandt J. "Treating through" decision and follow-up in antibiotic therapy-associated exanthemas. J Allergy Clin Immunol Pract 2017;5:1650-6.

Management of patients with a history of beta-lactam intolerance

Y.M. Gomon[1,2], M.D. Irkhina[1], A.S. Kolbin[1,4], S.O. Mazurenko[2,3], I.G. Ivanov[2,3]

[1]Department of Clinical Pharmacology and Evidence-based Medicine, Pavlov First St Petersburg Medical State University, [2]St George Martyr City Hospital, St Petersburg, [3]Department of Internal Diseases, Medical Faculty, St Petersburg State University, [4]Department of Pharmacology, Medical Faculty, St Petersburg State University, St Petersburg, Russia

Penicillins are one of the most commonly prescribed groups of antimicrobials. Up to 8-25% of the general population has a history of allergy to penicillins. However, hyperdiagnostics of penicillin allergy occurs in 90 to 95% of cases, mostly before the age of 3 years, and is associated with an incorrect interpretation of the symptoms of viral infections. The real frequency of life-threatening conditions associated with beta-lactam allergy does not exceed 0.04% of cases of penicillin administration. Hyperdiagnostics of beta-lactam allergy results in a decrease in the quality of medical care, as well as additional costs for the healthcare system. Careful anamnesis, identifying of patients with low risk of allergic reactions to penicillins and oral and skin tests allow to rule out or to establish allergy to beta-lactam antimicrobials and to choose the optimum antimicrobial therapy.

Key words. *Beta-lactams, penicillin, skin tests, allergy.*

Correspondence to: Y.M. Gomon, Severniy av., 1, St Petersburg, Russia. gomonmd@yandex.ru.

To cite: Gomon YM, Irkhina MD, Kolbin AS, et al. Management of patients with a history of beta-lactam intolerance. Klini ches kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(4):67-71 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2020-4-67-71.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Современные подходы к лечению АНЦА-ассоциированных васкулитов с поражением почек с позиций медицины, основанной на доказательствах

Н.М. Буланов[1], Н.Л. Козловская[2,3], Е.А. Тао[1], П.И. Новиков[1], С.В.Моисеев[1,4]

[1]Клиника им. Е.М. Тареева, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, [2]Центр помощи беременным с патологией почек и мочевыводящих путей, ГБУЗ "ГКБ им. А.К. Ерами шанцева", Москва, [3]Кафедра внутренних болезней с курсами кардиологии и функциональной диагностики им. академика В.С. Моисеева, РУДН, Москва, [4]Кафедра внутренних болезней, МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Для корреспонденции: Н.М.Буланов. 119435, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 5. nmbulanov@gmail.com

Для цитирования: Буланов Н.М., Козловская Н.Л., Тао Е.А. и др. Современные подходы к лечению АНЦА-ассоциированных васкулитов с поражением почек с позиций медицины, основанной на доказательствах. Клин фармакол тер 2020;29(4):72-84 [Bulanov N, Kozlovskaya N, Tao E, et al. Evidence-based treatment of ANCA-associated vasculitis with kidney involvement. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(4):72-84 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-4-72-84.

АНЦА-ассоциированные васкулиты (ААВ) — группа редких аутоиммунных заболеваний, характеризующихся воспалительным поражением преимущественно мелких сосудов различной локализации. Поражение почек — одно из самых частых и тяжелых проявлений ААВ. За последние годы были опубликованы результаты ряда исследований, посвященных проблеме лечения ААВ, в том числе у пациентов с быстропрогрессирующим гломерулонефритом. Основой индукционной терапии ААВ с поражением почек остается сочетание циклофосфамида или ритуксимаба с глюкокортикостероидами (ГКС). Однако результаты рандомизированного исследования PEXIVAS, опубликованного в 2020 г., свидетельствуют о возможности сокращения дозы и продолжительности лечения ГКС без ущерба его эффективности. Кроме того, представленные в 2019 г. результаты двух исследований показали возможность применения микофенолата мофетила для индукции ремиссии у пациентов без жизнеугрожающих проявлений заболевания. Менее определенной остается роль плазмообмена в лечении тяжелых форм поражения почек, поскольку в исследовании PEXIVAS этот метод не оказывал значимого положительного влияния на почечную и общую выживаемость. Хорошо изученными препаратами для поддержания ремиссии ААВ с поражением почек являются азатиоприн и ритуксимаб. При этом данные ряда рандомизированных исследований (MAINRITSAN, RITAZAREM) указывают на более высокую эффективность ритуксимаба. Длительность поддерживающего лечения ААВ составляет по крайней мере 18 мес, однако в зависимости от используемого препарата и особенностей течения заболевания она может достигать 24-48 мес. По мере увеличения эффективности иммуносупрессивной терапии и увеличения продолжительности жизни пациентов все более актуальной становится проблема профилактики осложнений основного заболевания и проводимого лечения, в первую очередь инфекционных и онкологических заболеваний, остеопороза и венозных тромбоэмболических осложнений.

Ключевые слова. *АНЦА-ассоциированные васкулиты, быстропрогрессирующий гломерулонефрит, глюкокортикостероиды, циклофосфамид, ритуксимаб, микофенолата мофетил, плазмообмен, азатиоприн.*

АНЦА-ассоциированные васкулиты (ААВ) — это группа системных аутоиммунных заболеваний, характеризующихся развитием некротизирующего малоиммунного воспаления стенок преимущественно мелких, реже — средних и крупных сосудов, и ассоциированных с наличием циркулирующих антител к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА), направленных против миелопероксидазы или протеиназы-3 [1]. Этиология ААВ не установлена, однако результаты двух исследований полногеномных ассоциаций указывают на существенное значение в развитии заболевания генетической предрасположенности [2,3]. При этом пусковыми факторами могут быть инфекционные заболевания, лекарственные препараты (D-пеницилламин, левамизол и др.), а также факторы окружающей среды, такие как контакт с кремнием [4—8]. Патогенез ААВ обусловлен дисфункцией как врожденного, так и приобретенного иммунитета, а его ключевыми моментами являются прайминг нейтрофилов под воздействием различных цитокинов и их дальнейшая активация вследствие взаимодействия с АНЦА, активация системы комплемента преимущественно

review4_Layout 1 29.11.20 17:27 Page 73

ТАБЛИЦА 1. Характеристика ААВ в зависимости от тяжести болезни (EUVAS, 2009)

Категория васкулита	Определение	Креатинин сыворотки
Локализованный	Поражение верхних или нижних дыхательных путей без системных проявлений	<120 мкмоль/л
Ранний системный	Любые проявления без угрожающего жизни поражения органов	<120 мкмоль/л
Генерализованный	Тяжелое поражение почек или других жизненно важных органов	<500 мкмоль/л
Тяжелый	Почечная недостаточность или тяжелое поражение других органов	>500 мкмоль/л
Рефрактерный	Прогрессирующая болезнь, не отвечающая на терапию глюкокортикостероидами и ЦФ	Любое значение

по альтернативному пути и нарушение регуляции Т-лимфоцитов, в результате чего происходит повреждение сосудистого эндотелия в различных органах.

Частота поражения органов и систем при ААВ зависит от нозологической формы заболевания и типа циркулирующих АНЦА [9]. При этом одним из самых частых и прогностически значимых проявлений остается поражение почек – АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит (АНЦА-ГН), который без раннего адекватного лечения может привести к быстрой и необратимой утрате почечной функции и оказывает негативное влияние на общую выживаемость пациентов [10–12]. Иммуносупрессивная терапия показана всем пациентам с активным АНЦА-ГН, вне зависимости от возраста пациента и внепочечных проявлений заболевания.

Этиотропная терапия ААВ не разработана. В основе патогенетической терапии лежит использование различных комбинаций иммуносупрессивных препаратов для подавления патологического иммунного ответа. В лечении ААВ традиционно выделяют две фазы: индукцию ремиссии, направленную на быстрое подавление активности системного воспаления и клинических проявлений заболевания, и поддержание ремиссии, целью которого является предотвращение обострений у пациентов, достигших ремиссии. За последние годы были опубликованы результаты ряда исследований, которые позволяют пересмотреть сложившиеся представления об оптимальном подходе к лечению ААВ с поражением почек, а также профилактике осложнений заболевания. В большинство рандомизированных исследований включали пациентов с гранулематозом с полиангиитом и микроскопическим полиангиитом, в то время как диагноз эозинофильного гранулематоза с полиангиитом часто являлся критерием исключения. Подходы к лечению последнего имеют определенные особенности и в данной статье не рассматриваются.

Индукционная терапия

Иммуносупрессивная терапия позволяет сохранить жизнь пациента и предотвратить необратимое повреждение органов-мишеней при ААВ, однако сопряжена с высокой вероятностью развития тяжелых нежелательных явлений. Чтобы обеспечить оптимальное соотношение риска и пользы проводимого лечения, необходимо определять активность и тяжесть ААВ с использованием существующих инструментов (Бирмингемский индекс активности васкулита – BVAS, результаты гистологического исследования ткани почки) и классификации EUVAS (табл. 1) [13].

В индексе BVAS к признакам, свидетельствующим о тяжелом, угрожающем летальным исходом или необратимой утратой функции органа, течении ААВ в дебюте или при обострении заболевания, помимо сывороточного уровня креатинина ≥500 мкмоль/л, относят нарастание его более чем на 30% от исходного или снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) более чем на 25% от исходной, гангрену, поражение сетчатки (васкулит, тромбоз, экссудат, кровоизлияния), нейросенсорную тугоухость, кровохарканье (альвеолярное кровотечение), дыхательную недостаточность (требующую проведения искусственной вентиляции легких), абдоминалгии ишемического характера, стенокардию, кардиомиопатию, острое нарушение мозгового кровообращения, поражение спинного мозга, паралич черепно-мозговых нервов и множественный мононеврит [14]. Следует отметить, что и в классификации ААВ по определению EUVAS, и в индексе BVAS в качестве одного из основных критериев тяжести заболевания используется уровень креатинина, отражающий выраженность повреждения почек. Именно тяжесть нефропатии часто определяет тактику лечения ААВ, включая выбор режима индукционной терапии и продолжительность лечения после достижения ремиссии.

“Золотым стандартом” индукционной терапии ААВ с поражением почек остается сочетание глюкокортикостероидов (ГКС) и различных иммуносупрессивных препаратов, однако представления о выборе препарата, оптимальных дозах и продолжительности лечения могут быть пересмотрены в свете результатов нескольких рандомизированных контролируемых исследований.

Глюкокортикостероиды. В большинстве опубликованных рандомизированных контролируемых исследований для лечения ААВ применяли преднизолон или его аналоги в начальной дозе 1 мг/кг/сут (обычно не более 60-80 мг/сут) [15–18]. В отдельных работах была успешно использована начальная доза 0,5-1,0 мг/кг/сут. Снижение дозы ГКС в различных протоколах начинали через 1-4 недели после начала лечения [15–19]. Рабочей группой EULAR и ERA-EDTA по разработке рекомендаций по лечению ААВ было установлено, что снижение дозы ГКС до 10 мг/сут в пересчете на преднизолон в среднем проводилось за 19 недель, а до 7,5 мг/сут – за 21 неделю [20]. Принимая во внимание существенное количество тяжелых нежелательных эффектов терапии ГКС, целью многих исследований было уменьшение продолжительности лечения и кумулятивной дозы ГКС.

В 2020 г. были опубликованы результаты крупного рандомизированного контролируемого исследования PEXIVAS, одной из задач которого было сопоставление эффективности и безопасности двух схем лечения ГКС – традиционной и с быстрым снижением дозы. Во вто-

review4_Layout 1 29.11.20 17:27 Page 74

ТАБЛИЦА 2. Темпы снижения дозы ГКС (мг в пересчете на преднизолон) в протоколе PEXIVAS

Неделя	Масса тела		
	<50 кг	50-75 кг	>75 кг
1	50	60	75
2	25	30	40
3–4	20	25	30
5–6	15	20	25
7–8	12,5	15	20
9–10	10	12,5	15
11–12	7,5	10	12,5
13–14	6	7,5	10
15–16	5	5	7,5
17–18	5	5	7,5
19–20	5	5	5
21–22	5	5	5
23–52	5	5	5

Примечание: после 52 недель - в соответствии с локальной практикой

ром случае начальную дозу 1 мг/кг/сут снижали вдвое со второй недели лечения, а доза 7,5 мг/сут была достигнута к 11-15 недель лечения (табл. 2) [21]. При этом эффективность лечения была сопоставимой в двух группах, в то время как частота нежелательных явлений, в первую очередь инфекционных осложнений, достоверно снизилась при быстром уменьшении дозы ГКС. Следует отметить, что в исследование было включено существенное количество пациентов с тяжелой почечной недостаточностью на момент начала лечения (концентрация креатинина в дебюте заболевания превышала 500 мкмоль/л у 29% пациентов), в связи с чем его результаты представляют особый интерес при выборе тактики лечения пациентов с АНЦА-ГН.

В клинической практике лечение пациентов с тяжелым АНЦА-ГН часто начинают с 1-3 инфузий метилпреднизолона в дозе 0,5-1,0 г внутривенно с последующем переходом на пероральный прием ГКС. При этом до последнего времени не проводились исследования по сопоставлению эффективности и безопасности пероральных и внутривенных форм ГКС для индукции ремиссии ААВ. Хотя в большинстве клинических протоколов пульс-терапия метилпреднизолоном в дозах 0,5-1,0 г или 15 мг/кг (но не более 1 г за инфузию) использовалась в составе комбинированной индукционной терапии, оценка ее эффективности не входила в задачи исследований [15,17,18].

В 2019 г. были опубликованы результаты ретроспективного когортного исследования, в котором были сопоставлены результаты лечения 114 пациентов с ААВ (медиана концентрации креатинина сыворотки до начала лечения 619 [530; 790] мкмоль/л), получавших стандартную индукционную терапию. Пациентов разделили на две группы в зависимости от применения в дебюте заболевания метилпреднизолона в режиме пульс-терапии или отказа от него [22]. Показатели выживаемости, частота восстановления функции почек и частота рецидивов были сопоставимыми в двух группах. При этом пульс-терапия ГКС была ассоциирована с более высоким риском развития инфекционных осложнений за первые 3 мес лечения и сахарного диабета.

Несмотря на недостаточное количество экспериментальных данных в отношении внутривенного введения ГКС, хорошо известно, что кумулятивная доза препарата определяет риск развития тяжелых нежелательных явлений, включая инфекционные осложнения, остеопороз и обменные нарушения. В связи с этим представляется рациональным применять пульс-терапию ГКС лишь при тяжелом или рефрактерном течении ААВ, угрожающем необратимой утратой функции почек или летальным исходом. При улучшении состояния пациента оснований для повторных инфузий ГКС нет. Плановое введение ГКС перед каждой инфузией циклофосфамида (ЦФ), которое нередко практикуется в России, научно не обосновано.

Циклофосфамид (ЦФ). Сочетанная терапия ЦФ и ГКС используется для индукции ремиссии ААВ с 1970-х гг. [23]. До начала 1990-х гг. большинство больных ААВ получали ЦФ перорально на протяжении, как минимум, 1 года после установления диагноза, а также после каждого рецидива заболевания. В связи с этим кумулятивная доза ЦФ обычно была очень высокой, что существенно повышало риск развития геморрагического цистита, онкологических заболеваний (в первую очередь, рака мочевого пузыря) и миелодисплазии, а также нарушений репродуктивной функции [24,25]. Это стало основанием для изучения возможности применения внутривенных инфузий ЦФ в режиме пульс-терапии с целью уменьшения кумулятивной дозы препарата.

Мета-анализ 3 исследований с участием 143 пациентов показал, что внутривенное применение ЦФ сопряжено с большей вероятностью достижения ремиссии и достоверно меньшей частотой нежелательных явлений, чем пероральный прием препарата [26]. Сходные результаты были получены в рандомизированном исследовании CYCLOPS, в котором пациенты получали ЦФ внутривенно в дозе 15 мг/кг (3 инфузии с интервалом 2 недели, затем – с интервалом 3 недели до достижения ремиссии и в течение 3 мес после этого) или перорально в дозе 2 мг/кг/сут (до достижения ремиссии и в течение еще 3 мес) [15]. Несмотря на более низкую кумулятивную дозу препарата в первой группе по сравнению со второй (8,2 г и 15,9 г, соответственно), время достижения ремиссии, доля пациентов, достигших ремиссии через 9 мес (88,1% и 87,7% соответственно), а также показатели общей и почечной выживаемости были сопоставимыми в двух группах. При этом внутривенное введение ЦФ была ассоциировано с достоверно более низким риском лейкопении. При длительном динамическом наблюдении (4,3 года) было установлено, что риск обострений был достоверно выше в группе пациентов, получавших инфузионную терапию ЦФ, чем у больных, которым препарат назначали внутрь, однако почечная выживаемость в долгосрочной перспективе была сопоставимой [27]. В связи с этим в настоящее время у большинства пациентов с ААВ терапия ЦФ в пероральной форме представ-

review4_Layout 1 29.11.20 17:27 Page 75

ТАБЛИЦА 3. Коррекция дозы ЦФ по возрасту и СКФ в мл/мин/1,73 м² (CYCLOPS) [15]

Возраст, лет	Внутривенно, мг/кг		Прием внутрь, мг/кг/сут	
	СКФ >30	СКФ <30	СКФ >30	СКФ <30
<60	15,0	12,5	2,0	1,5
60-70	12,5	10,0	1,5	1,0
>70	10,0	7,5	1,0	0,5

ляется менее предпочтительной и должна назначаться в ситуациях, когда проведение регулярных инфузий препарата с четким соблюдением временных интервалов между ними невозможно или при необходимости усиления терапии при рефрактерном течении ААВ. При планировании лечения также следует принять во внимание, что ряд медицинских ассоциаций рекомендует ограничивать максимальную кумулятивную дозу ЦФ (за всю жизнь пациента) до 25 г [28].

