КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ

2021, том 30, номер 1. Издается 4 раза в год с 1992 г. Индекс 71305

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

С.В. МОИСЕЕВ *профессор*

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

И.И. ДЕДОВ *профессор, акад. РАН, 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*

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 **COVID-19 как системное заболевание**

В.Н. Хирманов

16 **Прямые оральные антикоагулянты в профилактике инсульта и других сердечно-сосудистых исходов у пациентов в возрасте 80 лет и старше с фибрилляцией предсердий**

С.В. Моисеев

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

24 **Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания**

Е.Л. Насонов

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

30 **Частота, факторы риска и прогностическое значение острого повреждения почек у госпитализированных больных с COVID-19: ретроспективное когортное исследование**

Н.В. Чеботарева, С.А. Бернс, А.Л. Мясников, Т.В. Андросова, А.С. Бернс, Б.Б. Лобзов, М.В. Лебедева, М.Ю. Бровко, С.В. Моисеев

36 **Клинико-экономическое обоснование скрининга на болезнь Фабри у детей групп риска**

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

45 **Клинические ассоциации бессимптомного легочного застоя у пациентов с первичным острым инфарктом миокарда, перенесших чрескожное коронарное вмешательство**

А.Ф. Сафарова, Ж.Д. Кобалава, С.В. Мамедов, Т.М. Тимофеева, Ф.Э. Кабельо, И.А. Мерай, Л.А. Бабаева, М.А. Тетерина

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

51 **Ингибиторы янус-киназ: фармакологические свойства и сравнительные клиническая эффективность и безопасность**

П.И. Новиков, Т.П. Шевцова, Е.М. Щеголева, С.В. Моисеев

61 **Клинико-фармакологическое обоснование тройной терапии двумя длительно действующими бронходилататорами и ингаляционным глюкокортикостероидом у пациентов с ХОБЛ**

О.Н. Титова, С.В. Моисеев

ЛЕКЦИЯ

70 **Распространенность и прогностическое значение поражения печени при хронической сердечной недостаточности**

О.С. Аришева, И.В. Гармаш, Б.К. Сарлыков

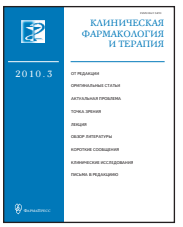
75 **Преимущество комбинированной терапии нестероидным противовоспалительным препаратом и миорелаксантом при боли в спине**

Е.С. Филатова

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

80 **Цистиноз: патогенез, клинические проявления и лечение**

Н.В. Чеботарева, А.Н. Цыгин, Н.М. Буланов, Е.А. Тао, С.В. Рощупкина, Е.Ю. Андреева, О.Н. Науменко, В.В. Мальцева, С.В. Моисеев



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

CLINICAL PHARMACOLOGY AND THERAPY

2021, VOL. 30, ISSUE 1

PERSPECTIVE

5 **COVID-19 as a systemic disease**

V.N. Khirmanov

16 **Direct oral anticoagulants for prevention of stroke and other cardiovascular outcomes in patients aged 80 years or older with atrial fibrillation**

S. Moiseev

POINT OF VIEW

24 **COVID-19 and immune-mediated inflammatory rheumatic diseases**

E.L. Nasonov

ORIGINAL ARTICLES

30 **Prevalence, risk factors and prognostic significance of acute renal injury in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study**

N.V. Chebotareva, S.A. Berns, A.L. Myasnikov, T.V. Androsova, A.S. Berns, B.B. Lobzov, M.V. Lebedeva, M.Yu. Brovko, S.V. Moiseev

36 **Clinical and economic impact of screening for Fabry disease in children from high risk groups**

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

45 **Clinical associations of subclinical pulmonary congestion in patients with primary acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention**

A.F. Safarova, Zh.D. Kobalava, S.V. Mamedov, T.M. Timofeeva, F.E. Cabello, I.A. Meray, L.A. Babaeva, M.A. Teterina

REVIEW

51 **JAK-inhibitors: pharmacological properties and comparative clinical efficacy and safety**

P. Novikov, T. Shevtsova, E. Shchegoleva, S. Moiseev

61 **Clinical and pharmacological justification of triple therapy with two long-acting bronchodilators and inhaled corticosteroid in patients with COPD**

O.N. Titova, S.V. Moiseev

LECTURES

70 **The prevalence and prognostic significance of liver disease in chronic heart failure**

O. Arisheva, I. Garmash, B. Sarlykov

75 **Advantages of combination treatment with non-steroid antiinflammatory drug and myorelaxant for low back pain**