В рандомизированном контролируемом исследовании CORTAGE были сопоставлены эффективность и безопасность индукционной терапии с использованием фиксированных доз ЦФ (500 мг внутривенно каждые 2-3 недели, не более 6 инфузий) в сочетании с ГКС и стандартной схемы лечения [29]. В исследовании принимали участие 108 пациентов в возрасте ≥65 лет с ААВ. Более чем у 60% из них было выявлено поражение почек, а средняя сывороточная концентрация креатинина превышала 200 мкмоль/л. Частота достижения ремиссии, показатели общей и безрецидивной выживаемости оказались сопоставимыми в двух группах, несмотря на вдвое меньшую кумулятивную дозу ЦФ, достигнутую в основной группе, по сравнению с контрольной (2,7 г и 5,6 г, соответственно). При этом серьезные нежелательные явления в экспериментальной группе встречались достоверно реже (60%), чем в контрольной (78%).

Оптимальным представляется проведение пульс-терапии ЦФ по схеме, использованной в протоколе CYCLOPS: в дозе 15 мг/кг внутривенно с интервалом 2 недели между первыми тремя инфузиями, затем – с интервалом 3 недели. Общая продолжительность лечения ЦФ определяется индивидуально в зависимости от достигнутого эффекта, однако не должна превышать 3-6 мес. Уменьшение экскреции ЦФ у пациентов со сниженной функцией почек, а также повышенный риск развития нежелательных эффектов цитостатической терапии, в первую очередь, инфекционных осложнений, у пациентов старшего возраста обосновывают коррекцию дозы препарата при лечении таких больных (табл. 3) [15]. При этом даже у пациентов с сохранной функцией почек разовая доза ЦФ обычно не превышает 1,4 г при внутривенном введении и 200 мг при пероральном приеме. В клинической практике лечение ЦФ нередко начинают с введения уменьшенной дозы (на 30-50% ниже расчетной) для оценки переносимости. Опыт применения ЦФ у пациентов с АНЦА-ГН, получающих лечение гемодиализом, ограничен. Традиционно дозу ЦФ уменьшают до 7,5 мг/кг на инфузию, а препарат вводят после проведения процедуры.

Внутримышечное введение ЦФ при АНЦА-ассоциированных васкулитах не изучено, а его применение в клинической практике сопряжено с большей частотой нежелательных явлений терапии, таких как агранулоцитоз и инфекции мягких тканей, потому не должно применяться ни при каких обстоятельствах.

Ритуксимаб. Применение ритуксимаба при ААВ было изучено в двух рандомизированных контролируемых исследованиях – RAVE и RITUXVAS [17,18]. В обоих исследованиях были сопоставлены лечение ритуксимабом в сочетании с ГКС и терапия ЦФ в сочетании с ГКС. Результаты обоих исследований подтвердили сопоставимую эффективность ритуксимаба в дозе 375 мг/м² (4 инфузии с интервалом 7 дней) и ЦФ в стандартной дозе (внутривенно в RITUXVAS и внутрь в RAVE) для индукции ремиссии ААВ при сопоставимой частоте инфекционных осложнений.

Последующий анализ данных RAVE показал, что в группе пациентов с антителами к протеиназе-3 (ПР3-АНЦА) лечение ритуксимабом было сопряжено с достоверно более высокой вероятностью достижения ремиссии через 6 месяцев после начала лечения (отношение шансов [ОШ] 2,11, 95% доверительный интервал [ДИ] 1,04–4,30), чем терапия ЦФ, а различия оставались значимыми после внесения поправки на пол, возраст и характер течения заболевания (впервые выявленный ААВ или рецидив) [30]. Кроме того, у получавших ритуксимаб пациентов с ПР3-АНЦА и рецидивом заболевания на момент включения в исследование частота достижения ремиссии через 6 мес (ОШ 3,57, 95% ДИ 1,43–8,93) и 12 мес (ОШ 4,32, 95% ДИ 1,53–12,15) была достоверно выше, чем у пациентов, получавших ЦФ [30]. При этом среди пациентов с антителами к миелопероксидазе (МПО-АНЦА) подобных различий выявлено не было.

Однако следует подчеркнуть, что в исследовании RAVE доля пациентов с тяжелым поражением почек была незначительной, поскольку одним из критериев исключения была концентрация креатинина в сыворотке крови, превышавшая 354 мкмоль/л. В исследовании RITUXVAS, напротив, участвовали пациенты с тяжелым АНЦА-ГН, а ритуксимаб не уступал ЦФ в отношении восстановления СКФ. Сопоставимая эффективность ритуксимаба и ЦФ у пациентов с тяжелым АНЦА-ГН (СКФ менее 20 мл/мин, в том числе диализзависимая почечная недостаточность) была также продемонстрирована в отдельных сериях наблюдений и ретроспективных исследованиях [31]. В исследовании RITUXVAS введению ритуксимаба предшествовали две инфузии ЦФ, однако в настоящее время в обычной клинической практике подобное сочетание этих препаратов не используется.

Наибольшее количество пациентов с ААВ (n=188), получавших индукционную терапию ритуксимабом по поводу рецидива заболевания, было включено в рандомизированное контролируемое исследование RITAZAREM [32]. Поражение почек было выявлено у 67,6% из этих пациентов, а медиана концентрации креатинина

review4_Layout 1 29.11.20 17:27 Page 76

сыворотки крови составила 97 (42; 542) мкмоль/л. Ремиссия заболевания через 4 мес лечения ритуксимабом (4 инфузии в дозе 375 мг/м² с интервалом 7 дней) и ГКС (0,5 или 1 мг/кг/сут) была достигнута у 90% пациентов, а частота тяжелых нежелательных явлений составила 14,3% и была ниже, чем в исследованиях RAVE (22%) и RITUXVAS (42%).

Хотя частота инфекционных осложнений при применении ЦФ и ритуксимаба в краткосрочной перспективе сопоставима, вероятность отсроченных нежелательных явлений, в том числе онкологических заболеваний, вторичного иммунодефицита, реактивации хронической HBV- и HCV-инфекции, может отличаться [17,33,34]. Одним из факторов, позволяющих оценить риск развития инфекционных осложнений при лечении ритуксимабом, является исходный уровень IgG, снижение которого <3 г/л было сопряжено с большей частотой развития нежелательных явлений в одном из исследований [35].

Таким образом, ритуксимаб представляется эффективной альтернативой ЦФ, однако опыт его применения у пациентов с тяжелым поражением почек в настоящее время ограничен. Ритуксимаб обычно вводят внутривенно в дозе 375 мг/м² (на практике нередко используют фиксированную дозу 500 мг) в виде четырех инфузий с интервалом в 7 дней или в дозе 1 г в виде двух инфузий с интервалом 2 недели. У пациентов с наиболее тяжелыми формами АНЦА-ГН назначение ЦФ представляется предпочтительным. Ритуксимаб может быть рекомендован в качестве препарата первой линии пациентам с непереносимостью или тяжелыми нежелательными эффектами терапии ЦФ, людям молодого возраста, носителям ПР3-АНЦА, а также в случае высокого риска утраты репродуктивной функции при применении ЦФ. Немаловажным для России фактором является более высокая стоимость препарата по сравнению с ЦФ, однако существенное значение для решения этой проблемы имеет появление биоаналогов ритуксимаба, эффективность которых была отмечена в небольших сериях случаев [36].

Сочетание ритуксимаба и циклофосфамида. Одновременное применение ритуксимаба и ЦФ для индукции ремиссии ААВ в рандомизированных контролируемых исследованиях не изучалось. Однако эффективность и безопасность подобных схем лечения оценивали в сериях наблюдений, основной целью которых стало определение возможного стероид-сберегающего эффекта комбинированной терапии. В исследование Cortazar и соавт. были включены 129 пациентов с ААВ, у 58,1% из которых был диагностирован быстропрогрессирующий гломерулонефрит [37]. Все пациенты получали ритуксимаб в индукционной дозе 2 г с последующим введением поддерживающей дозы 1,0 г каждые 4 мес, ЦФ внутрь в начальной дозе 2,5 мг/кг/сут на протяжении 7 дней, затем – в дозе 1,5 мг/кг/сут в течение 7 недель с коррекцией дозы по СКФ, и ГКС (преднизолон в начальной дозе 60 мг/сут с последующим быстрым снижением дозы до 15 мг/сут к 5-й неделе лечения, затем дозу снижали на 2,5 мг/нед до полной отмены). Часть пациентов также получали ГКС в режиме пульс-терапии и плазмообмен. В течение 5 мес ремиссия заболевания была достигнута у 84% пациентов, а в течение последующего года рецидив заболевания развился лишь у одного пациента. Тяжелые инфекционные осложнения были зарегистрированы у 13 пациентов, в том числе у 7 – на фоне нейтропении, что стало причиной трех летальных исходов.

В исследовании Pepper и соавт. участвовали 49 пациентов с ААВ, у 48 из которых было зарегистрировано поражение почек (у 44 подтверждено морфологически) [38]. Все пациенты получали ритуксимаб в суммарной дозе 2 г, ЦФ в виде 6 внутривенных инфузий в дозе 500-750 мг, метилпреднизолон 1-2 г внутривенно, преднизолон внутрь в дозе 0,5 мг/кг (не более 30 мг/сут) в течение 5 дней с последующей отменой в группе 1 и в дозе 60 мг/сут в течение 7 дней с последующим снижением до 45 мг/сут в течение еще 7 дней и последующей отменой в группе 2. Результаты лечения сравнивали с “историческим” контролем, представленным сопоставимыми группами пациентов, участвовавших в клинических исследованиях EUVAS (CYCA ZAREM, CYCLOPS, MEPEX) и RITUXVAS [15,16,18,39]. Частота ремиссии заболевания через 12 мес после начала лечения (98%) и смертность (6,1%) были сопоставимы с таковыми в предыдущих исследованиях. В то же время частота тяжелых инфекций (10,2%) была сопоставима с таковой в исследованиях EUVAS и достоверно ниже, чем в RITUXVAS. Кроме того, среди пациентов, получавших комбинированную терапию, не было зафиксировано ни одного случая стероидного сахарного диабета, частота развития которого в предшествующих исследованиях достигала 8,2%.

Таким образом, ограниченные данные небольших серий наблюдений свидетельствуют о высоком стероид-сберегающем потенциале и приемлемом профиле безопасности комбинированной терапии ритуксимабом и ЦФ, в том числе у пациентов с АНЦА-ГН, однако недостаточно высокое качество опубликованных исследований не позволяет рассматривать применение подобных схем в качестве рутинного подхода к лечению ААВ. Назначение комбинированной терапии ритуксимабом и ЦФ возможно у пациентов с тяжелым течением заболевания и крайне высоким риском нежелательных эффектов терапии ГКС.

Микофенолата мофетил. В 2008 и 2009 гг. были представлены результаты двух небольших китайских исследований, в которых сравнивали эффективность микофенолата мофетила (ММФ) и ЦФ у пациентов с ААВ с поражением почек без жизнеугрожающих проявлений заболевания. В обоих исследованиях применение ММФ позволило добиться восстановления функции почек у части пациентов (эффект сопоставим с применением ЦФ в контрольной группе), а также снижения общей активности заболевания [40,41].

В 2019 г. были опубликованы результаты двух рандомизированных клинических исследований, в которых

review4_Layout 1 29.11.20 17:27 Page 77

сравнивали эффективность индукционной терапии ММФ и ЦФ у пациентов с ААВ. В исследовании Tuin и соавт. участвовали пациенты с ААВ без жизнеугрожающих проявлений заболевания, среди которых поражение почек было выявлено у 75%, а медиана концентрации креатинина в сыворотке крови составила 1,2 (1-1,7) мг/дл [42]. Частота достижения ремиссии в течение 6 мес составила 61% в группе ММФ в дозе 1 г два раза в сутки и была недостоверно ниже, чем в группе ЦФ, который применяли в дозе 2 мг/кг/сут внутрь (81%). Показатели безрецидивной выживаемости через 2 и 4 года наблюдения были сопоставимыми в двух группах.

В исследовании MYCYC была сопоставлена эффективность лечения ММФ в дозе 2 г/сут (с возможностью увеличения дозы до 3 г/сут при неконтролируемом течении заболевания) и ЦФ в дозе 15 мг/кг внутривенно каждые 2-3 недели у пациентов без жизнеугрожающих проявлений заболевания, среди которых поражение почек было зарегистрировано у 81%, а медиана расчетной СКФ составляла 47 (27-70) мл/мин/1,73 м^2 [43]. Через 6 мес доля пациентов, достигших ремиссии заболевания, была сопоставимой в двух группах (67% в группе ММФ и 61% в группе ЦФ) независимо от типа АНЦА, однако частота рецидивов заболевания была выше при лечении ММФ. Следует отметить, что риск обострений заболевания при применении ММФ был существенно выше у пациентов с ПР3-АНЦА.

Таким образом, ММФ в дозе 2 г/сут (в отдельных случаях 3 г/сут) может рассматриваться в качестве альтернативы ЦФ и ритуксимабу у пациентов с нетяжелым течением АНЦА-ГН без жизнеугрожающих проявлений заболевания. Однако, принимая во внимание более высокую частоту рецидивов у пациентов, получавших ММФ, представляется целесообразным использовать препарат преимущественно у пациентов с МПО-АНЦА, поскольку носительство ПР3-АНЦА является фактором риска развития обострений заболевания.

Плазмообмен. Эффективность плазмообмена при ААВ с поражением почек, в том числе с диализ-зависимой почечной недостаточностью в дебюте заболевания, была первоначально продемонстрирована в небольших рандомизированных исследованиях [44,45]. В исследовании MEPEX у 137 пациентов с АНЦА-ГН и повышением сывороточного уровня креатинина >500 мкмоль/л присоединение плазмафереза к традиционной терапии ЦФ и ГКС характеризовалось высокой эффективностью в отношении восстановления функции почек через 3 мес и 1 год [16]. Однако общая выживаемость была сопоставимой с таковой в группе больных, получавших стандартное лечение.

В самое крупное рандомизированное контролируемое исследование PEXIVAS, посвященное изучению эффективности плазмообмена при ААВ, были включены 704 пациента с тяжелым ААВ [21]. Критериями включения были расчетная СКФ <50 мл/мин/1,73 м^2 или диффузное альвеолярное кровотечение. Исходно медиана концентрации креатинина сыворотки крови превышала 300 мкмоль/л, а около 20% пациентов нуждались в лечении диализом. Все пациенты получали лечение ЦФ или ритуксимабом и были случайным образом распределены на четыре группы в соотношении 1:1:1:1: лечение плазмообменом (7 сеансов за 14 дней с объемом эксфузии 60 мл/кг и возмещением 3-5% раствором альбумина, в случае непереносимости последнего использовали свежезамороженную плазму) в сочетании с ГКС по стандартной схеме, лечение плазмообменом и ГКС в уменьшенной дозе (см. табл. 2), лечение ГКС в стандартной дозе без плазмообмена и лечение ГКС в уменьшенной дозе (см. табл. 2) без плазмообмена. Частота комбинированной конечной точки (терминальная почечная недостаточность или летальный исход) оказалась сопоставимой у пациентов, которым проводился (28,4%) или не проводился плазмообмен (31,0%).

Учитывая неоднозначные результаты исследований, плазмообмен в настоящее время, по-видимому, не следует рассматривать в качестве стандартного компонента терапии ААВ. Его проведение возможно у пациентов с тяжелым поражением почек или диффузным альвеолярным кровотечением после тщательной индивидуальной оценки показателей риска и пользы. Дополнительным показанием к плазмообмену может служить выявление у пациента с ААВ антител к базальной мембране клубочка (обнаруживают в среднем у 5% пациентов), поскольку их наличие ассоциировано с крайне агрессивным течением почечного процесса [46].

Следует отметить, что объем эксфузии, метод восполнения и число процедур плазмообмена при ААВ не стандартизованы. Во всех крупных исследованиях проводили от 7 до 12 процедур, объем эксфузии составлял 60 мл/кг или 4 л, а возмещение производили 3-5% раствором альбумина с добавлением свежезамороженной плазмы по индивидуальным показаниям, таким как коагулопатия, кровотечение, оперативное вмешательство и др. В реалиях отечественной практики в зависимости от тяжести состояния пациента объем эксфузии может составлять 40-60 мл/кг, а возмещение может производиться адекватным объемом 3-5% раствора альбумина и/или свежезамороженной плазмы.

Индукционная терапия при обострениях АНЦА-ГН. До недавнего времени проблема выбора препарата для индукции ремиссии у пациентов с впервые выявленным или рецидивирующим ААВ не была предметом изучения в рандомизированных клинических исследованиях. В большинстве исследований участвовали пациенты как с впервые диагностированным ААВ, так и с обострениями заболевания. Анализ результатов исследования RAVE показал, что у пациентов с рецидивом заболевания индукционная терапия ритуксимабом более эффективна, чем применение ЦФ, особенно у пациентов с ПР3-АНЦА [17]. В исследовании RITAZAREM ремиссии заболевания в течение 4 мес удалось достичь более чем у 90% больных с рецидивом ААВ, которые получали индукционную терапию ритуксима-

review4_Layout 1 29.11.20 17:27 Page 78

ТАБЛИЦА 4. Индукционная терапия ААВ с поражением почек в рандомизированных контролируемых исследованиях

Препарат	Доза	Комментарий	Исследования
Глюкокортикоиды	1 мг/кг/сут с последующим быстрым снижением (табл. 2) 500-1000 мг внутривенно №1-3 при инициации лечения у пациентов с тяжелым ААВ	Не применяются в режиме монотерапии, только в сочетании с иммуносупрессивными препаратами	PEXIVAS [21], CYCLOPS [15], RAVE [17], RITUXVAS [18], RITAZAREM [32], CORTAGE [29], MYCYC [43], Tuin [42], MEPEX [16]
Циклофосфамид	15 мг/кг внутривенно в недели 0, 2, 4, 7, 10, 13, далее по показаниям с интервалом 3 нед или 2 мг/кг перорально в течение 3-6 мес	Коррекция дозы при снижении СКФ (см. табл. 3)	CYCLOPS [15]
Ритуксимаб	1000 мг внутривенно в недели 0 и 2 или 375 мг/м^2 в недели 0, 1, 2, 3	Коррекция дозы по СКФ не требуется. Высоко эффективен при рецидивах. Менее изучен при тяжелом поражении почек	RAVE [17], RITUXVAS [18] RITAZAREM [32]
Микофенолата мофетил	2000 мг/сут (3000 мг/сут по показаниям)	Только при нежизнеугрожающем течении заболевания. Предпочтительно использовать у пациентов с МПО-АНЦА. Выше риск рецидивов	MYCYC [43], Tuin et al [42]
Плазмообмен	Эксфузии до 60 мл/кг с восполнением раствором альбумина и/или свежезамороженной плазмой №7-12	Значимо не влияет на отдаленные показатели общей и почечной выживаемости. Только у пациентов с жизнеугрожающим и/или рефрактерным ААВ	MEPEX [16], PEXIVAS [21]

бом и ГКС [32]. Важным фактором, влияющим на выбор препарата, является кумулятивная доза ЦФ, увеличение которой ассоциировано с риском развития нежелательных явлений: по данным одного исследования, доза более 36 г была ассоциирована с высоким риском онкологических заболеваний [24]. В связи с этим, несмотря на отсутствие данных высококачественных исследований, для лечения пациентов с тяжелыми обострениями АНЦА-ГН предпочтительным представляется применение ритуксимаба.