E.S. Filatova

CLINICAL CASE DISCUSSION

80 **Cystinosis: pathogenesis, clinical features and treatment**

N.V. Chebotareva, A.N. Tsygin, N.M. Bulanov, E.A. Tao, S.V. Roshupkina, E.Yu. Andreeva, O.N. Naumenko, V.V. Maltseva, S.V. Moiseev

e-mail: avt420034@yahoo.com

www.clinpharm-journal.ru

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

COVID-19 как системное заболевание

В.Н. Хирманов

Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург

Для корреспонденции: В.Н. Хирманов. 197345 Санкт-Петербург, ул. Оптиков, д. 54. vkhirmanov@mail.ru

COVID-19, как правило, проявляется симптомами поражения органов дыхания, однако было бы ошибочным упрощением считать его локальным респираторным заболеванием. Даже при нетяжелой форме COVID-19 рано и часто повреждается нервная система, нередко инфицирован кишечник. Вместе с тем, опасность диссеминации инфекционного процесса и развития тяжелого системного заболевания связана главным образом с поражением легких. Присоединение к бронхопневмонии-альвеолиту инфекционного тромботического микроваскулита (эндотелиита) не только образует субстрат дыхательной недостаточности, но и создает опасность выхода вирусов в кровоток. Развивается вирусный сепсис, а воспалительный тромбоз повреждает новые участки сосудистого русла. В связи с этим или в результате непосредственной вирусной инвазии в патологический процесс могут вовлекаться многие ткани и органы. В настоящем обзоре рассматриваются молекулярные, клеточные и клинические проявления и осложнения нового коронавирусного заболевания.

Ключевые слова. *COVID-19, легкие, внелегочные, системные, сепсис, тромбоз, эндотелиит.*

Для цитирования: Хирманов В.Н. COVID-19 как системное заболевание. Клин фармакол тер 2021;30(1):5-15. [Khirmanov VN. COVID-19 as a systemic disease. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021; 30(1):5-15 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2021-1-5-15.

До недавнего времени коронавирусы казались безобидными возбудителями незначительных вспышек ничем не примечательных и легко протекающих острых респираторных (или кишечных) заболеваний. В то же время в природных резервуарах – в организме экзотических азиатских животных обитало множество похожих микроорганизмов. Жизнь быстро изменяется. С одной стороны, в процессе непрерывной регенерации у вирусов меняются генетические свойства, что позволяет им лучше приспосабливаться к условиям обитания и находить новых хозяев. С другой стороны, люди все чаще беспечно приближаются к микробиологическим опасностям и могут не только заражаться, но и стремительно распространять инфекции, обладая возможностями быстрого перемещения на большие расстояния.

В 2003 г. впервые была отмечена крупная вспышка тяжелого острого респираторного коронавирусного заболевания (Severe Acute Respiratory Syndrome – SARS), возникшая в Китае. В 2012 г. мир вновь содрогнулся, когда на Ближнем Востоке разразилась еще более опасная коронавирусная болезнь с поражением органов дыхания – Middle East Respiratory Syndrome (MERS). Заболевания в обоих случаях распространились за пределы первичных очагов заражения. Обе эпидемии характеризовались высокой вероятностью тяжелого течения болезни и смерти (их частота составила, соответственно, около 10% и 35%) и унесли 774 и 858 человеческих жизней (данные ВОЗ) [1,2].

Наконец, в декабре 2019 г. в Китае началась эпидемия нового инфекционного заболевания, которая быстро приобрела беспрецедентный, планетарный масштаб. Пандемию вызвал очередной представитель семейства коронавирусов – SARS-CoV-2. Заболевание получило официальное название COVID-19 (сокращение от COronaVIrus Disease 2019).

Следует отметить значительное совпадение (на 85%) геномов SARS-CoV и SARS-CoV-2 [3-5] и почти полное геномное сходство возбудителя новой болезни с вирусами, в природе обитающими в летучих мышах (Китай) [3] и ящерицах (Малайзия) [6]. В начале декабря 2020 г. в мире вирусом SARS-CoV-2 заразились более 70 млн человек, а умерли около 1,5 млн. При уровне смертности, меньшем, чем при SARS и, тем более, MERS, новое заболевание уже вызвало в тысячи раз больше смертей, чем две предыдущие эпидемии коронавирусных инфекций (SARS и MERS). Это связано прежде всего с высокой контагиозностью

нового возбудителя. Один заболевший в начале эпидемии заражал до 3-4 здоровых людей [7-8]. Противоэпидемические меры позволяют ограничить опасность инфицирования.