Лечение нетяжелых обострений ААВ остается малоизученным. Традиционный подход предусматривает временное увеличение дозы ГКС (применявшееся в том числе в исследованиях RAVE и WGET), которое позволяет добиться ремиссии заболевания в большинстве случаев, однако сопряжено с высокой частотой ранних повторных рецидивов [47,48]. Назначение ММФ было эффективным у пациентов с обострением заболевания в двух рандомизированных контролируемых исследованиях, однако также сопровождалось высоким риском рецидивов заболевания [42,43].

Обобщенная информация о возможных схемах индукционной терапии ААВ с поражением почек представлена в табл. 4.

Поддержание ремиссии

В течение 5 лет наблюдения обострения ААВ развиваются почти у половины пациентов, чаще в первые полтора года после завершения иммуносупрессивной терапии. При этом даже единственный эпизод обострения АНЦА-ГН является независимым фактором риска неблагоприятного почечного исхода [49]. В связи с этим профилактика обострений АНЦА-ГН имеет критически важное значение для сохранения продолжительности и качества жизни пациентов. По современным представлениям поддерживающая терапия показана всем пациентам, достигшим ремиссии, а исключение могут составлять лишь те больные, у которых заболевание протекало с изолированным поражением почек и привело к развитию диализпотребной хронической почечной недостаточности (ХПН). Это обусловлено тем, что в указанной группе риск развития обострения ААВ существенно ниже, а риск развития инфекционных осложнений существенно выше, чем у пациентов, не нуждающихся в заместительной почечной терапии [50]. В исследовании Lionaki и соавт. было показано, что частота обострений ААВ существенно снижается после развития терминальной ХПН и начала лечения диализом, однако эти различия достоверны для пациентов с ПР3-АНЦА, но не МПО-АНЦА [51]. В то же время проведение поддерживающей иммуносупрессивной терапии у пациентов, получающих лечение диализом, привело к двукратному увеличению риска инфекционных осложнений, в том числе фатальных, по сравнению с группой пациентов, не получавших поддерживающую терапию. В связи с этим сегодня существует мнение о возможности отказа от проведения поддерживающей терапии у диализзависимых пациентов с МПО-АНЦА и изолированным поражением почек, однако подобное решение должно приниматься после тщательной оценки потенциальной пользы и риска для пациента и при наличии возможности динамического наблюдения за активностью болезни на протяжении длительного времени.

В качестве поддерживающей терапии применяют сочетание ГКС с иммунодепрессантами, однако спектр препаратов, их дозы и продолжительность лечения отличаются от индукционной терапии.

Продолжительность поддерживающей терапии. К настоящему времени опубликованных данных недостаточно, чтобы сделать однозначный вывод об оптимальной продолжительности поддерживающей терапии ААВ и возможности сохранения длительной безмедикаментозной ремиссии заболевания после отмены лечения. В

review4_Layout 1 29.11.20 17:27 Page 79

ретроспективном исследовании у больных гранулематозом с полиангиитом было установлено, что более длительное поддерживающее лечение иммуносупрессивными препаратами ассоциировано с меньшим риском обострений заболевания: применение азатиоприна или метотрексата в течение более 36 мес снижало риск рецидива на 66%, а лечение в течение 18-36 мес – на 29% [52]. В рандомизированном контролируемом исследовании REMAIN было показано, что поддерживающая терапия азатиоприном и ГКС на протяжении 48 мес ассоциирована со значительно меньшим количеством обострений заболевания и лучшей почечной выживаемостью, чем аналогичная терапия на протяжении 24 мес [53]. Однако тяжелые обострения заболевания наблюдались у 35% пациентов, завершивших терапию через 24 мес.

Продолжительность поддерживающего лечения ритуксимабом в большинстве рандомизированных контролируемых исследований не превышала 18 мес. При этом в опубликованном в 2020 г. исследовании MAINRITSAN3 было установлено, что продолжение поддерживающей терапии ритуксимабом (инфузии каждые 6 мес) более 18 мес ассоциировано с достоверно более высокой безрецидивной выживаемостью (96%) за 28 мес наблюдения по сравнению с таковой у пациентов, у которых лечение было прекращено через 18 мес (74%) [54].

Актуальным для клинической практики остается вопрос о сроках прекращения поддерживающей терапии ГКС, поскольку их длительное применение даже в низкой дозе повышает риск развития нежелательных явлений. Мета-анализ 8 рандомизированных контролируемых исследований и 5 обсервационных исследований показал, что частота обострений заболевания у пациентов, длительно получавших ГКС в низкой дозе, составила 14% (95% ДИ 10–19%) против 48% (95% ДИ 39–58%) в группе пациентов, получавших лечение ГКС менее 12 мес [55]. Однако авторами были обобщены данные крайне неоднородных исследований. В то же время в исследовании Французской группы по изучению васкулитов было показано, что сокращение общей продолжительности терапии ГКС до 9 мес не сопровождается повышением риска рецидива [29]. Следует отметить, что в ряде рандомизированных контролируемых исследований поддерживающее лечение ритуксимабом проводилось в режиме монотерапии, а ГКС отменяли вскоре после достижения ремиссии.

Обобщение неоднородных данных позволяет сделать вывод о том, что продолжительность поддерживающего лечения у пациентов с ААВ не должна составлять менее 18 мес, а максимальные его сроки следует устанавливать индивидуально в зависимости от клинических проявлений заболевания, предшествующих рецидивов в анамнезе, наличия почечной недостаточности и серотипа заболевания.

Азатиоприн. В прошлом для поддержания ремиссии ААВ использовали ЦФ, длительное применение которого ассоциировано с различными нежелательными явлениями [25,56,57]. Исследование CYCAZAREM показало, что применение азатиоприна в дозе 2 мг/кг/сут на протяжении 18 мес сопоставимо по эффективности с ЦФ в отношении профилактики обострений и характеризуется лучшим профилем безопасности [39]. В исследованиях было установлено, что раннее (через 12 мес) прекращение поддерживающего лечения азатиоприном ассоциировано с достоверным увеличением частоты обострений и развития почечной недостаточности при сопоставимых показателях общей выживаемости и частоте нежелательных явлений [53]. При этом не было установлено различий между носителями ПР3-АНЦА и МПО-АНЦА [58].

В настоящее время в отечественной клинической практике именно азатиоприн наиболее часто применяется для поддержания ремиссии ААВ. Препарат назначают в дозе 2 мг/кг/сут, а у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью дозу уменьшают до 1 мг/кг/сут. Следует отметить, что, несмотря на приемлемый профиль безопасности, лечение азатиоприном может приводить к тяжелой нейтропении у небольшой доли пациентов [59]. Кроме того, в России немаловажным фактором являются периодически возникающие перебои в поставках препарата в аптечные сети, что затрудняет планирование поддерживающей терапии с его применением.

Ритуксимаб. Недавние исследования показали, что ритуксимаб может успешно применяться не только для индукции, но и для поддержания ремиссии. В исследовании MAINRITSAN была сопоставлена эффективность поддерживающей терапии азатиоприном в стандартной дозе (на протяжении 22 мес) и ритуксимабом (инфузии по 500 мг в дни 0 и 14, затем – через 6, 12 и 18 мес) у пациентов с ААВ, получивших индукционную терапию ЦФ [19]. В течение 28 мес в группе азатиоприна тяжелые обострения заболевания были зарегистрированы у 29% пациентов (среди них почти у половины с вовлечением почек), в группе ритуксимаба – у 5% (среди них ни одного рецидива АНЦА-ГН), при этом различия были достоверны. В то же время частота легких обострений было сопоставимой в двух группах.

Эффективность поддерживающей терапии азатиоприном или ритуксимабом после индукции ремиссии ритуксимабом у пациентов с рецидивирующим течением ААВ была сопоставлена в рандомизированном контролируемом исследовании RITAZAREM [60]. Установлено, что в течение 20 мес после рандомизации частота обострений ААВ в группе ритуксимаба была достоверно ниже (13%), чем в группе азатиоприна (38%), при сопоста вимой частоте нежелательных явлений. Интересно отметить, что в исследовании RITAZAREM поддерживающие дозы ритуксимаба (1000 мг №5) вводили с фиксированным интервалом 4 мес, что не столь часто применяют в клинической практике.

С целью минимизации объемов иммуносупрессивной терапии была предложена концепция гибкой схемы поддерживающей терапии ритуксимабом с введением препарата “по требованию”. В исследовании MAIN-

review4_Layout 1 29.11.20 17:27 Page 80

RITSAN2 были сопоставлены две схемы поддерживающей терапии ритуксимабом у пациентов, получавших индукционную терапию ЦФ: в фиксированной дозе 500 мг в дни 0 и 14, а также через 6, 12 и 18 мес и в режиме "по требованию", при котором ритуксимаб вводили при восстановлении популяции В-лимфоцитов (число CD19+ клеток >0) и/или удвоении титра АНЦА [61]. Частота обострений заболевания и общее количество нежелательных явлений за 28 мес лечения были сопоставимы в двух группах, хотя среднее число введений препарата в группе лечения "по требованию" было меньше, чем в группе стандартного лечения (3 и 5, соответственно).

Следует отметить, что поддерживающая терапия ритуксимабом также сопряжена с риском развития инфекционных осложнений, однако их частота сопоставима с таковой у пациентов, получающих поддерживающее лечение азатиоприном.

В настоящее время поддерживающее лечение ритуксимабом представляется наиболее перспективным вариантом профилактики рецидивов ААВ, превосходящим по эффективности азатиоприн и не уступающим ему по безопасности. Оптимальный режим поддерживающей терапии ритуксимабом не установлен. По индивидуальным показаниям могут рассматриваться варианты лечения, применявшиеся в протоколах MAINRITSAN (500 мг после достижения ремиссии, далее – каждые 6 мес или "по требованию") или RITAZAREM (1000 мг после достижения ремиссии и затем каждые 4 мес).

Другие препараты. Данные о возможности применения ММФ для поддержания ремиссии ААВ ограничены. Согласно результатам рандомизированного исследования IMPROVE, применение ММФ в дозе 2 г/сут для поддержания ремиссии ААВ у пациентов, получавших индукционную терапию ЦФ и ГКС, сопряжено с большей частотой развития обострений, чем лечение азатиоприном в дозе 2 мг/кг/сут (отношение рисков 1,69, 95% ДИ 1,06-2,70) при сопоставимой частоте нежелательных явлений [62]. При этом показатели азотвыделительной функции почек были сопоставимы в группах сравнения как на момент рандомизации, так и к концу динамического наблюдения. В связи с этим выбор ММФ в качестве препарата первой линии для поддерживающей терапии представляется нежелательным, однако он может быть использован при противопоказаниях к назначению азатиоприна или ритуксимаба или их недоступности, в том числе у пациентов со сниженной СКФ.

Эффективность поддерживающей терапии метотрексатом в дозе 20-25 мг/нед у пациентов без значимого снижения азотвыделительной функции почек, получавших для индукции ремиссии ЦФ, была доказана в нескольких исследованиях [63,64]. Однако применение препарата было сопряжено с высокой частотой почечных рецидивов заболевания. При длительном динамическом наблюдении в рандомизированном контролируемом исследовании WEGENT (29 мес в самом исследовании и до 10 лет в период продленного наблюдения) было установлено, что показатели безрецидивной выживаемости и частота нежелательных явлений у пациентов, получавших поддерживающее лечение азатиоприном (2 мг/кг) и метотрексатом (25 мг/нед) в течение 12 мес, не отличались [65,66]. Следует помнить, что применение метотрексата противопоказано при снижении СКФ менее 45-60 мл/мин ввиду повышения риска развития нежелательных явлений, что существенно ограничивает возможность применения препарата на практике. Таким образом, метотрексат в дозе 25 мг/нед может рассматриваться лишь в качестве препарата второй-третьей линии для поддержания ремиссии у пациентов без значимого снижения СКФ.

В рандомизированном контролируемом BREVAS присоединение к поддерживающей терапии азатиоприном и ГКС анти-В-клеточного препарата белимумаба не повлияло на частоту развития рецидивов заболевания и нежелательных явлений у пациентов, получавших индукционную терапию ЦФ и ГКС [67].

ТАБЛИЦА 5. Поддерживающая терапия ААВ с поражением почек в рандомизированных контролируемых исследованиях

Препарат	Доза	Комментарий	Исследования
Глюкокортикоиды	≤5 мг/сут до 12 мес лечения, далее снижение дозы до полной отмены. Более продолжительный курс (до 24 мес) – по индивидуальным показаниям	Не применяются в режиме монотерапии, только в сочетании с иммуносупрессивным препаратом	PEXIVAS [21], REMAIN [53], WEGENT [65], MAINRITSAN [19], RITAZAREM [32]
Ритуксимаб	500 мг внутривенно после достижения ремиссии, затем в месяцы 6, 12, 18, далее – по индивидуальным показаниям или 1000 мг внутривенно после достижения ремиссии, затем – в месяцы 4, 8, 12, 16	Наиболее эффективный препарат для поддержания ремиссии ААВ В индивидуальных случаях может применяться в дозе 500 мг "по требованию" - при повышении титра АНЦА и/или числа CD19+ лимфоцитов	MAINRITSAN [19], MAINRITSAN2 [61], MAINRTISAN3 [54], RITAZAREM [32]
Азатиоприн	2 мг/кг/сут в течение 18-24 мес. При сохранении стойкой ремиссии после 12 мес лечения возможно снижение дозы на 25 мг каждые 3 мес. По индивидуальным показаниям лечение может быть пролонгировано до 48 мес.	Уступает по эффективности ритуксимабу Обычно используется в сочетании с низкими дозами ГКС (≤7,5 мг/сут)	CYCAZAREM [39], MAINRITSAN [19], RITAZAREM [32], WEGENT [65], Karras et al [53], Sanders et al [58]
Микофенолата мофетил	2000 мг/сут в течение 18-24 мес.	Уступает азатиоприну по эффективности	IMPROVE [62]

review4_Layout 1 29.11.20 17:27 Page 81

Подходы к поддерживающей терапии ААВ, изученные в рандомизированных контролируемых исследованиях, обобщены в табл. 5.

Сопутствующая терапия

Иммуносупрессивная терапия ассоциирована с высоким риском развития нежелательных явлений, которые являются одной из ведущих причин смерти и стойкой утраты трудоспособности пациентов с ААВ. Снизить вероятность их развития позволяет назначение ряда лекарственных препаратов.

Одной из основных причин летального исхода у пациентов с ААВ, особенно в старшей возрастной группе, являются инфекционные заболевания, более 30% которых вызваны *P. jirovecii* [68]. В большинстве случаев инфекции, вызванные этим возбудителем, развиваются в период индукции ремиссии у пациентов, не получающих профилактического лечения [69]. Помимо терапии иммуносупрессивными препаратами, в первую очередь ЦФ и ритуксимабом, факторами риска развития инфекции *P. jirovecii* являются возраст старше 55 лет, число лимфоцитов $<0,3 \cdot 10^9$/л, длительное лечение ГКС в дозе, превышающей 15-20 мг/сут в пересчете на преднизолон [68,70]. Эффективность профилактического лечения не изучалась у пациентов с ААВ, однако опубликованные исследования свидетельствуют о том, что применение сульфаметоксазола/триметоприма (котримоксазола) у пациентов с подавленным иммунитетом снижает риск развития инфекций, вызванных *P. jirovecii*, на 85% (отношение рисков 0,15, 95% ДИ 0,004-0,62) [71]. Принимая во внимание эти данные, терапия сульфаметоксазолом/триметопримом в дозе 400/80 мг/сут (через день при значимом снижении СКФ) представляется оправданной у всех пациентов, получающих индукционную терапию ЦФ или ритуксимабом, а также может применяться по индивидуальным показаниям при наличии других факторов риска.

В течение длительного времени применение вакцинопрофилактики у пациентов с системными аутоиммунными заболеваниями было ограничено из-за опасений спровоцировать обострение заболевания. Однако к настоящему времени вакцины, за исключением живых, широко применяются в этих группах пациентов. В частности, исследования продемонстрировали высокую эффективность вакцинации против гриппа у пациентов с ААВ и отсутствие значимого ее влияния на вероятность развития рецидивов васкулита [72,73], Недостаточно изученной остается эффективность вакцин во время иммуносупрессивной терапии. В исследовании PNEUMOVAS было показано, что вакцинация против пневмококка с использованием 13- и 23-валентных вакцин у пациентов, получавших индукционную терапию, была малоэффективной [74]. Система ти чес - кий обзор литературы, выполненный рабочей группой EULAR, показал, что иммуногенность вакцин против гриппа и пневмококка может быть снижена у пациентов, получающих анти-В-клеточную терапию [75].