Анализ течения болезни в крупных когортах пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 [9], показывает, что в большинстве случаев (около 80%) заболевание протекает в бессимптомной, малосимптомной (легкой) или средне-тяжелой тяжелой форме острого катарального заболевания верхних дыхательных путей. Примерно у 15% пациентов наблюдается тяжелое течение заболевания, которое сопровождается поражением легких (пневмонией) с дыхательной недостаточностью, но чаще заканчивается выздоровлением. Наконец, приблизительно в 5% случаев прогрессирование заболевания достигает критической глубины из-за поражения не только легких, но и других органов с развитием их функциональной недостаточности и крайне высоким риском смерти (около 50%) [10].

Нетяжелые формы COVID-19 заканчиваются в течение двух недель самопроизвольным выздоровлением и обычно приводят к формированию иммунной устойчивости к повторному заражению. В клиническом течении наиболее тяжелых и опасных случаев заболевания можно наблюдать следующую последовательность событий. От момента заражения до появления симптомов проходит несколько дней. В клинику в условиях эпидемии больные обычно поступают лишь к концу следующей недели в связи с уже значительно выраженными проявлениями болезни, наиболее соответствующей тяжелой пневмонии [11]. В дальнейшем зачастую прогрессирует дыхательная и может возникать полиорганная недостаточность, требующая перевода больных в отделения интенсивной терапии, где в среднем на протяжении недели продолжается борьба за их жизнь [12]. Если наступает смерть, то чаще – к концу третьей недели [13]. Выписка из стационара становится возможной обычно лишь на 4-й неделе от момента поступления. Однако после этого на протяжении недель и даже месяцев возможны и персистирование инфекции, и развитие осложнений [14-16].

Какие свойства вируса и механизмы его взаимодействия с организмом человека обеспечивают заражение, а затем поддерживают процессы развития столь опасного заболевания? Вирус SARS-CoV-2 устроен предельно лаконично и рационально: в сущности, это геном, запакованный в мембраны. На внешней мембране надстроены лучи (spikes), состоящие из S-(spike)-протеина. Благодаря лучам микроорганизм напоминает корону (отсюда возникло его название). Однако спайки нужны вирусу не для украшения, а для инвазии: S-протеин служит чудовищным биотараном для избирательного и целенаправленного внедрения в клетки жертвы.

Специфическим рецептором SARS-CoV-2, обеспечивающим развитие болезни у человека, служит трансмембранный ангиотензинпревращающий фермент второго типа (АПФ2). Этот рецептор-фермент связан с клеточной мембраной и скудно представлен в кровотоке в растворимой форме. АПФ2 является карбоксипептидазой, как и другой ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), который уже давно и хорошо известен. АПФ и АПФ2 отличаются и в структурном, и в функциональном отношении, и в тропности к лекарственным препаратам, но, главное, они занимают ключевые позиции в разнонаправленных каскадах регуляции жизнедеятельности, представленных в самых разных тканях и органах [17].

Внедрение вируса в клетку происходит “в два счета”. Во-первых, на поверхности клетки будущего хозяина фрагмент S-протеина вируса прочно связывается с АПФ2 [5,18]. Во-вторых, благодаря воздействию кофермента – трансмембранной протеиназы TMPRSS2 – этот связанный фрагмент отщепляется, а вирус вместе с оставшейся частью S-протеина обычно вселяется в клетку хозяина, чтобы использовать ее для собственной репликации [19]. После этого очередное поколение вирусов готово к инфицированию новых клеток.

Уникальная структура S-белка SARS-CoV-2 обеспечивает ему аффинность к рецептору АПФ2, которая в 10-20 раз превышает таковую у SARS-CoV [20]. В то же время вероятность заражения людей SARS-CoV-2 зависит и от генетически обусловленного состояния (экспрессии) АПФ2. Экспрессия рецептора неодинакова в разных тканях. Кроме того, она зависит от возраста, пола и расы [21-23]. Мужчины (мальчики в том числе) заболевают значительно чаще, чем женщины [24], что может быть связано как с расположением гена АПФ2 в Х-хромосоме, так и с активирующим влиянием андрогенов на экспрессию АПФ2 [25,26].

Хронические заболевания легких и сердца, сахарный диабет, опухоли сопровождаются усилением экспрессии АПФ2, что приводит к увеличению риска заболевания и смерти от COVID-19 [24,27,28]. Аналогичный эффект могут давать и некоторые лекарства, в частности нестероидные противовоспалительные препараты [29].

Для первичного заражения организма необходимо присутствие рецепторов, чувствительных к возбудителю, в ткани, расположенной на границе с окружающей средой. Эпителий носо- и ротоглотки открыт для встречи с воздушно-капельной инфекцией и обычно поражается в первую очередь, чему способствует довольно сильная экспрессия АПФ2 [30]. SARS-CoV-2 может проникать внутрь организма человека и через наружные выстилки глаз (роговица и конъюнктива) [31], а также через отростки нервов, представленных в носо- и ротоглотке, гортани и трахее, так как в них также имеются рецепторы (АПФ2). Наконец, при попадании в рот извне и при заглатывании больным инфицированной слюны или мокроты вирусы могут достигать тонкого кишечника, где сильно экспрессированные рецепторы способны поддержать заражение.

При любом указанном первичном доступе, как предполагается, возможно вторичное заражение. Типичный сценарий экспансии этого заболевания связан прежде всего с респираторным трактом (на всем протяжении которого представлены клеточные рецепторы вируса с

максимумом экспрессии в трахее). Инфекционный процесс из рото- и носоглотки может продвигаться по слизистой оболочке в дистальном направлении вплоть до терминальных бронхиол и альвеол. Вместе с тем продолжается вирусная контаминация вдыхаемого в легкие воздуха [31]. В результате, несмотря на слабую экспрессию АПФ2 в альвеолярном эпителии, непрерывному заражению подвергается значительный объем дыхательной паренхимы обоих легких. В подавляющем большинстве случаев (более 90%) пневмония сочетается с трахеобронхитом, т.е. является бронхопневмонией. Раньше и в большей степени страдают пневмоциты 2-го типа, ответственные за выработку сурфактанта и регенерацию пневмоцитов 1-го типа, обеспечивающих газообмен.

Инфицирование пневмоцитов 2-го типа сопровождается быстрой транскриптомной перестройкой, непосредственно приводящей к доминированию воспалительного внутриклеточного сигнального пути NF-κB, вызывающего экспрессию цитокинов, хемокинов и молекул адгезии, утрату экспрессии сурфактанта, повреждение и гибель этих клеток [32]. В ткани легкого развивается диффузный пневмонический процесс, сопровождающийся некрозами и реактивной атипией эпителия, инфильтрацией воспалительными клетками альвеол и интерстиция, выраженной фибринозно-муцинозной экссудацией в альвеолах и их спадением, интерстициальным отеком, формированием фиброза и гиалиновых перегородок в межальвеолярных пространствах. Такой тип поражения более всего соответствует синдрому повреждения альвеол (альвеолиту) и является типичным морфологическим субстратом острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Этому патологическому состоянию вполне соответствует и картина изменений, видимая при компьютерной томографии легких – двухсторонние, диффузно расположенные и местами сливающиеся затенения (“матовые стекла”), а также прогрессирующая (острая) дыхательная недостаточность.

Однако ОРДС при данном заболевании имеет атипичные черты. Это осложнение, как правило, развивается более чем через неделю после начала заболевания и уже поэтому не соответствует общепринятому Берлинскому определению этого синдрома, в соответствии с которым он развивается не позже 7-го дня [33]. Другими особенностями являются резистентность к респираторной терапии (ИВЛ) и аномально слабая растяжимость ткани легких [34-37].

Атипичность ОРДС при данном заболевании связана с закономерным присоединением к трахеобронхиту и альвеолиту воспалительно-тромботического поражения микрососудов легких. Возникновение в них третьего тяжелого патологического процесса (в научных публикациях его стали обозначать сокращением MicroCLOTS – microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome) [38] связано с тем, что эпителий, пораженный SARS-CoV-2, в альвеолах отделен от эндотелия лишь базальной мембраной, которая в условиях деструктивного воспаления рано или поздно не справляется с барьерной функцией. Тогда в инфекционный процесс посредством представленных в эндотелиоцитах рецепторов (АПФ2) вовлекаются альвеолярные капилляры. Разрушив и их, вирусы прорываются в системный кровоток. Наступает перелом в течении заболевания, означающий генерализацию инфекции.

Заметить это удалось не сразу, ведь даже тщательные макро- и микроскопические исследования не позволяют увидеть при аутопсии органов и тканей умерших от COVID-19 многие специфические проявления вирусных поражений. Они постепенно открываются при целенаправленном применении специальных методов (электронномикроскопических, иммуногистохимических, молекулярно-генетических) [39].