Применение ЦФ ассоциировано с повышенным риском развития геморрагического цистита и переходноклеточного рака мочевого пузыря [24,57,76]. Одним из эффективных способов профилактики этих осложнений является применение препаратов 2-меркаптоэтансульфоновой кислоты (месна), которые связывают токсичные метаболиты ЦФ и снижают риск повреждения слизистой оболочки мочевых путей [77].

Одним из наиболее распространенных осложнений длительной терапии ГКС является остеопороз, частота развития которого у пациентов с ААВ при использовании традиционных схем иммуносупрессивной терапии достигала 14% [78]. Самым перспективным методом профилактики его развития представляется минимизация продолжительности лечения ГКС. Кроме того, всем пациентам, которым планируется длительная терапия ГКС, обычно рекомендуют (при отсутствие противопоказаний) прием препаратов кальция, витамина D, по индивидуальным показаниям – бисфосфонатов.

ААВ ассоциированы с высоким риском развития венозных тромбоэмболических осложнений, частота которых существенно превышает показатели в общей популяции [79,80]. При этом до настоящего времени не определены четкие показания к проведению профилактической терапии, поскольку качественные исследования в этой области не проводились.

Заключение

Опубликованные за последние годы результаты клинических исследований позволяют оптимизировать подходы к лечению ААВ. Основными тенденциями являются рациональная минимизация объема и продолжительности индукционной терапии ГКС и иммуносупрессивными препаратами, а также возможность индивидуального подбора схемы лечения с учетом тяжести течения заболевания и серологического профиля пациента. Необходимо подчеркнуть, что стремление к быстрой минимизации дозы ГКС в лечении гломерулонефрита при аутоиммунных заболеваниях представляет собой важный современный тренд в ревматологии и нефрологии. Об этом свидетельствуют и новые рекомендации по лечению волчаночного нефрита, представленные совместно EULAR и ERA–EDTA в 2019 г. [81] Многообразие схем индукционной и поддерживающей терапии, которые успешно применялись в клинических исследованиях, с одной стороны, обогащает терапевтический арсенал врача и обеспечивает возможность реализации персонализированного подхода к лечению пациентов, с другой – создает сложности, сопряженные с проблемой выбора наиболее подходящего метода лечения в клинической практике. При этом ни один из разработанных вариантов терапии нельзя назвать оптимальным для всех категорий пациентов, поскольку более агрессивные режимы лечения сопряжены не только с более высокой эффективностью, но и с большим риском формирования нежелательных явлений терапии, а более “мягкие” – с потенциально отсроченным ответом на лечение и большей вероятностью развития обострений заболевания. Принимая во внимание

review4_Layout 1 29.11.20 17:27 Page 82

накопленный мировой и отечественный опыт, наиболее предпочтительным у пациентов с тяжелым поражением почек и высоким риском необратимой утраты почечной функции в настоящее время представляется применение комбинации ЦФ и ГКС. Недостаточное количество высококачественных исследований, в которых пациенты с тяжелым поражением почек получали для индукции ремиссии ритуксимаб, с точки зрения авторов, делает его применение менее обоснованным. В то же время ритуксимаб может рассматриваться в качестве препарата выбора у пациентов с обострением заболевания, особенно у носителей ПР3-АНЦА, а также в ситуациях, когда применение ЦФ по тем или иным причинам нежелательно. Применение ММФ в сочетании с ГКС для индукции ремиссии в настоящее время должно быть зарезервировано для пациентов без угрозы быстрой и необратимой утраты функции почек, в первую очередь носителей МПО-АНЦА. К этой группе можно отнести пациентов с МПО-АНЦА-позитивным микроскопическим полиангиитом или изолированным АНЦА-ГН без быстрогопрогрессирующей почечной недостаточности и иных жизнеугрожающих проявлений заболевания.

Обобщение данных нескольких крупных исследований позволяет сделать вывод о том, что препаратом выбора для поддержания ремиссии ААВ с поражением почек является ритуксимаб. При этом более надежным представляется введение фиксированных доз препарата (500 мг) через равные промежутки времени (6 мес.), а последующий переход на введение “по требованию”, вероятно, можно рассматривать в индивидуальном порядке у пациентов с низким риском обострений заболевания. Менее предпочтительным следует считать сочетание азатиоприна с ГКС в низкой дозе, поскольку его применение ассоциировано с достоверно более высокой частотой рецидивов заболевания. Назначать ММФ для поддержания ремиссии следует с большой осторожностью, учитывая высокий риск обострений заболевания. В качестве кандидатов для применения ММФ можно рассматривать пациентов с МПО-АНЦА без тяжелого поражения почек в дебюте заболевания и рецидивов заболевания в анамнезе, т.е. фактически тех же больных, которые могли получать препарат для индукции ремиссии.

Продолжительность поддерживающей терапии следует определять индивидуально – она не должна составлять менее 18 мес, а увеличение длительности лечения зависит от особенностей серологического профиля (дольше у носителей ПР3-АНЦА) и предшествующих рецидивов заболевания в анамнезе.

Следует отметить, что пациенты с тяжелым поражением почек не всегда были репрезентативно представлены в рандомизированных контролируемых исследованиях, что необходимо учитывать при экстраполяции данных исследований в клиническую практику.

Все большее значение приобретает профилактика нежелательных эффектов иммуносупрессивной терапии как за счет сокращения длительности лечения и доз препаратов, так и с помощью назначения сопутствующего лечения: антимикробной терапии, вакцинопрофилактики, антиостеопоретической терапии. Дальнейшее совершенствование схем иммуносупрессивной терапии ААВ с поражением почек, по всей видимости, будет связано с внедрением в практику новых классов лекарственных препаратов, в частности, антагониста C5a компонента комплемента авакопана, эффективность, безопасность и стероид-сберегающий потенциал которого были продемонстрированы в рандомизированном исследовании CLEAR [82].

Конфликт интересов: нет.

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum 2013;65(1):1-11.
2. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, et al. Genetically Distinct Subsets within ANCA-Associated Vasculitis. N Engl J Med 2012;367(3):214-23.
3. Xie G, Roshandel D, Sherva R, et al. Association of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) with HLA-DPB1*04 and SEMA6A gene variants: evidence from genome-wide analysis. Arthritis Rheum 2013;65(9):2457-68.
4. Tadema H, Abdulahad WH, Lepse N, et al. Bacterial DNA motifs trigger ANCA production in ANCA-associated vasculitis in remission. Rheumatology (Oxford) 2011;50(4):689-96.
5. Bienaimé F, Clerbaux G, Plaisier E, et al. D-penicillamine-induced ANCA-associated crescentic glomerulonephritis in Wilson disease. Am J Kidney Dis 2007;50(5):821-25.
6. Nolan AL, Jen KY. Pathologic manifestations of levamisole-adulterated cocaine exposure. Diagn Pathol 2015;10(1):48.
7. Gómez-Puerta JA, Gedmintas L, Costenbader KH. The association between silica exposure and development of ANCA-associated vasculitis: systematic review and meta-analysis. Autoimmun Rev 2013;12(12):1129-35.
8. Rozina T, Fastovets S, Lee O, et al. D-penicillamine-induced autoimmune disorders. Dig Liver Dis 2019;51(12):1741-2.
9. Watts RA, Mahr A, Mohammad AJ, et al. Classification, epidemiology and clinical subgrouping of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. Nephrol Dial Transplant 2015;30 Suppl 1:i14-22.
10. de Lind van Wijngaarden RAF, Hauer HA, Wolterbeek R, et al. Clinical and histologic determinants of renal outcome in ANCA-associated vasculitis: A prospective analysis of 100 patients with severe renal involvement. J Am Soc Nephrol 2006;17(8):2264-74.
11. Буланов Н.М., Моисеев С.В., Новиков П.И., et al. Поражение почек при различных вариантах АНЦА-ассоциированного васкулита. Клин фармакол тер 2016;5:23-9 [Bulanov N, Moiseev S, Novikov P, et al. Renal involvement in ANCA-associated vasculitis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2016;5:23-9 (In Russ.)].
12. Томилина Н.А., Бирюкова Л.С., Фролова Н.Д. и др. Клинико-морфологическая характеристика и прогноз разных гистоморфологических вариантов быстропрогрессирующего гломерулонефрита, ассоциированного с АНЦА-васкулитом. Нефрология и диализ 2017;19(4):466-77 [Tomilina NA, Biryukova LS, Frolova ND, et al. Clinical and morphological characteristics and prognosis of different histomorphological variants of rapidly progressing glomerulonephritis associated with ANCA-vasculitis. Nephrology and dialysis 2017;19(4):466-77 (In Russ.)].
13. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. Ann Rheum Dis 2009;68(3):310-7.
14. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). Ann Rheum Dis 2009;68(12): 1827-32.
15. de Groot K, Harper L, Jayne DRW, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. Ann Intern Med 2009;150(10):670-80.
16. Jayne DRW, Gaskin G, Rasmussen N, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. J Am Soc Nephrol 2007;18(7):2180-88.
17. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med 2010;363(3):221-32.
18. Jones RB, Tervaert JWC, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. N Engl J Med 2010;363(3):211-20.
19. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med 2014;371(19):1771-80.
20. 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.
21. Walsh M, Merkel P, Peh C, et al. Plasma exchange and glucocorticoids in severe ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med, Published online 2020. doi:10.1056/NEJMoa1803537.
22. Chanouzas D, McGregor JAG, Nightingale P, et al. Intravenous pulse methylprednisolone for induction of remission in severe ANCA associated vasculitis: A multi-center retrospective cohort study. BMC Nephrol 2019;20(1):1-8.

review4_Layout 1 29.11.20 17:27 Page 83

23. Novack SN, Pearson CM. Cyclophosphamide therapy in Wegener's granulomatosis. N Engl J Med 1971;284(17):938-42.
24. Faurschou M, Sorensen IJ, Mellemkjaer L, et al. Malignancies in Wegener's granulomatosis: incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. J Rheumatol 2008;35(1):100-5.
25. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. Ann Intern Med 1992;116(6):488-98.
26. de Groot K, Adu D, Savage CO, EUVAS (European vasculitis study group). The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review. Nephrol Dial Transplant 2001;16(10):2018-27.
27. Harper L, Morgan MD, Walsh M, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. Ann Rheum Dis 2012;71(6):955-60.
28. Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K, et al. BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. Rheumatology (Oxford) 2014;53(12):2306-9.
29. Pagnoux C, Quéméneur T, Ninet J, et al. Treatment of systemic necrotizing vasculitides in patients aged sixty-five years or older: Results of a multicenter, open-label, randomized controlled trial of corticosteroid and cyclophosphamide-based induction therapy. Arthr Rheumatol 2015;67:1117-27.
30. Unizony S, Villarreal M, Miloslavsky E, et al. Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type. Ann Rheum Dis 2017;75(6):1166-9.
31. Caroti L, Cirami CL, Di Maria L, et al. Rituximab in relapsing and de novo MPO ANCA-associated vasculitis with severe renal involvement: A case series. BMC Nephrol 2019;20(1):1-6.
32. Smith RM, Jones RB, Specks U, et al. Rituximab as therapy to induce remission after relapse in ANCA-associated vasculitis. Ann Rheum Dis 2020;79(9):1243-9.
33. Wang YH, Fan L, Wang L, et al. Efficacy of prophylactic lamivudine to prevent hepatitis B virus reactivation in B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy. Support Care Cancer 2013;21(5):1265-71.
34. Sagnelli E, Pisaturo M, Sagnelli C, Coppola N. Rituximab-based treatment, HCV replication, and hepatic flares. Clin Dev Immunol 2012;2012:945950..
35. Roberts DM, Jones RB, Smith RM, et al. Rituximab-associated hypogammaglobulinemia: Incidence, predictors and outcomes in patients with multi-system autoimmune disease. J Autoimmun 2015;57:60-5.
36. Новиков П.И., Зыкова А.С., Щеголева Е.М. и др. Оценка краткосрочной эффективностии безопасности биоаналога ритуксимаба при АНЦА-ассоциированных васкулитах. Клин фармакол тер 2018;27(2):38-42 [Novikov P, Zykova A, Shchegoleva E, et al. Short-term efficacy and safety of biosimilar rituximab in patients with ANCA-associated vasculitis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2018;27(2):38-42 (In Russ.)].
37. Cortazar FB, Muhsin SA, Pendergraft WF, et al. Combination therapy with rituximab and cyclophosphamide for remission induction in ANCA vasculitis. Kidney Int Reports 2018;3(2):394-402.
38. Pepper RJ, McAdoo SP, Moran SM, et al. A novel glucocorticoid-free maintenance regimen for anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. Rheumatology (Oxford) 2019;58(2):260-8.
39. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. N Engl J Med 2003;349(1):36-44.
40. Hu W, Liu C, Xie H, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for inducing remission of ANCA vasculitis with moderate renal involvement. Nephrol Dial Transplant 2008;23(4):1307-12.
41. Han F, Liu G, Zhang X, et al. Effects of mycophenolate mofetil combined with corticosteroids for induction therapy of microscopic polyangiitis. Am J Nephrol 2011;33(2):185-92.
42. Tuin J, Stassen PM, Bogdan DI, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for the induction of remission in non life-threatening relapses of antineutrophil cytoplasmic antibody–associated vasculitis. Clin J Am Soc Nephrol 2019;14(7):1021-8.
43. Jones RB, Hiemstra TF, Ballarin J, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis: A randomised, non-inferiority trial. Ann Rheum Dis 2019;78(3):399-405.
44. Szpirt WM, Heaf JG, Petersen J. Plasma exchange for induction and cyclosporine A for maintenance of remission in Wegener's granulomatosisa clinical randomized controlled trial. Nephrol Dial Transplant 2011;26(1):206-13.
45. Pusey CD, Rees AJ, Evans DJ, et al. Plasma exchange in focal necrotizing glomerulonephritis without anti-GBM antibodies. Kidney Int 1991;40(4):757-63.
46. Levy JB, Hammad T, Coulthart A, et al. Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies. Kidney Int 2004;66(4):1535-40.
47. Miloslavsky EM, Specks U, Merkel PA, et al. Outcomes of nonsevere relapses in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with glucocorticoids. Arthritis Rheumatol 2015;67(6):1629-36.
48. Stone JH. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. N Engl J Med 2005;352(4):351-61.
49. Wester Trejo MAC, Flaßmann O, Westman KW, et al. Renal relapse in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis: unpredictable, but predictive of renal outcome. Rheumatology (Oxford) 2019;58(1):103-9.
50. Weidanz F, Day CJ, Hewins P, et al. Recurrences and infections during continuous immunosuppressive therapy after beginning dialysis in ANCA-associated vasculitis. Am J Kidney Dis 2007;50(1):36-46.
51. Lionaki S, Hogan SL, Jennette CE, et al. The clinical course of ANCA small-vessel vasculitis on chronic dialysis. Kidney Int 2009;76(6):644-51.
52. Springer J, Nutter B, Langford CA, et al. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): Impact of maintenance therapy duration. Medicine (Baltimore) 2014;93(2):82-90.
53. Karras A, Pagnoux C, Haubitz M, et al. Randomised controlled trial of prolonged treatment in the remission phase of ANCA-associated vasculitis. Ann Rheum Dis 2017;76(10):1662-8.
54. Charles P, Perrodeau É, Samson M, et al. Long-term rituximab use to maintain remission of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A randomized trial. Ann Intern Med 2020;173(3):179-87.
55. Walsh M, Merkel PA, Mahr A, Jayne D. 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.
56. Stillwell TJ, Benson RC, Deremee RA, et al. Cyclophosphamide-induced bladder toxicity in wegener's granulomatosis. Arthritis Rheum 1988;31(4):465-70.
57. Knight A, Askling J, Granath F, et al. Urinary bladder cancer in Wegener's granulomatosis: Risks and relation to cyclophosphamide. Ann Rheum Dis 2004;63(10):1307-11.
58. Sanders JF, Joode AAE De, Desevaux RG, et al. Extended versus standard azathioprine maintenance therapy in newly diagnosed proteinase-3 anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis patients who remain cytoplasmic anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive after induction of remission. Nephrol Dial Transpl 2016;31(9):1453-9.
59. Anstey A, Lennard L, Mayou SC, Kirby JD. Pancytopenia related to azathioprine - An enzyme deficiency caused by a common genetic polymorphism: A review. J R Soc Med 1992;85(12):752-6.
60. Smith R, Jayne D, Merkel P. A randomized, controlled trial of rituximab versus azathioprine after induction of remission with rituximab for patients with ANCA-associated vasculitis and relapsing disease. Arthritis Rheumatol 2019;71(suppl 10). Accessed October 25, 2020. https://acrabstracts.org/abstract/a-randomized-controlled-trial-of-rituximab-versus-azathioprine-after-induction-of-remission-with-rituximab-for-patients-with-anca-associated-vasculitis-and-relapsing-disease/.
61. Charles P, Terrier B, Perrodeau F, et al. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: Results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). Ann Rheum Dis 2018;77(8):1144-50.
62. 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.
63. Langford CA, Talar-Williams C, Barron KS, Sneller MC. Use of a cyclophosphamide-induction methotrexate-maintenance regimen for the treatment of Wegener's granulomatosis: Extended follow-up and rate of relapse. Am J Med 2003;114(6):463-9.
64. Reinhold-Keller E, Fink COE, Herlyn K, et al. High rate of renal relapse in 71 patients with Wegener's granulomatosis under maintenance of remission with low-dose methotrexate. Arthritis Rheum 2002;47(3):326-32.
65. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou M, et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med 2008;359:2790-803.
66. Puéchal X, Pagnoux C, Perrodeau É, et al. Long-term outcomes among participants in the WEGENT trial of remission-maintenance therapy for granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) or microscopic polyangiitis. Arthritis Rheumatol 2016;68(3):690-701.
67. Jayne D, Blockmans D, Luqmani R, et al. Efficacy and safety of belimumab and azathioprine for maintenance of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody–associated vasculitis: A randomized controlled study. Arthritis Rheumatol 2019;71(6):952-63.
68. Mahr A, Girard T, Agher R, Guillevin L. Analysis of factors predictive of survival based on 49 patients with systemic Wegener's granulomatosis and prospective follow-up. Rheumatology 2001;40(5):492-8.
69. Bligny D, Mahr A, Toumelin P Le, Mouthon L, Guillevin L. Predicting mortality in systemic Wegener's granulomatosis: A survival analysis based on 93 patients. Arthritis Care Res (Hoboken) 2004;51(1):83-91.
70. Kronbichler A, Jayne DRW, Mayer G. Frequency, risk factors and prophylaxis of infection in ANCA-associated vasculitis. Eur J Clin Invest 2015;45(3):346-68.
71. Stern A, Green H, Paul M, et al. Prophylaxis for Pneumocystis pneumonia (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. Cochrane Syst Rev 2014;(10): CD005590.
72. Stassen PM, Sanders JSF, Kallenberg CGM, Stegeman CA. Influenza vaccination does not result in an increase in relapses in patients with ANCA-associated vasculitis. Nephrol Dial Transplant 2008;23(2):654-8.
73. Jeffs LS, Peh CA, Jose MD, et al. Randomized trial investigating the safety and efficacy of influenza vaccination in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Nephrology 2015;20(5):343-51.
74. Groh M, Pu chal X, Terrier B, et al. Failure of pneumococcal immunization during remission induction treatment of ANCA-associated vasculitis: The Pneumovas Pilot 1 study. J Bone Spine 2017;84(5):643-4.
75. Rondaan C, Furer V, Heijstek MW, et al. Efficacy, immunogenicity and safety of vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: A systematic literature review for the 2019 update of EULAR recommendations. RMD Open 2019;5(2):e001035.
76. Talar-Williams C, Hijazi YM, Walther MM, et al. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis. Ann Intern Med 1996;124(5):477-84.
77. Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, et al. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients. 2000 Oct;43(10):2379]. Arthritis Rheum 2000;43(5):1021-32.
78. Robson J, Doll H, Suppiah R, et al. Damage in the anca-associated vasculitides: long-term data from the European vasculitis study group (EUVAS) therapeutic trials. Ann Rheum Dis 2015;74(1):177-84.
79. Макаров Е.А., Новиков П.И., Шевцова Т.П. и др. Венозные тромбоэмболические осложнения при АНЦА-ассоциированных васкулитах. Клин фармакол тер 2017;26(3):37-42 [Makarov E, Novikov P, Shevtsova T, et al. Venous thromboembolic events in ANCA-associated vasculitis. Klinicheskaya farmakolo-