В середине апреля (то есть на 4-м месяце пандемии и активного изучения болезни) в журнале Lancet были выдвинуты две концепции, важные для понимания существа тяжелой формы COVID-19 и внутренне связанные между собой. С одной стороны, Z. Varga и соавт. [40] впервые продемонстрировали существование при этом заболевании эндотелиита легочной и внелегочной локализации, а также присутствие в воспалительном субстрате лимфоцитов и вирусов. С другой стороны, H. Li и соавт. [41] высказали гипотезу о том, что тяжелая форма COVID-19 представляет собой вирусный сепсис и в значительной мере обосновали эту концепцию наблюдениями за клиническими проявлениями, течением и исходами заболевания. Ими было отмечено, что в тот момент не было фактов, свидетельствовавших о “широкой диссеминации вирусов”. Первые данные в поддержку этой концепции были предъявлены синхронно демонстрацией диссеминированного вирусного эндотелиита. В дальнейшем с помощью специальных морфологических методов было получено много дополнительных подтверждений вирусного эндотелиита, развившегося в самых разных органах и тканях [42,43].

Кроме того, был установлен факт циркуляции вирусов SARS-CoV-2 в кровотоке [44-48]. Вероятность выявления этого феномена – вирусемии, а точнее SARS-CoV-2-РНК-емии, зависит от тяжести и стадии инфекции [46,48], но также и от точности метода. Для такой диагностики подходит не столько классический метод ПЦР (RT-PCR), сколько его усовершенствованная разновидность – droplet digital PCR (ddPCR) – высокочувствительный метод количественной диагностики [47].

Совокупность накопленных данных позволяет считать, что инфицирование эндотелия легочных капилляров является предпосылкой для прорыва вирусов в кровоток и диссеминация инфекции. Свидетельствовать об этом может появление внелегочных поражений, РНК-емии, клинико-функциональных признаков сепсиса, современные критерии которого зафиксированы в третьем согласованном международном определении (Sepsis-3) [49].

Васкулит сопровождается массивным выходом в

кровь из поврежденных органелл инфицированных эндотелиальных клеток (телец Вайбеля-Палладе) мощных факторов свертывания – VIII и VWF (Виллебранда) [50-52]. Кроме того, вирусы SARS-CoV-2 посредством рецепторов (АПФ2) [(53] или альтернативным путем [54] инфицируют тромбоциты, существенно нарушая их генетическую программу. Это выражается в морфологических и функциональных нарушениях тромбоцитов, в частности, в увеличенной экспрессии факторов адгезии (Р-селектина), усиленной генерации тромбоксана А2, повышенной готовности тромбоцитов к адгезии и агрегации с переходом на фибриноген и коллаген, значительном увеличении числа циркулирующих в крови тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов и постепенном снижении числа тромбоцитов несмотря на значительное увеличение выработки тромбопоэтина [52-54].

Тромботический микроваскулит (microCLOTS) – это самая типичная патоморфологическая форма, а легкие – наиболее частая локализация среди многообразных сосудистых поражений, вызванных COVID-19. Тромботический микроваскулит имеет диффузный и зачастую прогрессирующий характер, отягощает прогноз, выявляясь к моменту смерти почти в 100% случаев [55]. Васкулит характерен и для других острых респираторных вирусных инфекций. Но в отличие от них, в частности, от гриппа (H1N1), при COVID-19 вирусы присутствуют внутри эндотелиоцитов, приводят к деструкции их мембран, массивному окклюзирующему тромбозу альвеолярных микрососудов, почти на порядок превышающему таковой при гриппе, активному непроникающему неоваскулогенезу [56].

С внешней стороны микрососуды образованы перицитами. Эти мезенхимальные клетки, ответственные, как предполагается, за регуляцию тонуса, проницаемости (включая газообмен) и регенерацию сосудов [57], располагают сильно экспрессированными рецепторами вируса – АПФ2 [58]. Они могут инфицироваться и в результате этого погибать [59].

При COVID-19, особенно у обездвиженных пациентов с тяжелой формой этого заболевания, находящихся на ИВЛ в отделениях интенсивной терапии, чрезвычайно часто развиваются тромбозы глубоких вен нижних конечностей, причем в подобных ситуациях не только профилактические, но даже лечебные режимы антикоагулянтной терапии оказываются малоэффективными, почти неотвратимо возникают тромбоэмболии легочной артерии [60]. Мета-анализ 20 опубликованных исследований более чем у 1988 пациентов с COVID-19, как выживших, так и умерших, показал, что частота распознанных венозных тромбоэмболических осложнений в среднем составляет 31%, тромбоза глубоких вен – 20%, а тромбоэмболии легочных артерий – 19% [61]. При аутопсии же тромбоз глубоких вен выявляют в 40-60% случаев, а тромбоэмболии легочных артерий оказываются непосредственной причиной смерти у каждого третьего-пятого больного COVID-19 [62].

Артериальные тромбозы встречаются при COVID-19 тоже весьма часто, хотя, может быть, реже, чем венозные тромбоэмболии. Сейчас, в разгаре пандемии, трудно избежать неопределенности в суждениях по этому и многим другим вопросам, где требуются надежные статистические данные. Это обусловлено множеством ситуационных факторов: разнобой выборок и критериев оценок, нестабильность во всем – в базисных представлениях о происходящем, в заболеваемости, обращаемости за помощью, диагностике и лечении, в возможностях оказания такой помощи, в смертности, в состоянии экономики, психологического климата и т.д. Пандемия как социальное потрясение стало мощнейшим фактором, оказывающим влияние на структуру неинфекционной заболеваемости и смертности, подобно тому, как войны, стихийные бедствия влияют на эти процессы. В частности, на гребне роста заболеваемости COVID-19 во многих странах мира отмечены значительное снижение числа обращений за медицинской помощью по поводу инфаркта миокарда, инсульта, других сердечно-сосудистых осложнений и в то же время увеличение числа случаев смерти вне клиник, а среди тех, кто все же обратился за медицинской помощью, – доли больных с наиболее тяжелыми формами заболеваний [63-67]. Изменились логистические схемы госпитализации этих больных в связи с перепрофилированием клиник. Эти и многие другие обстоятельства могут влиять на выводы авторов о частоте артериальных тромбозов и их соотношении с венозными закупорками.

Судя по систематизированному анализу, в который были включены многие исследования, выполненные в разных странах мира (совокупно 537 наблюдений), частота артериальных тромбозов у больных COVID-19, госпитализированных в отделения интенсивной терапии, составляет 4,4%. Эти поражения локализовались в большинстве случаев в артериях нижних конечностей (39%) и в мозговых артериях (24%), реже в магистральных артериях (аорте, общей подвздошной, общей сонной артериях и в плечеголовном стволе – в 19%), в коронарных артериях (9%), верхней брыжеечной артерии (8%). Несколько артерий одновременно были тромбированы почти у каждого пятого больного [68].

В то же время, по данным крупной больничной сети в Нью-Йорке (3334 последовательных госпитализаций по поводу COVID-19), один или несколько тромботических эпизодов были отмечены у 16% больных, причем преобладали артериальные тромбозы – у 11,1% больных (у 1,6% – ишемический инсульт, у 8,9% – инфаркт миокарда, у 1,1% – иные артериальные эмболии), а венозные тромбозы наблюдались у 6,2% больных, в том числе тромбомэболия легочной артерии у 3,2% и тромбоз глубоких вен у 3,9% [69].

В основном артериальные тромбозы наблюдались у пациентов пожилого возраста с вероятными или явными преморбидными поражениями сосудов. Однако обращают на себя внимание многочисленные отдельные случаи [70-73] и серии наблюдений [74-76] больных COVID-19 молодого возраста без типичных факторов риска атеротромбоза, но с новым коронаровирусным заболеванием. В разгар пандемии весной 2020 г. отмече-

но 7-кратное увеличение числа госпитализаций в клиники Нью-Йорка больных в возрасте моложе 50 лет с инсультом по сравнению с тем же периодом предыдущего года [74].

Среди разнообразных патологических состояний, связанных с COVID-19, обращает на себя внимание поражение миокарда, сопровождающееся выходом в кровь тропонина из поврежденных или некротизированных кардиомиоцитов. Вероятность выявления таких повреждений зависит от чувствительности тест-систем, критериев оценки и, особенно, от клинических обстоятельств (тяжести, стадии инфекционного заболевания, сопутствующих заболеваний). Частота повреждений миокарда достигает у госпитализированных больных 38% [77], а в среднем составляет 20%, судя по данным крупного мета-анализа (26 исследований в целом примерно у 12000 пациентов) [78]. Повреждение миокарда у больных с тяжелым течением COVID-19, в том числе находящихся в отделениях интенсивной терапии, наблюдается в 13 раз чаще, чем у пациентов с нетяжелой формой заболевания [79]. Риск смерти у больных с повреждениями миокарда увеличивается примерно в 4 раза и более [80].