review4_Layout 1 29.11.20 17:27 Page 84

giya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2017;26(3):37-42 (In Russ.)].
80. Lee JJ, Pope JE. A meta-analysis of the risk of venous thromboembolism in inflammatory rheumatic diseases. Arthritis Res Ther 2014;16(5):435.
81. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K et al, 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA– EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis Ann Rheum Dis 2020;0:1–11.
82. Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, et al. Randomized trial of C5a receptor inhibitor avacopan in ANCA-associated vasculitis. J Am Soc Nephrol 2017; 28(9):2756-67.

Evidence-based treatment of ANCA-associated vasculitis with kidney involvement

N. Bulanov[1], N. Kozlovskaya[2,3], E. Tao[1], P. Novikov[1], S. Moiseev[1,4]

[1]Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, [2]Center for management of kidney diseases and urological disorders in pregnancy, City Clinical Hospital named after Eramishantsev, Moscow, Russia, [3]Department of Internal Diseases, RUDN University, Moscow, Russia, [4]Department of Internal Diseases, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

ANCA-associated vasculitides (AAV) is a group of rare systemic autoimmune disorders characterized by inflammation of the small blood vessels in different organs. Kidney involvement is one the most common and severe features of AAV. The combination of immunosuppressive medications, predominantly cyclophosphamide and rituximab, with corticosteroids (CS) remains the standard of care for remission induction. The results of the PEXIVAS trial showed that reduced dose CS regimen was noninferior to the standard regimen. The results of two randomized trials suggested that mycophenolate mofetil can be used for remission induction in patients with non-life-threatening AAV. The role of plasma exchange in the treatment of AAV remains unclear, since it did not improve overall or renal survival in the PEXIVAS trial. The most well studied medications for maintenance therapy include azathioprine and rituximab. The results of randomized trials (MAINRITSAN, RITAZAREM) showed the superiority of rituximab over azathioprine in terms of relapse-free survival. The optimal duration of maintenance therapy is undefined and probably should be no less than 18 months. However, some patients might benefit from extended maintenance therapy of up to 48 months. Adverse effects of immune suppressive therapy, e.g. infectious diseases, malignancies, osteoporosis and venous thromboembolic events, are common and often require active prophylaxis.

Key words. *Antineutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA-associated vasculitis, rapidly progressive glomerulonephritis, corticosteroids, cyclophosphamide, rituximab, mycophenolate mofetil, plasma exchange, azathioprine.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: N. Bulanov. Rossolimo str, 11/5, Moscow 119435, Russia. nmbulanov@gmail.com.

To cite: Bulanov N, Kozlovskaya N, Tao E, et al. Evidence-base treatment of ANCA-associated vasculitis with kidney involvement. Klini ches kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(4):72-84 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-4-72-84.

Лечение минерально-костных нарушений при хронической болезни почек

И.Т. Муркамилов[1,2], К.А. Айтбаев[3], В.В. Фомин[4], Ж.А. Муркамилова[2], Ф.А. Юсупов[5]

[1]Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, Бишкек, [2]ГОУ ВПО Кыргызско-Российский славянский университет, Бишкек, [3]НИИ молекулярной биологии и медицины, Бишкек, [4]ФГАОУ ВО Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, [5]Ошский государственный университет, Ош

Для корреспонденции: И.Т. Муркамилов. Кафедра факультетской терапии КГМА им. И.К. Ахунбаева. Бишкек, 720020, Ахунбаева 92. murkamilov.i@mail.ru

Для цитирования: Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В. и др. Лечение минерально-костных нарушений при хронической болезни почек. Клин фармакол тер 2020;29(4):85-90 [Murkamilov IT, Aitbaev KA, Fomin VV, et al. Treatment of mineral-bone disorders in chronic kidney disease. Klini ches kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020; 29(4):85-90 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-4-85-90.

Минерально-костные нарушения (МКН) при хронической болезни почек (ХБП) характеризуются гиперфосфатемией, дефицитом витамина Д, гиперпродукцией фактора роста фибробластов-23, а также вторичным гиперпаратиреозом. Проявления МКН-ХБП включают в себя также резорбцию костной ткани и эктопическую кальцификацию. Клиническим следствием эктопической кальцификации артерий являются сердечно-сосудистые события и повышение смертности. Начальным и необходимым этапом лечения МКН-ХБП считают диету. У пациентов с почечной недостаточностью и гиперфосфатемией при наличии кальцификации артерий, адинамической болезни костей и/или постоянно низкого уровня паратиреоидного гормона сыворотки коррекция гиперфосфатемии чаще всего проводится с помощью севеламера. Кальцимиметики (цинакальцет и эвокальцет) используются у гемодиализных пациентов при неэффективности терапии витамином Д.

Ключевые слова. *Хроническая болезнь почек, минерально-костные нарушения, гиперфосфатемия, вторичный гиперпаратиреоз, витамин Д, почечная недостаточность, гемодиализ, севеламер, цинакальцет, эвокальцет.*

На протяжении последних двух десятилетий накоплено достаточно данных о распространенности, факторах риска развития и прогрессирования хронической болезни почек (ХБП), которую считают “пандемией” XXI века. Течение и прогноз ХБП во многом зависят от своевременного выявления и устранения факторов, которые способствуют ускорению нефросклероза и развитию сердечно-сосудистых осложнений [1]. У пациентов с ХБП и почечной недостаточностью, т.е. снижением расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ≤60 мл/мин/1,73 м^2, начинает повышаться уровень фосфора в крови [2]. Для предотвращения развития гиперфосфатемии остеоциты секретируют фактор роста фибробластов 23 (Fibroblast Growth Factor-23, FGF-23), который связывается с FGF-рецептором 1-го типа (FGF-R1) и активирует его. FGF-R1 функционирует совместно с трансмембранным белком Klotho в почечных канальцах как рецепторный комплекс Klotho-FGF [3]. Взаимодействие между FGF-23, Klotho и FGF-R1 блокирует образование фермента α_1-гидроксилазы в почках (снижается образование кальцитриола) и уменьшает экспрессию натрий-фосфорных котранспортеров 2-го типа, обеспечивающих реабсорбцию фосфора в проксимальных канальцах почек. Это препятствует развитию гиперфосфатемии на начальных стадиях ХБП [4-6]. Однако при снижении СКФ менее 50 мл/мин/1,73м^2 этот компенсаторный механизм теряет способность поддерживать должный уровень фосфора в крови, так как почки не могут обеспечивать адекватное выведение фосфора с мочой, что приводит к гиперфосфатемии [7,8]. Для нормализации уровня фосфора в крови FGF-23 продолжает блокировать α_1-гидроксилазу, что обеспечивает стойкое снижение уровня кальцитриола [9]. Кроме того, снижение продукции кальцитриола вызывают и другие факторы, такие как нарушение функции почечных канальцев (место образования активной формы витамина Д), повышение в крови уровня уремических токсинов, развитие метаболического ацидоза, недостаточное поступление предшественников кальцитриола с пищей [8]. Снижение уровня витамина Д способствует развитию гипокальциемии. Гипокальцие мия, уменьшение концентрации кальцитриола и гиперфосфатемия приводят к стойкому повышению синтеза и секреции паратиреоидного гормона (ПТГ) в результате активации клеток околощитовидных желез (ОЩЖ) [8,9]. Конечным этапом указанных патофизиологических процессов является гиперплазия ОЩЖ, которая сопровождается повышенной выработкой ПТГ и, соответ-

review4_Layout 1 29.11.20 17:27 Page 86

ственно, развитием вторичного гиперпаратиреоза на фоне ХБП [10]. В итоге, происходит активация процессов резорбции костной ткани вследствие повышения уровня ПТГ в крови, нарушаются процессы костного ремоделирования и снижается минеральная плотность костной ткани. Серьезным проявлением вторичного гиперпаратиреоза является кальцификация мягких тканей и сосудов. В ранее опубликованных исследованиях было установлено, что по мере повышения уровня ПТГ у пациентов с ХБП отмечается повышение уровня кальция и фосфора в крови, а также индекса кальцификации коронарных артерий и ригидности сосудов, что приводит к увеличению риска атеросклеротических и атеротромботических событий [4,5].

В 2006 году по инициативе KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) было введено понятие МКН-ХБП. В основе этой патологии лежит системное нарушение минерального и костного обмена, которое проявляется одним или комбинацией следующих отклонений [11]:

- изменение концентрации в крови ПТГ, кальция, фосфора и витамина Д;
- нарушение обновления и минерализации костной ткани;
- развитие кальциноза сосудов или других мягких тканей.

О.Н. Ветчинникова (2017 г.) подчеркивает, что МКН-ХБП представляет собой многофакторное и прогрессирующее заболевание, распространенным и тяжелым вариантом течения которого является вторичный гиперпаратиреоз [7]. Важно помнить, что у пациентов с ХБП, не получающих лечение программным гемодиализом, часто наблюдаются недостаточность витамина Д и вторичный гиперпаратиреоз, которые связаны с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), переломов, прогрессирования почечной недостаточности и смерти [12-14].

Распространенность и факторы риска вторичного гиперпаратиреоза

По данным KDIGO, распространенность вторичного гиперпаратиреоза среди пациентов с ХБП 3–5 стадий составляет 32%, а среди лиц, находящихся на программном гемодиализе и перитонеальном диализе, – 34% и 18%, соответственно [15]. В нескольких диализных центрах Московской области частота вторичного гиперпаратиреоза среди пациентов, получавших почечную заместительную терапию (ПЗТ) гемодиализом и перитонеальным диализом, составила 6–21% [7]. Е.А. Королева и соавторы выявили вторичный гиперпаратиреоз у 67% из 90 больных, находившихся на программном гемодиализе [16]. При этом кальцификация сосудистой стенки и сердечных клапанов отмечалась у пациентов с высоким уровнем ПТГ (более 400 пг/мл) и не зависела от концентрации кальция крови. Высокая частота вторичного гиперпаратиреоза частично отражала длительность (более 5 лет) ПЗТ. Сходная частота вторичного гиперпаратиреоза среди диализных пациентов (70,8%) была отмечена и в другом исследовании, в котором средняя продолжительность пребывания пациентов на программном гемодиализе равнялась 6,1±0,6 лет [17]. Связь между ПЗТ и увеличением риска вторичного гиперпаратиреоза установлена и в других исследованиях [18].

A.S. Pala и соавторы изучали связь дефицита 25-гидроксивитамина Д (25(OH)Д) и 1,25-дигидроксивитамина Д (1,25(OH) $_2$Д) с вторичным гиперпаратиреозом у 113 пациентов с ХБП, в том числе 3 стадии у 85 и 4 стадии у 28 [19]. Низкий уровень 25(OH)Д был выявлен у 89,4% пациентов с ХБП 3 стадии и у 89,3% – 4 стадии. Концентрация ПТГ была несколько выше у пациентов с низким уровнем 25(OH)Д (p=0,057). Уровень 1,25(OH)$_2$Д был ниже 54,53 пг/мл у 28 (24,7%) больных. В этой группе отмечено также достоверно увеличение концентрации ПТГ (p=0,048) [19]. Частота вторичного гиперпаратиреоза составила 57,5%.

Имеются данные о том, что примерно 50% населения земного шара страдает недостатком витамина Д [20]. Как уже отмечалось, пациентам с ХБП весьма свойственен дефицит витамина Д, что определяет высокий риск развития вторичного гиперпаратиреоза [14]. Дефицит витамина Д одновременно приводит к появлению гипокальциемии, которая также стимулирует гиперпродукцию ПТГ [21] и способствует развитию гиперплазии и аденомы ОЩЖ [22]. В свою очередь, гиперплазированная ткань ОЩЖ мало чувствительна к регулирующему влиянию кальция и витамина Д. Считается, что количество кальциевых рецепторов в узлах ОЩЖ уменьшается почти на 60% [22]. M. Bermudez-Lopez и соавторы проанализировали данные 2445 пациентов с ХБП, 950 из которых были с 3-й стадией, 807 – с 4-5 стадиями и 688 – на программном гемодиализе [23]. Вторичный гиперпаратиреоз был выявлен у 1693 (76,9%) пациентов, в том числе у 433 (45,6%%) из 950 больных ХБП 3 стадии, 625 (77,4%) из 807 больных ХБП 4-5 стадий и 635 (92,3%) из 688 пациентов, получавших лечение программным гемодиализом [23]. У пациентов с ХБП и вторичным гиперпаратиреозом вероятность возникновения сердечно-сосудистых событий была выше, чем у больных без гиперпаратиреоза (относительный риск [ОР] 1,61; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,07-2,43). В этом исследовании гиперфосфатемия ассоциировалась с увеличением риска прогрессирования ХБП (ОР 6,13; 95% ДИ 1,48-25,3) и смерти (ОР 1,64; 95% ДИ 1,20-2,23) [23]. В китайском исследовании частота гиперфосфатемии у пациентов, получавших лечение программным гемодиализом, достигла 64,4%, а распространенность вторичного гиперпаратиреоза – 48,8% [24]. Данные о высокой частоте гиперфосфатемии и вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с ХБП продемонстрированы и в других крупных исследованиях [25]. При ХБП вторичный гиперпаратиреоз и гиперфосфатемия являются независимыми предикторами прогрессирования нарушения функции почек, а также развития сердечно-сосудистых событий [23].

review4_Layout 1 29.11.20 17:27 Page 87

Лечение МКН-ХБП

Немедикаментозные способы устранения гиперфосфатемии предполагают соблюдение гипофосфатной диеты. При снижении СКФ менее 50 мл/мин/1,73 м^2 содержание фосфора в суточном рационе не должно превышать 800-1000 мг [8,10,22]. К продуктам, содержащим большое количество фосфора, относятся молоко и молочные продукты, все виды сыров, йогурты, пудинги, сливки, заварной и сливочный кремы, мороженое, соя, фасоль, соевые продукты, сухой горох, чечевица, овощные смеси, белковые продукты (яйца, печень, лососевые рыбы, сардины, тунец), шоколад, орехи и т.д. [8,10,26]. Диета обычно эффективна на начальных этапах развития почечной недостаточности [8,10], однако при прогрессировании ХБП ее эффективность снижается, что требует назначения фосфат-связывающих препаратов в сочетании с ограничением потребления фосфора с пищей менее 1 г/сут [26]. Фосфат-связывающие препараты на основе кальция эффективно снижают концентрацию фосфора в сыворотке и могут использоваться для начальной терапии [27]. В обычной клинической практике чаще всего применяются наиболее доступные фосфат-связывающие препараты, такие как кальция карбонат и кальция ацетат, хотя длительный прием препаратов, содержащих кальций, может вызывать гиперкальциемию. При приеме кальция карбоната гиперкальциемия встречается в 3,5 раза чаще, чем при использовании кальция ацетата [28]. Фосфат-связывающие препараты на основе кальция не следует назначать пациентам с гиперкальциемией [27]. В таких случаях рекомендуют фосфат-связывающие препараты, не содержащие кальций [28]. В рекомендациях KDIGO 2017 г. отмечено, что пациентам с ХБП С3а–С5Д стадий рекомендуется ограничение применения фосфат-связывающих препаратов на основе кальция или снижение их доз и/или дозы кальцитриола или аналогов витамина Д, так как лечение кальцийсодержащими препаратами способствует прогрессированию кальцификации сосудов [29]. В клиническом исследовании у пациентов, находившихся на программном гемодиализе, повышение уровня кальция в крови на каждые 0,25 ммоль/л выше нормы сопровождалось увеличением риска смерти на 20% [30]. Фосфат-связывающие препараты, не содержащие кальций, такие как севеламер, не вызывают гиперкальциемию [29]. Применение севеламера для коррекции гиперфосфатемии оправдано у пациентов, находящихся на программном гемодиализе, у лиц с постоянной или рецидивирующей гиперкальциемией на фоне терапии препаратами кальция и витамина Д, уровнем ПТГ ниже целевых значений, кальцинозом сосудов или мягких тканей и адинамической костной болезнью [31]. В редких случаях севеламер может вызывать желудочно-кишечные расстройства, такие как тошноту, рвоту и диарею [32], однако он не увеличивает уровень кальция в крови и риск развития кальцификации мягких тканей и сосудов, а также сердечно-сосудистых осложнений [9].