Причины повреждений миокарда разнообразны. В части случаев (не вполне определенной, но скорей всего не доминирующей) это коронарогенные некрозы, т.е. острые проявления ишемической болезни сердца, выступающей в качестве пре- и коморбидного состояния. У пациентов, госпитализированных в отделения интенсивной терапии, возникают вторичные (сопутствующие) повреждения, связанные со стрессом, цитокиновым штормом, гипоксией, аритмиями, сепсисом, токсическим действием лекарств и т.д., т.е. с факторами, сопутствующими тяжело протекающему инфекционному заболеванию. Обращают на себя внимание многочисленные описания при COVID-19 отдельных случаев стрессорной кардиомиопатии (тако-тсубо), которая в обычных обстоятельствах встречается очень редко. В когортном ретроспективном исследовании выявлен более чем 4-кратный прирост ее частоты [81]. Признаки такого “ковид-тсубо” в крупном международном проспективном исследовании при эхокариографии отмечены у 2% пациентов с COVID-19 [82], т.е. весьма часто, при том, что любые эхокардиографические изменения были выявлены в 55% случаев [83].

Принципиально важно обратить внимание на возможность повреждений сердца, непосредственно связанных с проникновением вируса в его ткани. Проблема инфекционных поражений сердца, не только кардита (мио-, эндо- и перикардита), но и васкулита – одна из самых актуальных и загадочных в современной кардиологии. Тем более сложно сейчас охарактеризовать эти патологические процессы в ситуации с новой вирусной инфекцией. Однако это необходимо уже потому, что немало больных умирают от фульминантного миокардита, внутрисердечного тромбоэндокардита или, наоборот, тампонады сердца.

Для понимания возможных путей проникновения вирусов в миокард и механизмов поражения его цитоструктур полезно заглянуть в недавно созданный атлас распределения рецепторов коронавируса в разнообразных клетках, представленных в сердце [84]. Эти рецепторы имеются в кардиомиоцитах, но экспрессированы в них слабо (как, впрочем, и в пневмоцитах, тем не менее подверженных инфицированию). Экспрессия АПФ2 сильнее выражена в макрофагах и максимально в перицитах, выстилающих микрососуды снаружи, но связанных со многими другими клетками, прежде всего с эндотелиоцитами. Эти клетки микрососудов и иммуноциты, по-видимому, и опосредуют инфицирование SARS-CoV-2 и играют ведущую роль в развитии миокардита [85].

Что касается фактического присутствия возбудителя (SARS-CoV-2), то в форме РНК вирус закономерно выявляется в ткани сердца в значительной части аутопсий, хотя и необязательно в сочетании с признаками миокардита [85-87]. Прижизненно вирус обнаруживают как в биоптатах эндомиокарда (на фоне явного миокардита) с помощью электронной микроскопии [88] или ПЦР, так и в перикардиальном выпоте (ПЦР) при явном перикардите [89], причем пока это уникальные наблюдения. При стандартных морфологических исследованиях отмечаются лимфоцитарно-макрофагальная и иногда эозинофильная инфильтрация, некрозы, выраженная интерстициальная отечность миокарда, проявления васкулита (эндотелиита), сопутствующего экссудативного (лимфоцитарного) перикардита [90-92]. Перикардит встречается нередко, признаки тампонады перикарда отмечены в одном из эхокардиографических исследований в 20% случаев [92]. Васкулиты (эндотелииты, периваскулиты, тромбоваскулиты) хотя и упоминаются при описании кардита у пациентов, перенесших COVID-19, не стали пока предметом глубоких исследований [90,93-95]. Впрочем, пока это можно отнести и ко многим другим аспектам обсуждаемой проблемы.

Клинические признаки миокардита довольно сложно различить в картине тяжело протекающего COVID-19, а эффективный инструментарий специфической диагностики миокардита (магнитно-резонансная томография сердца, биопсия миокарда) в красной зоне инфекционного госпиталя, как правило, недоступен. Поэтому неудивительно, что во многих случаях миокардит не распознается [90,96-98]. В то же время, судя по данным крупного когортного проспективного исследования [99], у пациентов, переживших острую стадию инфекционного процесса и выписанных из стационара, при выполнении магнитно-резонансной томографии спустя примерно 2 месяца после установления диагноза COVID-19 в 60% случаев определялись признаки воспалительного поражения миокарда. Высокочувствительным методом небольшую тропонинемию обнаруживали у 71% пациентов, причем в 5% случаев она была выраженной. Кроме того, у пациентов по сравнению с контролем была снижена фракция выброса левого желудочка и увеличены его размеры и масса. При эндо-