Еще одним не содержащим кальций препаратом, связывающим фосфаты в желудочно-кишечном тракте и применяющимся для лечения гиперфосфатемии у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью, является комплекс β-железа (III) оксигидроксида, сахарозы и крахмала (сукроферрик оксигидроксид). M. Ketteler и соавт. в рандомизированном исследовании 3 фазы сравнивали эффективность сукроферрик оксигидроксида 1,0–3,0 г/сут (n=710) и севеламера 2,4–14,4 г/сут (n=349) у 1059 больных с гиперфосфатемией, находящихся на программном гемодиализе [33]. По эффективности два препарата существенно не отличались друг от друга. В целом фосфат-связывающая терапия в течение 1 года привела к значительному (на 30%) и стойкому снижению сывороточного уровня фосфора ($p<0,001$) и снижению концентрации FGF-23 на 64% ($p<0,001$). Содержание интактного ПТГ значительно снизилось через 24 недели ($p<0,001$), но к 52-й неделе практически вернулось к исходному значению. При этом содержание кальция не изменилось. Таким образом, лечение сукроферрик оксигидроксидом или севеламером в течение года значительно снижало сывороточную концентрацию FGF-23 у пациентов, получавших терапию гемодиализом. Тенденция к повышению уровней маркеров костеобразования свидетельствовала о положительном влиянии указанных лекарственных средств на метаболизм костной ткани.

Высокие концентрации FGF-23 при ХБП тесно связаны с повышенным риском ССЗ и смертности [34]. Увеличение скорости пульсовой волны (СПВ) является суррогатным маркером повышенного риска сердечно-сосудистых событий и смерти от всех причин. A.B. Krijger и соавторы изучали влияние севеламера на концентрации фосфата, FGF-23 и СПВ [35]. В исследование были включены 24 пациента с ХБП 3 стадии и нормофосфатемией, которые в течение 8 недель получали севеламер в фиксированной дозе 2,4 г два раза в сутки в сочетании с обычной диетой. Авторы не обнаружили значительного снижения СПВ ($p=0,12$) на фоне лечения севеламером, однако у пациентов с менее выраженной кальцификацией сосудов (более низкий индекс Kauppila) после лечения наблюдалось статистически значимое снижение СПВ с поправкой на среднее артериальное давление ($p=0,02$). Отсутствие позитивного эффекта севеламера на ригидность сосудов в этом исследовании, возможно, объясняется небольшим объемом выборки и коротким сроком лечения. Предполагается также, что положительное влияние севеламера на сосуды проявляется в присутствии гиперфосфатемии. Имеются данные о том, что севеламер снижает уровень общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, концентрацию мочевой кислоты и обладает противовоспалительным действием [9]. К тому же, севеламер не повышает уровень кальция в крови и, соответственно, не ускоряет прогрессирование кальцификации мягких тканей и сосудов. Это свидетельствует о том, что использование

review4_Layout 1 29.11.20 17:27 Page 88

севеламера у пациентов с ХБП не может увеличивать риск развития сердечно-сосудистых осложнений [9].

T.M. Demerdash и соавт. в многоцентровом проспективном исследовании, проводившемся в 16 гемодиализных отделениях у 201 взрослого пациента, оценивали эффективность приема цинакальцета три раза в неделю [36]. Через 6 месяцев терапии цинакальцетом отмечалось достоверное снижение уровня ПТГ (987±594 против 1079±528 пг/мл; p=0,006) и активности щелочной фосфатазы крови (171±142 против 190±152 Ед/л; p=0,028). Авторы сделали вывод, что по сравнению с режимом ежедневного приема цинакальцета дозирование три раза в неделю после сеанса гемодиализа обеспечивает более эффективный контроль лабораторных показателей МКН-ХБП [36].

В 2019 году P. Petrou опубликовал результаты систематического обзора фармакоэкономических исследований по использованию не содержащих кальций фосфат-связывающих препаратов – севеламера и лантана – у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности и гиперфосфатемией [37]. Результаты исследования показали, что применение не содержащих кальций фосфатсвязывающих препаратов может быть затратно-эффективным, особенно у пациентов с большей ожидаемой продолжительностью жизни [37]. Снижение синтеза активной формы витамина Д (кальцитриола) является частью патогенеза вторичного гиперпаратиреоза при ХБП. Стоит отметить, что данные о лечении вторичного гиперпаратиреоза с использованием модификации диеты, фосфат-связывающих веществ, витамина Д и кальцимиметиков в рамках рандомизированных контролируемых исследований в литературе представлены недостаточно, хотя и обсуждаются такие вопросы, как возможность коррекции вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с ХБП [38]. Так, в обзоре Г.В. Волгиной и соавт., посвященном кальцимиметикам в лечении вторичного гиперпаратиреоза у пациентов, находящихся на программном гемодиализе, обобщены механизмы развития МКН-ХБП [39]. По мнению исследователей, этелкальцетид может применяться в лечении диализ-зависимых пациентов с тяжелым вторичным гиперпаратиреозом, гиперкальциемией или гиперфосфатемией, получающих активные метаболиты витамина Д. Если при лечении программным гемодиализом сохраняется вторичный гиперпаратиреоз, резистентный к терапии витамином Д, отмечается выраженная кальцификация сосудов и мягких тканей и не представляется возможным использование аналогов витамина Д, рекомендуется применение кальцимиметиков [29]. К препаратам этой группы относятся цинакальцет, эвокальцет и этелкальцетид, которые повышают чувствительность рецепторов клеток ОЩЖ [9]. Этелкальцетид вызывает более выраженное снижение кальция, чем цинакальцет и эвокальцет [40]. Важно отметить, что использование этелкальцетида может ограничиваться из-за риска гипокальциемии и удлинения интервала QT у пациентов, исходно имеющих низкий уровень кальция и нарушения внутрисердечной проводимости. Между тем, в упомянутом исследовании подчеркнуто, что этелкальцетид обладает эффективностью в качестве препарата для снижения уровня ПТГ [39]. Мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований кальцимиметических агентов показал, что этелкальцетид вызывает более выраженное снижение уровней ПТГ по сравнению с другими препаратами этой группы [40]. Так, вероятность достижения целевого уровня ПТГ при применении этелкальцетида была выше, чем при лечении эвокальцетом (отношение шансов [ОШ] 4,93; 95% ДИ 1,33-18,20) и цинакальцетом (ОШ 2,78; 95% ДИ 1,19-6,67). У пациентов с терминальной почечной недостаточностью кальцимиметики эффективно снижают уровень ПТГ, предотвращают прогрессирование гиперплазии ОЩЖ и, самое главное, улучшают прочность костной ткани и предупреждают развитие сосудистого кальциноза [9]. В российских рекомендациях отмечено, что цинакальцет снижает уровни ПТГ, кальция, фосфатов, произведение Ca · P и активность щелочной фосфатазы у пациентов с ХБП на программном гемодиализе, однако эффективность его зависит от выраженности гиперпаратиреоза [27]. К настоящему времени проведено значительное количество исследований, доказывающих эффективность цинакальцета в отношении снижения уровней ПТГ, кальция и фосфора, а также FGF-23 [41,42]. Показано, что цинакальцет снижает уровень ПТГ и улучшает кальций-фосфорный гомеостаз у пациентов с неконтролируемым вторичным гиперпаратиреозом, получающих лечение программным гемодиализом [43]. В экспериментальных исследованиях изучалось влияние эвокальцета на эктопическую кальцификацию и гиперплазию ОЩЖ [44]. Установлено, что эвокальцет предотвращал кальцификацию аорты, сердца и почек, а также уменьшал размеры клеток ОЩЖ. Эти данные свидетельствуют о том, что эвокальцет может замедлить эктопическую кальцификацию и подавить гиперплазию ОЩЖ при вторичном гиперпаратиреозе. Кальцимиметики у пациентов с ХБП на фоне гиперкальциемии, вторичного гиперпаратиреоза и отсутствия выраженного снижения фосфора в крови служат препаратами выбора [9,45-48]. Основным побочным действием препаратов данной группы является гипокальциемия, которая легко корректируется при снижении дозы кальцимиметиков или при добавлении к ним активных метаболитов витамина Д в низких дозах [9].

Заключение

Гиперфосфатемия и вторичный гиперпаратиреоз представляют собой серьезные осложнения ХБП, требующие постоянной настороженности врача, регулярного обследования пациентов с оценкой клинико-лабораторных данных, проведения вторичных профилактических и лечебных мероприятий с использованием современных средств предупреждения развития и торможения прогрессирования данного заболевания. Коррекция МКН-ХБП на стадии почечной недостаточности с использованием севеламера и кальцимиметиков являет-

review4_Layout 1 29.11.20 17:27 Page 89

ся патогенетически обоснованным рациональным подходом терапии.

Конфликт интересов: нет.

1. Моисеев В.С., Мухин Н.А., Кобалава Ж.Д., и др. Национальные рекомендации. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионефропротекции. Клиническая нефрология 2014;2:4-29 [Moiseev VS, Mukhin NA, Kobalava ZhD, et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio- and nephroprotection strategies. Clinical nephrology 2014;2:4-29 (In Russ.)].
2. Wahl P, Wolf M. FGF23 in chronic kidney disease. Endocrine FGFs and Klothos. Springer, New York, NY 2012;107-125.
3. Vervolet MG, Larsson TE. Fibroblast growth factor-23 and Klotho in chronic kidney disease. Kidney Intern Suppl 2011;1:4:130-5.
4. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol 2005;16(2):520–8.
5. Coen G, Manni M, Mantella D, et al. Are PTH serum levels predictive of coronary calcifications in haemodialysis patients? Nephrol Dial Transplant 2007;22(11):3262–7.
6. Милованова Л.Ю., Милованова С.Ю., Крюкова Д.В, и др. Значение сывороточных уровней белка Клото (KLOTHO) и фактора роста фибробластов-23 (FGF-23) как ранних диагностических маркеров хронического почечного повреждения. Сеченовский вестник 2014;2:78-83 [Milovanova LYu, Milovanova SYu, Kryukova DV, et al. The importance of whey protein levels of klotho and fibroblast growth of factor-23 (FGF-23) as early diagnostic markers of chronic kidney damage. Sechenov Medical Journal 2014;2:78-83 (In Russ.)].
7. Ветчинникова О.Н. Гиперпаратиреоз при хронической болезни почек. Эффективная фармакотерапия 2013;44:26-39 [Vetchinnikova ON. Hyperparathyroidism in chronic kidney disease. Effective Pharmacotherapy 2013;44:26-39 (In Russ.)].
8. Ермоленко В.М., Ветчинникова О.Н., Волгина Г.В, и др. Минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек. Научное общество нефрологов России, 2015. [Ermolenko VM, Vetchinnikova ON, Volgina GV, et al. Mineral and bone disorders in chronic kidney disease. Scientific Society of Nephrologists of Russia, 2015 (in Russ.)].
9. Демидова Т.Ю., Лобанова К.Г. Особенности коррекции минеральных нарушений у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом при хронической болезни почек. РМЖ. Медицинское обозрение 2019;10(II):107-114 [Demidova TYu, Lobanova KG. Correction of mineral metabolism disturbances in patients with secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease RMJ. Medical Review 2019;10(II):107–14 (In Russ.)].
10. Волгина Г., Штандель В., Балкарова О., Ловчинский Е. Гиперфосфатемия при хронической болезни почек: современная стратегия коррекции. Врач 2012;7:19-23 [Volgina G, Shtandel V, Balkarova O, Lovchinskij E. Hyperphosphatemia in chronic kidney disease: a modern strategy for correction. Vrach 2012;7:19-23 (in Russ.)].
11. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Intern 2006;69(11):1945-53.
12. Kalantar-Zadeh K, Hollenbeak CS, Arguello R, et al. The cost-effectiveness of extended-release calcifediol versus paricalcitol for the treatment of secondary hyperparathyroidism in stage 3–4 CKD. J Med Econom 2020;23:3:308-315.
13. Muppidi V, Meegada SR, Rehman A. Secondary hyperparathyroidism. StatPearls Publishing, 2020.
14. Goldsmith D. Control of secondary hyperparathyroidism (SPHT) by older and newer vitamin D compounds. Parathyroid Glands in Chronic Kidney Disease. Springer 2020;151-154.
15. KDIGO clinical practice for the diagnosis, evaluation, prevention and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disease (CKD-MBD). Kidney Int Suppl 2009;113:1–130.
16. Королева Е.А., Бондарь И.А., Тов Н.Л. Сердечно-сосудистые и костные проявления гиперпаратиреоза у больных, получающих терапию программным гемодиализом. Журнал Медицина и образование в Сибири 2013;6:55-65 [Koroleva EA, Bondar IA, Tov NL. Cardiovascular and osteal implications of hyperparathyreosis at patients receiving the program hemodialysis. Zhurnal Meditsina i obrazovanie v Sibiri 2013;6:55-65 (in Russ.)].
17. Юдицкая О.Д., Иванова Е.А., Стяжкина С.Н. Клинические проявления вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с терминальной стадией заболевания почек. Международный студенческий научный вестник 2018;1:26 [Yuditskaya OD, Ivanova EA, Styazhkina SN. Clinical manifestations of secondary hyperparathyroidism in patients with terminal stage of kidney disease. International Student Scientific Bulletin 2018;1:26 (in Russ.)].
18. Фосфорно-кальциевый обмен и почки: руководство для врачей. под ред. И.Е. Тареевой. М.: Медицина 2000;62–75. [Phosphorus-calcium metabolism and kidneys: a guide for doctors. ed. I.E. Tareeva. M.: Medicine 2000; 62–75 (in Russ.)].
19. Pala AS, Kaya E, Alag z S, et al. Prevalence of vitamin D deficiency in patients with stage 3/4 chronic kidney disease and its relation to secondary hyperparathyroidism. Turkish J Nephrol 2019;28:132-7.
20. Bouillon R, Norman AW, Lips P. Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007; 357(19):1980-1.
21. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. Clin J Am Soc Nephrol 2011;6:913–21.
22. Иванов Д.Д. Минеральный обмен при хронической болезни почек. Почки 2012;2:58-65 [Ivanov DD. Mineral metabolism in chronic kidney disease. Kidneys 2012;2:58-65 (in Russ.)].
23. Bermudez-Lopez M, Forne Izquierdo C, Cambray S, et al. Independent effects of secondary hyperparathyroidism on chronic kidney disease progression and cardiovascular events in the nefrona cohort. NDT 2020;35:Suppl 3C P0878.
24. Zhou QG, Jiang JP, Wu SJ, et al. Current pattern of Chinese dialysis units: a cohort study in a representative sample of units.Chin Med J 2012;125:3434–9.
25. Wang J, Bieber BA, Hou FF, et al. Mineral and bone disorder and management in the China Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. Chin Med J 2019;132:23:2775-82.
26. Корниенко В.А., Утин А.С. Основные пути коррекции вторичного гиперпаратиреоза при хронических заболеваниях почек. Лекарственный вестник 2011;4(44):15-20 [Kornienko V. A., Utin A. S. The main ways of correction of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney diseases. Lekarstvennyj vestnik 2011; 4 (44)6:15-20 (in Russ.)].
27. Национальные рекомендации по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек Российское диализное общество (май 2010 г.). Нефрология и диализ 2011;13(1):33-51 [National recommendations on CKD-MBD. Russian Dialysis Society (May 2010). Nephrology Dialysis 2011;13(1):33-51 (in Russ.)].
28. Ефремова О.А., Маликова А.А., Камышникова Л.А., Болховитина О.А. Современные аспекты диагностики и лечения гиперпаратиреоза у больных с хронической болезнью почек. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация 2015;22(219):12-7 [Efremova OA, Malikova AA, Kamyshnikova LA, Bolkhovitina OA. Current aspects of the diagnosis and treatment of hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease. Scientific reports of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy 2015;32:22(219):12-7 (in Russ.)].
29. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder (CKD MBD). Kidney Intern Suppl 2017;7:1-59.
30. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. Amer J Kidney Dis 1998;31(4):607-17.
31. Hruska KA, Williams MJ, Sugatani T. Chronic kidney disease - mineral and bone disorders. Chronic Renal Disease. Academic Press, 2020;551-69.
32. Zeidan JH, Simmelink A, Saboori S, et al. Lower gastrointestinal bleeding due to sevelamer-induced colitis: 2019. Amer J Gastroenterol 2019;114:2019 ACG Annual Meeting Abstracts.C. S1129-S1130.
33. Ketteler M, Sprague SM, Covic AC, et al. Effects of sucroferric oxyhydroxide and sevelamer carbonate on chronic kidney disease – mineral bone disorder parameters in dialysis patients. NDT 2019;34(7):1163-70.
34. Law JP, Price AM, Pickup L, et al. Clinical potential of targeting fibroblast growth factor 23 and Klotho in the treatment of uremic cardiomyopathy. J Amer Heart Assoc 2020;9:7.C.e016041.
35. Krijger ABD, van Ittersum FJ, Hoekstra T, et al. Short-term effects of sevelamer-carbonate on fibroblast growth factor 23 and pulse wave velocity in patients with normophosphataemic chronic kidney disease Stage 3. Clin Kidney J 2019;12:5:678-85.
36. Demerdash TM, Abdelsalam M, Assem M, et al. Daily versus post-dialysis administration of calcimimetics for the treatment of secondary hyperparathyroidism in haemodialysis patients: an interventional, multi-centre study. Afr J Nephrol 2020;23(1):81-84.
37. Petrou P. A systematic review of the economic evaluations of non-calcium-containing phosphate binders, sevelamer and Lanthanum, in end-stage renal disease patients with hyperphosphatemia. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2019;19(3):287-98.
38. Galassi A, Ciceri P, Fasulo E, et al. Management of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: A focus on the elderly. Drugs Aging 2019;36(10):885-95.
39. Волгина Г.В., Михайлова Н.А. Этелкальцетид в лечении вторичного гиперпаратиреоза у пациентов на программном гемодиализе: обзор клинических данных и место в терапии. Клиническая нефрология 2020;2:74-83 [Volgina GV, Mikhailova NA. Ethelcalcetide in the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients: a review of clinical data and a place in therapy. Clinical Nephrology 2020;2:74-83 (in Russ.)].
40. Palmer SC, Mavridis D, Johnson DW, et al. Comparative effectiveness of calcimimetic agents for secondary hyperparathyroidism in adults: A systematic review and network meta-analysis. Am J Kidney Dis 2020;76(3):321-30.
41. Moe SM, Chertow GM, Coburn JW, et al. Achieving NKF-K/DOQITM bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl. Kidney Int 2005;67(2):760-71.
42. Malluche HH, Monier-Faugere MC, Wang G, et al. An assessment of cinacalcet HCl effects on bone histology in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Clin Nephrol 2008;69(4):269-78.
43. Sprague SM, Wetmore JB, Gurevich K, et al. Effect of cinacalcet and vitamin D analogs on fibroblast growth factor-23 during the treatment of secondary hyperparathyroidism. Clin J Am Soc Nephrol 2015;10(6):1021-30.
44. Mogl MT, Skachko T, Dobrindt EM, et al. Surgery for renal hyperparathyroidism in the era of cinacalcet: A single-center experience. Scand J Surg 2020; January 6. https://doi.org/10.1177/1457496919897004
45. Iles JN, Ariceta G, Dehmel B, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of cinacalcet in pediatric patients with chronic kidney disease and secondary hyperparathyroidism receiving dialysis. Pediatr Nephrol 2019;34(3):475-86.
46. Routray SB, Patra CN, Raju R, et al. Lyophilized SLN of cinnacalcet HCl: BBD enabled optimization, characterization and pharmacokinetic study. Drug Dev Ind Pharm 2020;46(7):1080-91.
47. Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Луценко А.С. Новые возможности лечения вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, получающих заместительную почечную терапию гемодиализом. Остеопороз и остеопатии 2017;20(1):26-33 [Rozhinskaya LY, Belaya ZhE, Lutsenko AS. Novel treatment options for secondary hyperparathy-

review4_Layout 1 29.11.20 17:27 Page 90

roidism in end-stage kidney disease patients on hemodialysis therapy. Osteoporosis and Osteopathy 2017;20(1):26-33(in Russ.)].

48. Мокрышева Н.Г., Маганева И.С. Минерально-костные нарушения у пациентов с хронической болезнью почек и сахарным диабетом: реальные возможности кардио и нефропротекции. Медицинский совет 2018;(4):60-5 [Mokrysheva NG, Maganeva IS. Mineral-bone disorders in patients with chronic kidney disease and diabetes mellitus: the real possibilities of cardio and nephroprotection.Meditsinskiy sovet = Medical Council 2018;4:60-5 (in Russ.)].

Treatment of mineral-bone disorders in chronic kidney disease

I.T. Murkamilov[1,2], K.A. Aitbaev[3], V.V. Fomin[4], Zh.A. Murkamilova[2], F.A. Yusupov[5]

[1]Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek,[2]Kyrgyz Russian Slavic University, Bishkek, [3]Scientific Research Institute of Molecular Biology and Medicine, Bishkek, [4]Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, [5]Osh State University, Osh

Mineral-bone disorders (MBD) in chronic kidney disease (CKD) manifest by hyperphosphatemia, vitamin D deficiency, overproduction of fibroblast growth factor-23, and secondary hyperparathyroidism. CKD-MBD also results in bone resorption and ectopic calcification that is associated with an increased risk of cardiovascular events and mortality. Diet is the initial and obligatory approach to treatment for CKD-MBD. Sevelamer is frequently used for correction of hyperphosphatemia in patients with renal failure who present with calcification of arteries, adynamic bone disease and/or stably low serum parathyroid hormone levels. Calcimimetics, that is, cinacalcet and evocalcet, are widely used in hemodialysis patients who do not respond to treatment with vitamin D.

Keywords. *Chronic kidney disease, mineral-bone disorders, hyperphosphatemia, secondary hyperparathyroidism, vitamin D, renal failure, hemodialysis, sevelamer, cynacalcet, evocalcet.*

Correspondence to: I.T. Murkamilov. Department of Faculty Therapy, Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy. Akhunbaev 92, Bishkek, 720020. murkamilov.i @mail.ru.

To cite: Murkamilov IT, Aitbaev KA, Fomin VV, et al. Treatment of mineral-bone disorders in chronic kidney disease. Klini ches kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(4):85-90 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-4-85-90.

ФАРМАКОГЕНЕТИКА

Влияние носительства полиморфного маркера *G1846A* гена *CYP2D6* на гемодинамический эффект пропранолола у больных циррозом печени

А.И. Парусов[1], И.Д. Лоранская[1], К.А. Акмалова[1], Ж.А. Созаева[1], О.Л. Туркина[2], М.С. Застрожин[1], Д.А. Сычев[1]

[1]ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава РФ, [2]ГБУЗ "ГКБ им. братьев Бахрушиных" ДЗ г. Москвы

Для корреспонденции: А.И. Парусов. ФГБОУ ДПО РМАНПО, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, ст. 1. andre_webster@mail.ru

Для цитирования: Парусов А.И., Лоранская И.Д., Акмалова К.А. и др. Влияние носительства полиморфного маркера *G1846A* гена *CYP2D6* на гемодинамический эффект пропранолола у больных циррозом печени. Клин фармакол тер 2020;29(4):91-6 [Parusov AI, Loranskaya ID, Akmalova KA, et al. Impact of *CYP2D6* gene polymorphic marker *G1846A* carriage on the hemodynamic effect of propranolol in patients with liver cirrhosis. Klini ches kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020; 29(4):91-6 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2020-4-91-96.

Цель. Изучение влияния носительства полиморфного маркера *G1846A* гена *CYP2D6* на гемодинамический эффект пропранолола у больных циррозом печени и портальной гипертензией.

Материал и методы. В исследование были включены 60 пациентов с циррозом печени, которые получали терапию пропранололом в дозе 30 мг/сут в течение 14 дней. Эффективность лечения оценивали ультрасонографически с помощью измерения линейной скорости кровотока воротной вены исходно и через 14 дней. Полиморфный маркер *G1846A* гена *CYP2D6* определяли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Для оценки активности CYP2D6 измеряли отношение концентрации пинолина и его метаболита в утренней моче методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией.

Результаты. Любое увеличение средней линейной скорости кровотока воротной вены по сравнению с исходной было отмечено у 41 (68,3%) пациента, в том числе по крайней мере на 20% — у 29. У пациентов, ответивших на лечение, средняя линейная скорость кровотока воротной вены увеличилась с 10,4±3,9 до 14,7±4,3 см/с ($p<0,001$). При регрессионном анализе выявлено статистически значимое влияние носительства полиморфного маркера *G1846A* гена *CYP2D6* на терапевтический эффект пропранолола ($p<0,05$). У носителей гомозиготного генотипа *CYP2D6 G/G1846* наблюдалось более значимое увеличение средней линейной скорости кровотока воротной вены на фоне терапии пропранололом, чем у пациентов с гетерозиготным генотипом *G/A1846*. Активность CYP2D6 достоверно не зависела от тяжести цирроза печени ($p>0,05$).

Заключение. Носительство полиморфного маркера *G1846A* гена *CYP2D6* ассоциировалось с гемодинамическим эффектом пропранолола у пациентов с циррозом печени в российской популяции. Предложен алгоритм персонализации лечения пациентов с циррозом печени неселективными β-адреноблокаторами с использованием метода генотипирования по *CYP2D6*.

Ключевые слова. *Фармакогенетика, цирроз печени, портальная гипертензия, CYP2D6, пропранолол.*

Многие годы неселективные β-адреноблокаторы, прежде всего пропранолол, снижающий давление в системе воротной вены, применяются для лечения портальной гипертензии и предотвращения развития кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода (ВРВП) у пациентов с декомпенсированным циррозом печени [1]. В крупных плацебо-контролируемых исследованиях β-адреноблокаторы снижали риск развития первого кровотечения из ВРВП на 30—40% [2-5].

Однако, в ряде случаев β-адреноблокаторы оказываются неэффективными. Недостаточная чувствительность к неселективным β-адреноблокаторам может наблюдаться у пациентов с кровотечением из ВРВП в анамнезе или с нарушением функции печени. В отдаленном периоде уменьшение лечебного эффекта пропранолола отмечено у 50—70%

genet4_Layout 1 29.11.20 17:28 Page 92

больных [6]. Кроме того, блокада β-адренорецепторов может привести к ряду осложнений, включая бронхоспазм и нарушение атрио-вентрикулярной проводимости [7]. В связи с этим необходимо иметь предикторы положительного гемодинамического действия неселективных β-адреноблокаторов для прогнозирования эффективности лечения.

Цитохром 2D6 (CYP2D6) играет важную роль в метаболизме пропранолола, в большей степени за счет реакции 4-гидроксилирования [8]. Одна из основных особенностей CYP2D6 – значительная вариабельность его активности в популяции. Основная причина вариабельности – генетический полиморфизм, т.е. существование различных аллелей гена *CYP2D6* в результате мутаций. Некоторые из этих аллелей функционально полноценны, активность других значительно снижена. Для носителей полиморфизма, снижающего активность фермента CYP2D6, необходим индивидуальный подбор дозировок лекарственных средств. Воздействие ингибирующих веществ на CYP2D6 приводит к повышению концентрации лекарственных средств в организме и их длительной циркуляции, пролонгированию фармакологического эффекта и развитию побочного действия. У “медленных” метаболизаторов концентрация пропранолола в крови выше, чем у “экстенсивных”, что может быть связано с носительством полиморфного маркера *G1846A* гена *CYP2D6* (*CYP2D6*4*). Следовательно, изучение влияния полиморфизма гена *CYP2D6* на гемодинамический ответ при применении пропранолола может быть основой для прогнозирования эффективности данного препарата и персонализации применения β-адреноблокаторов у пациентов с циррозом печени. В российской популяции подобные исследования не проводились.

Для оценки активности изоферментов цитохрома P450 используют методы фенотипирования. Для фенотипирования изофермента CYP2D6 были разработаны и валидизированы различные методики. Применение экзогенных “маркеров” для фенотипирования может привести к развитию нежелательных лекарственных реакций, поэтому лучше использовать эндогенные “маркеры”, такие как пинолин, который подвергается О-деметилированию только под действием CYP2D6 с образованием метаболита 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-β-карболина [9]. Около 99% метаболита пинолина выводится из организма с мочой [10].

В настоящее время отсутствует четкая схема назначения неселективных β-адреноблокаторов при синдроме портальной гипертензии у больных циррозом печени. Препарат назначают в дозе, снижающей частоту сердечной сокращений (ЧСС) в покое на 25% либо до 55 в минуту (при исходно невысокой ЧСС). Суточная доза назначаемого пропранолола варьируется от 30 (начальная) до 320 (максимальная) мг [11]. В клинических рекомендациях Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) 2018 г. отсутствует алгоритм дозирования пропранолола. Авторы рекомендаций указывают, что применение неселективных β-адреноблокаторов у пациентов с циррозом печени должно основываться на оценке соотношения возможных риска и пользы и показателей центральной гемодинамики [12].

Целью исследования было изучение влияния носительства полиморфного маркера *G1846A* гена *CYP2D6* на гемодинамический эффект пропранолола у больных циррозом печени и портальной гипертензией.

Материал и методы

В проспективное исследование, выполненное на клинической базе кафедры гастроэнтерологии РМАНПО (терапевтическое отделение ГКБ им. братьев Бахрушиных ДЗМ г. Москва) в 2017-2020 гг., включали пациентов в возрасте до 75 лет с подтвержденным диагнозом цирроза печени различной этиологии класса А, В и С по Чайлд-Пью. Все больные подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России.

Критериями невключения служили наличие противопоказаний к применению пропранолола, указанных в инструкции по медицинскому применению препарата; одновременный прием ингибиторов изофермента CYP2D6 (дезипрамин, пароксетин, ритонавир, сертралин, хинидин, тербинафин, флуоксетин, целекоксиб, пропафенон и дифенгидрамин), лекарственных средств, метаболизм которых осуществляется CYP2D6 (амитриптилин, кодеин, галоперидол, имипрамин, метопролол, нортриптилин); кровотечение из ВРВП во время настоящей госпитализации; сопутствующее онкологическое заболевание.

Для верификации диагноза цирроза печени были использованы клинические и лабораторные данные (общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови с определением концентраций общего и прямого билирубина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, гамма-глутамилтрансферазы, глюкозы, креатинина и мочевины). Тяжесть цирроза печени оценивали по классификация Чайлд-Пью (с учетом измерения уровня билирубина и альбумина крови, МНО или протромбинового индекса, степени выраженности асцита и печеночной энцефалопатии, определенной методом связи чисел). Для выявления ВРВП, печеночной гастропатии и признаков кровотечения применяли эзофагогастродуоденоскопию.

Исследование состояло из двух визитов с интервалом в 14 дней. На первом визите после установления диагноза и соответствия пациентов критериям отбора проводили ультрасонографическое измерение средней линейной скорости кровотока воротной вены (СЛСКВ) на аппарате Toshiba Aplio 500 и взятие венозной крови и мочи. Всем больным назначали пропранолол в дозе 10 мг три раза в день. На втором визите повторно измеряли СЛСКВ. Референтное значение этого параметра – 22,9±4,2 см/с [13]. С целью оценки влияния носительства полиморфного маркера *G1846A* гена *CYP2D6* на гемодинамический эффект пропранолола в качестве критерия ответа принимали увеличение СЛСКВ на ≥10% и ≥20% по сравнению с исходным.

Генотипирование проводили с использованием венозной крови, собранной в первый день исследования в вакуумные пробирки с ЭДТА-К3 IMPROVACUTER (Guangzhou Improve Medical Instruments Co., Ltd, Китай). Для изучения генетического полиморфизма *CYP2D6*4* применяли метод полимеразной цепной реакции в режиме реального време-

genet4_Layout 1 29.11.20 17:28 Page 93

ТАБЛИЦА 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с циррозом печени

Проявления	n (%)
Спленомегалия	46 (77)
Гиперспленизм	37 (62)
Анемия	
Легкая	18 (30)
Средняя	14 (23)
Тяжелая	6 (10)
ВРВП, степень	
1	11 (18)
2	21 (35)
3	8 (13)
Печеночная гастропатия	12 (20)
Асцит, степень	
1	6 (10)
2	38 (63)
3	1 (2)
Отеки нижних конечностей	40 (67)
Гидроторакс	2 (3)
Печеночная энцефалопатия, степень	
1	23 (38)
2	19 (32)
3	0
Желтуха	35 (58)
Синдром холестаза	50 (83)
Гипоальбуминемия	43 (72)
Гепаторенальный синдром	2 (3)

ни (амплификатор CFX96 Touch Real-Time System с ПО CFX Manager компании BioRad, США, 2014 года выпуска и наборы SNP-Скрин ЗАО “Синтол”, Россия). Пациентов распределяли на подгруппы с учетом наличия генотипов *GG* и *GA*.

Для оценки активности CYP2D6 измеряли отношение концентрации 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро- β-карболина к концентрации пинолина в утренней моче методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (хроматограф Agilent 1100 series).

В зависимости от используемого метода, объема исследуемых групп, а также математического вида регистрируемого показателя использовали различные методы вариационной статистики, рекомендованные для анализа результатов клинических исследований [14]. При сравнении количественных и качественных признаков оценивали нормальность распределения с помощью теста Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка и использовали критерий Манна-Уитни. Достоверность различий качественных признаков оценивали с помощью непараметрического критерия согласия Пирсона (Хи-квадрат). Для проверки различий между двумя выборками парных или независимых измерений использовали непараметрический критерий Вилкоксона. С целью оценки влияния носительства полиморфного маркера *G1846A* гена *CYP2D6* на эффективность терапии пропранололом у пациентов с циррозом печени была построена униваривативная логистическая регрессионная модель. Вычисления осуществлялись с использованием программного продукта STATISTICA 10.0 (“StatSoft Inc.”, США).

Результаты

В исследование были включены 60 пациентов с циррозом печени, в том числе 34 мужчины и 26 женщин. Основными этиологическими факторами цирроза были злоупотребление алкоголем (у 36) и его комбинация с вирусным гепатитом С (у 14). Клинические и лабораторные проявления цирроза печени приведены в табл. 1. У 40 (66,7%) больных при эзофагогастродуоденоскопии выявили ВРВП, преимущественно второй степени (у 21), у 12 (20,0%) – признаки печеночной гастропатии. При ультрасонографии у 46 (76,6%) больных определялась спленомегалия, которая сопровождалась гиперспленизмом у 37 пациентов.

Активность CYP2D6, которую оценивали на основании отношения концентрации пинолина и его метаболита в моче, не зависела от активности цирроза печени и его класса по Чайлд-Пью (p>0,05).

Через 14 дней после начала лечения пропранололом СЛСКВ увеличилась у 41 (68,3%) из 60 больных, в том числе по крайней мере на 10% (в среднем на 4,8 м/с) – у 36 (60,0%) и по крайней мере на 20% (в среднем на 5,5 м/с) – у 29 (48,3%). У пациентов, ответивших на лечение, ЧСС снизилась в среднем на 11,4 в минуту (p<0,001), систолическое и диастолическое АД – на 8,05 мм рт. ст. (p=0,006) и 4,51 мм рт. ст. (p=0,037), соответственно (табл. 2).

У 47 из 60 пациентов при генетическом исследовании полиморфного маркера *G1846A* гена *CYP2D6* выявлен гомозиготный генотип *G/G1846*, у 13 – гетерозиготный генотип *G/A1846*, в то время как гомозигот *A/A1846* в исследуемой выборке не наблюдалось.

Результаты анализа зависимости изменения СЛСКВ от генотипа, пола пациентов, класса цирроза печени по Чайлд-Пью, активности, а также степени ВРВП приведены в табл. 3. Среди 40 пациентов с ВРВП выраженная положительная динамика наблюдалась у больных с 3 степенью ВРВП: 7 (87,5) из 8 (p<0,05). В то же время пол и другие клинические показатели не оказывали существенного влияния на гемодинамический эффект пропранолола. Изменения СЛСКВ, ЧСС, систолического и диастолического АД после лечения пропранололом не отличались у носителей гомозиготного и гетерозиготного генотипов (табл. 4).

С целью оценки влияния носительства полиморфно-

ТАБЛИЦА 2. Изменение СЛСКВ и показателей гемодинамики при лечении пропранололом у больных циррозом печени

Показатели	Ответили на терапию (n=41)		Не ответили на терапию (n=19)	
	До лечения	Через 14 дней	До лечения	Через 14 дней
СЛСКВ, см/с	10,4±3,9	14,7±4,3*	14,1±5,3**	10,5±3,9**
ЧСС в минуту	88,3±16,1	76,1±8,0*	86,7±15,1	75,7±9,1
САД, мм рт. ст.	122,1±17,7	114,3±10,9*	130,0±16,5	115,0±8,2
ДАД, мм рт. ст.	76,1±9,5	71,6±8,2*	79,5±12,6	73,4±5,0

Примечание: *p<0,05 по сравнению с исходным, **p<0,05 по сравнению с аналогичным показателем у пациентов, ответивших на терапию. САД и ДАД – систолическое и диастолическое АД

genet4_Layout 1 29.11.20 17:28 Page 94

ТАБЛИЦА 3. Сравнение распределения пациентов с положительным и отрицательным ответом на терапию пропранололом в зависимости от клинических факторов и генотипа

	Ответили	Не ответили	Всего	χ^2	p
Генотип				0,006	0,937
G/G1846	32	15	47		
G/A1846	9	4	13		
Пол				0,184	0,668
Мужчины	24	10	34		
Женщины	17	9	26		
Класс по Чайлд-Пью				4,266	0,119
A	1	3	4		
B	18	9	27		
C	22	7	29		
Активность цирроза				0,642	0,423
Минимальная	32	13	45		
Умеренная	9	6	15		
ВРВП				9,839	0,019
Нет	16	4	20		
1 степень	9	2	11		
2 степень	9	12	21		
3 степень	7	1	8		

го маркера *G1846A* гена *CYP2D6* на эффективность терапии пропранололом у пациентов с циррозом печени были построены три варианта унивариативной логистической регрессионной модели. В качестве зависимой переменной выступал показатель ответа пациента на пропранолол (увеличение СЛСКВ), а в качестве независимой переменной – генотип по полиморфному маркеру *CYP2D6*. При использовании в качестве зависимой переменной любого увеличения СЛСКВ или увеличения этого показателя ≥10% статистически значимого влияния носительства полиморфизма гена *CYP2D6* на терапевтический эффект пропранолола выявлено не было (табл. 5). В то же время при регрессионном анализе увеличения СЛСКВ ≥20% наблюдалось статистически значимое влияние носительства генотипа *CYP2D6* (1846G>A) на терапевтическое действие пропранолола (p=0,049).

Обсуждение

Результаты исследования продемонстрировали, что в российской популяции у носителей гомозиготного генотипа *CYP2D6 G/G1846* наблюдается более значимое увеличение СЛСКВ на фоне терапии пропранололом, чем у пациентов с гетерозиготным генотипом *G/A1846*. В ранее проведенном подобном исследовании F. Zhang и соавт. также выявили взаимосвязь между фармакокинетическими параметрами, эффективностью пропранолола и полиморфизмом гена *CYP2D6*. В исследовании приняли участие 30 пациентов с портальной гипертензией, которые принимали пропранолол в суточной дозе 120 мг в течение 7 дней. У всех больных измеряли градиент печеночного венозного давления до и на фоне лечения. Двадцать пациентов ответили на лечение пропранололом. В среднем градиент печеночного венозного давления снизился на 6,6±3,6 мм рт. ст. (диапазон от 3 до 19). При генотипировании по *CYP2D6*4* у 20 пациентов выявили гомозиготный генотип *C/C188*, у 10 – гетерозиготный генотип *C/T188*, у 8 – гомозиготный генотип *G/G4268* и у 22 – гетерозиготный генотип *G/C4268*. Многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что носительство полиморфного маркера *C188T* гена *CYP2D6* позволяло прогнозировать изменение градиента печеночного венозного давления в ответ на действие пропранолола (p= 0,033). Полученные данные свидетельствовали о том, что полиморфизм гена цитохрома *CYP2D6* влияет на гемодинамический эффект пропранолола в китайской популяции. Следует отметить, что в данном исследовании был использован другой полиморфный маркер гена *CYP2D6*, а также инвазивный метод оценки эффективности пропранолола. Тем не менее, как и в нашем исследовании более значимая положительная гемодинамика наблюдалась у носителей гомозиготного генотипа [15].

Д.А. Сычев и соавт. изучали зависимость эффективности и безопасности терапии галоперидолом от активности CYP2D6 у больных алкоголизмом. Галоперидол –

ТАБЛИЦА 4. Динамика показателей гемодинамики у пациентов с разными генотипами

Генотип	Ответили/ не ответили	СЛСКВ, см/с		ЧСС в минуту		САД, мм рт. ст.		ДАД, мм рт. ст.	
		Исходно	14 дней	Исходно	14 дней	Исходно	14 дней	Исходно	14 дней
G/G1846	32/15	11,09±4,46	12,94±4,44	85,94±15,57	75,91±9,11	127,34±18,9	114,26±10,7	77,98±11,45	71,81±7,90
G/A1846	9/4	13,30±5,10	14,90±4,93	94,46±14,79	76,23±4,69	114,62±9,89*	115,38±9,46	74,23±5,72	73,46±4,74

Примечание: *p<0,05 в сравнении с аналогичными показателем у носителей *G/G1846*

ТАБЛИЦА 5. Результаты регрессионного анализа оценки влияния носительства полиморфного маркера G1846A гена CYP2D6 на гемодинамический эффект пропранолола у пациентов с циррозом печени

	Значение	Стандартная ошибка	z	p
Любое увеличение СЛСКВ				
Точка пересечения прямой с осью координат (intercept)	0,810	0,600	1,349	0,177
*CYP2D6*4* (*1846G>A*)	-0,053	0,677	-0,078	0,937
Увеличение СЛСКВ≥10%				
Точка пересечения прямой с осью координат (intercept)	-0,154	0,556	-0,277	0,781
*CYP2D6*4* (*1846G>A*)	0,722	0,633	1,139	0,254
Увеличение СЛСКВ≥20%				
Точка пересечения прямой с осью координат (intercept)	-1,203	0,658	-1,828	0,067
*CYP2D6*4* (*1846G>A*)	1,417	0,720	1,966	0,049

genet4_Layout 1 29.11.20 17:28 Page 95

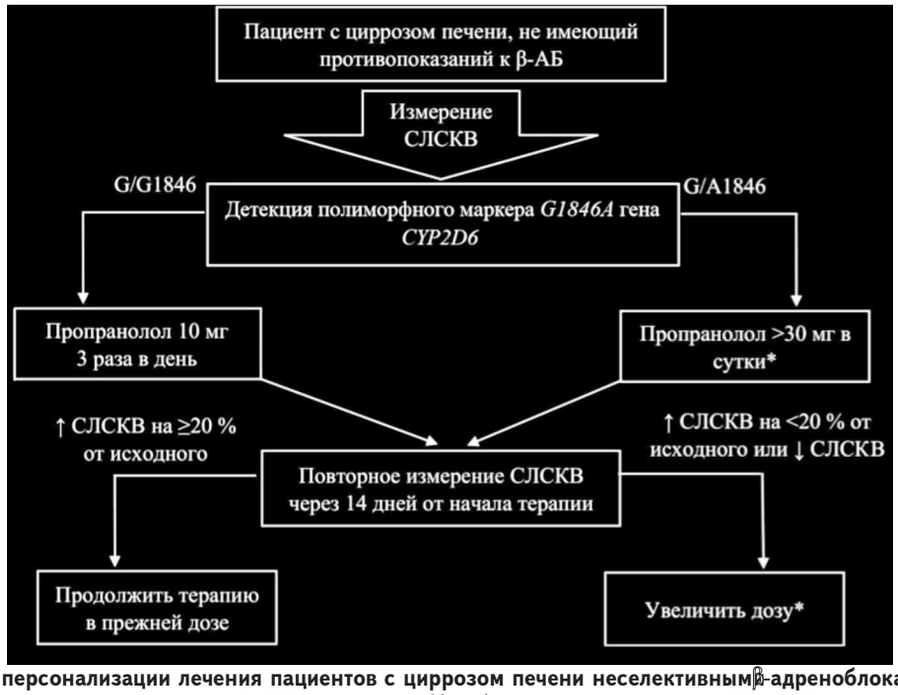

Рис. 3. Алгоритм персонализации лечения пациентов с циррозом печени неселективными β-адреноблокаторами.
*Пропранолол назначать в дозе, снижающей ЧСС в покое на 25% либо (при исходно низкой ЧСС) до 55 в минуту

антипсихотический препарат, метаболизм которого осуществляется за счет цитохрома CYP2D6. Активность CYP2D6 оценивали по отношению концентрации эндогенного пинолина и его метаболита (6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро- β-карболин) в моче. Было установлено, что высокая активность CYP2D6 снижает эффективность и повышает безопасность терапии галоперидолом у больных алкоголизмом [16]. Мы анализировали зависимость активности CYP2D6 от степени тяжести цирроза печени. Активность CYP2D6 оценивалась на основании метаболизма пинолина. Достоверной зависимости активности CYP2D6 от тяжести цирроза печени выявлено не было.

В нашем исследовании пол больных, степень активности цирроза печени и его класс по Чайлд-Пью не оказывали влияния на гемодинамический эффект пропранолола. В то же время он зависел от степени ВРПВ. Самой высокой частота ответа на лечение была у пациентов с ВРВП 3 степени.

Результаты проведенного исследования позволили разработать алгоритм персонализации лечения пациентов с циррозом печени неселективными β-адреноблокаторами. Мы предлагаем подбирать дозу пропранолола в зависимости от генотипа по полиморфному маркеру *G1846A* гена *CYP2D6* с учетом определения динамики СЛСКВ. Для этого необходимо проводить измерение этого показателя с помощью ультразвуковой допплерографии до начала лечения β-адреноблокаторами и через 14 дней на фоне терапии. Критерием положительного гемодинамического ответа на пропранолол следует считать увеличение СЛСКВ на ≥20%. Пациентам с гомозиготным генотипом *G/G1846* целесообразно начинать терапию пропранололом в дозе 10 мг 3 раза в день, а носителям гетерозиготного генотипа *G/A1846* назначать дозу выше 30 мг/сут. При наличии положительного гемодинамического эффекта по изменению СЛСКВ продолжить прием пропранолола в прежней дозе, в противном случае необходимо увеличивать дозу индивидуально, учитывая показатели центральной гемодинамики (рис. 1).

Соблюдение предложенного алгоритма персонализации лечения пациентов с циррозом печени неселективными β-адреноблокаторами может быть актуальным для профилактики развития кровотечения из ВРВП, как одного из наиболее грозных осложнений портальной гипертензии.

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-315-90062/19.

Конфликт интересов: нет.

1. Andreu V, Perello A, Moitinho E, et al. Total effective vascular compliance in patients with cirrhosis. Effects of propranolol. J Hepatol 2002;36(3):356-61.
2. Лапшин А.В., Павлов Ч.С. Желудочно-кишечные кровотечения у больных циррозом печени. Лечение циррозов печени: методические рекомендации (под ред. В.Т.Ивашкина). Москва, 2003, 40-8.
3. Огурцов П.П., Мазурчик Н.В. Курс клинической гепатологии: Учебное пособие. Москва: РУДН, 2008, с. 178 [Ogurtsov PP, Mazurchik NV. Clinical Hepatology Course: Textbook. Moscow: RUDN, 2008, 178 (In Russ.)].
4. Прибылов С.А. Коррекция дисфункции эндотелия и портальной гипертензии при циррозах печени бета-блокаторами и ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента. Вестник новых медицинских технологий 2007;10(1):1-7 [Pribulov SA. Correction of endothelial dysfunction and portal hypertension in liver cirrhosis with beta-blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors. Vestnik novich medicinskich technologii 2007;10(1):1-7 (In Russ.)].
5. Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О. и др. Протокол диагностики и лечения пациентов с вирусными гепатитами В и С. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2010;20(6):4-60 [Ushuk ND, Klimova EA, Znoiko OO et al. Protocol for the diagnosis and treatment of patients with viral hepatitis B and C. Rossiiskiy jurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii 2010;20(6):4-60. (In Russ).].
6. Гарбузенко Д.В. Экспериментальные методы изучения портальной гипер-

genet4_Layout 1 29.11.20 17:28 Page 96

тензии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2010;2:4-12 [[Garbuzenko DV. Experimental methods for studying portal hypertension. Rossiiskiy jurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii 2010;2:4-12 (In Russ.)].
7. D'Amico G. The role of vasoactive drugs in the treatment of oesophageal varices. Expert Opin Pharmacother 2004;2:349-60
8. Turnes J, Hernandez-Guerra M, Abraldes JG, et al. Influence of beta-2 adrenergic receptor gene polymorphism on the hemodynamic response to propranolol in patients with cirrhosis. Hepatology 2006;43(1):34-41.
9. Yu A, Idle JR, Herraiz T, et al. Screening for endogenous substrates reveals that CYP2D6 is a 5-methoxyindolethylamine O-demethylase. Pharmacogenetics 2003;13:307-19.
10. Jiang XL, Shen HW, Yu AM. Pinoline may be used as a probe for CYP2D6 activity. Drug Metab Dispos 2009;37(3):443-6.
11. Федосьина Е.А., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Принципы терапии портальной гипертензии у больных циррозом печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии 2012;22(5):46-55 [Fedosiena EA, Meavskaya MV, Ivashkin VT. Principles of therapy for portal hypertension in patients with liver cirrhosis. Rossiiskiy jurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii 2012;22(5):46-55 (In Russ.)].
12. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol 2018;69(2):406-60.
13. Митьков В.В. Допплерография в диагностике заболеваний печени, желчного пузыря, поджелудочной железы и их сосудов. М.: Издательский лом Видар-М, 2000, с. 41 [Mitkov VV. Doppler ultrasonography in the diagnosis of diseases of the liver, gallbladder, pancreas and their vessels. Moscow, Izdatelskii dom Vidar-M, 2000, 41 (In Russ.)].
14. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Практика, 1999, с. 467
15. Zhang F, Duan X, Zhang M, et al. Influence of CYP2D6 and β2-adrenergic receptor gene polymorphisms on the hemodynamic response to propranolol in Chinese Han patients with cirrhosis. J Gastroenterol Hepatol 2016;31:829-33.
16. Сычев Д.А., Застрожин М.С., Смирнов В.В. и др. Ассоциация активности изофермента CYP2D6 с профилем эффективности и безопасности галоперидола у пациентов, страдающих патологическим влечением к алкоголю. Вестник РГМУ 2015;4:36-9 [Sychev DA, Zastrozhin MS, Smirnov VV, et al. The correlation between CYP2D6 isoenzyme activity and haloperidol efficacy and safety profile in patients with alcohol addiction during the exacerbation of the addiction. Vestnik RGMU 2015;4: 36-9 (In Russ.)].

Impact of *CYP2D6* gene polymorphic marker *G1846A* carriage on the hemodynamic effect of propranolol in patients with liver cirrhosis

A.I. Parusov[1], I.D. Loranskaya[1], K.A. Akmalova[1], J.A. Sozaeva[1], O.L. Turkina[2], M.S. Zastrozhin[1], D.A. Sychev[1]

[1]Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia, [2]Bakhrushin Brothers City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Aim. To evaluate the impact of *CYP2D6* gene polymorphic marker *G1846A* carriage on the hemodynamic effect of propranolol in patients with liver cirrhosis.

Material and methods. In a prospective study, we recruited 60 patients with liver cirrhosis and portal hypertenstion who were treated with propranolol at a daily dose of 30 mg for 14 days. The portal vein linear blood flow velocity was measured by ultrasonography. Genotyping of *CYP2D6*4* was carried out by real-time polymerase chain reaction. The CYP2D6 activity was evaluated by the ratio of pinoline and its metabolite concentration in morning urine using high performance liquid chromatography with mass spectrometry.

Results. At day 14, the mean portal vein linear blood flow velocity increased in 41 patients from 10.4 ± 3.9 cm/s up to 14.7 ± 4.3 cm/s ($p<0.001$). Twenty nine patients showed an increase in portal vein linear blood flow velocity by ≥20% from the initial value ($p<0.001$). The regression analysis showed a statistically significant effect of the *CYP2D6* gene polymorphic marker *G1846A* carriage on the propranolol therapeutic effect ($p<0.05$). CYP2D6 activity did not depend on the severity of liver cirrhosis ($p>0,05$).

Conclusion. Our findings suggested an association between *CYP2D6* gene polymorphic marker *G1846A* carriage and the hemodynamic effect of propranolol in patients with liver cirrhosis in the Russian population. Changes in the portal vein linear blood flow velocity were more prominent in carriers of the homozygous genotype *CYP2D6 G/G1846* than in patients with the heterozygous genotype *G/A1846.*

Keywords. *Pharmacogenetics, liver cirrhosis, portal hypertension, CYP2D6, propranolol.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: A.I. Parusov. Medical Academy of Continuous Professional Education, 125993, Moscow, st. Barrikadnaya, 2/1, 1. andre_webster@mail.ru.

To cite: Parusov AI, Loranskaya ID, Akmalova KA, et al. Impact of *CYP2D6* gene polymorphic marker *G1846A* carriage on the hemodynamic effect of propranolol in patients with liver cirrhosis. Klini ches kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(4):91-6 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2020-4-91-96.