миокардиальной биопсии, выполненной у трех наиболее тяжелых пациентов из этой когорты, во всех случаях был подтвержден текущий лимфоцитарный миокардит. Важно подчеркнуть, что не только это, но и несколько других исследований показывают возможность выявления признаков кардита и присутствия вирусной РНК в миокарде после кажущегося выздоровления от COVID-19 [96,97], если это заболевание было легким, протекало латентно и не было подтверждено ПЦР-анализом мазков из слизистой оболочки носоглотки [97,100]

Что касается эндокардита, то имеются лишь единичные описания бактериальных форм этой патологии, сопутствующей или осложняющей COVID-19 [101-103]. Причем отмечается запоздалое распознавание, трудности дифференциальной диагностики и заметное снижение выявляемости бактериального эндокардита в реальных условиях пандемии [104-105]. Эндокардит – лифоцитарный и тромботический (марантический) – несмотря на редкость прижизненного выявления [90,106] скорее можно считать закономерным и частым осложнением, они отмечены в 11% вскрытий [107].

Для COVID-19 характерны нарушения в гемопоэзе, морфологическом составе и функциональном состоянии клеток крови. При стандартном анализе периферической крови наиболее частым отклонением от нормы является лимфопения, которая чаще встречается у тяжелых больных с неблагоприятным прогнозом жизни [108], как правило, в сочетании с нарастающей тромбоцитопенией (о которой упоминалось при рассмотрении проблемы тромбозов), а иногда с нейтрофильным лейкоцитозом или нейтропенией. При типировании клеток у больных с таким течением заболевания “аварийные” нарушения миелопоэза, сопровождающиеся выходом в циркулирующую кровь атипичных, незрелых и аномально функционирующих моноцитов и нейтрофилов, выявляют часто [109].

Поломки в кроветворении могут быть грубыми, например, проявляться в форме гемофагоцитарного синдрома (лимфогистиоцитоза) [110-111], характеризующегося гиперпродукцией гистиоцитов и цитотоксических Т-лимфоцитов, цитопениями, повреждениями тканей, лихорадкой, другими тяжелыми воспалительными явлениями и неблагоприятным прогнозом [112]. В целом это весьма редкое патологическое состояние, особенно у взрослых людей. Клинические проявления гемофагоцитарного синдрома трудно различить в картине тяжело протекающего основного заболевания, поэтому о его частоте при COVID-19 судить трудно. Однако складывается впечатление, что сосуществование синдрома и COVID-19, описанное не только в отдельных случаях, но и в сериях наблюдений, является не случайным явлением, а патогенетически обусловленной закономерностью [110,113-115].

Вопрос о причинах и механизмах развития цитотоксических повреждений, дисплазий, да и “банальных” цитопений крови имеет принципиальное значение для рассмотрения COVID-19 как системного инфекционного заболевания. Ответ на этот вопрос в публикациях, как правило, сводится к обсуждению феномена “цитокинового шторма”.

В клинической картине тяжело протекающего COVID-19 обычно резко выражены симптомы инфекционного воспаления – лихорадка, ознобы, проявления интоксикации. Еще на самом раннем этапе изучения заболевания было замечено, что этим симптомам и тяжести состояния больных соответствует высокое содержание в крови и в пораженных тканях воспалительных цитокинов (интерлейкинов 1β, 2, 6, 7, 10, фактора некроза опухоли-α, гранулоцитного колоний-стимулирующего фактора, моноцитарного хемоатрактантного протеина 1, макрофагального воспалительного протеина 1-α и т.д.), причем некоторые из них, в частности, интерлейкин 6, имеют неблагоприятное прогностическое значение [116-118]. Это послужило предпосылкой для применения иммуносупрессивных и антицитокиновых препаратов, включая глюкокортикостероиды. Возникла тенденция придавать ранее известному феномену с образным названием “цитокиновый шторм” значение чуть ли не основополагающей концепции патогенеза COVID-19. Однако феномен неспецифичен и встречается при разных заболеваниях, а концепция, охватывающая как первичные (вызванные вирусом) повреждения, так и последующие каскадные реакции на них со стороны поврежденных клеток иммунной и ряда других регуляторных систем организма, представляется слишком аморфной.

Препятствием к изучению гематоцитотоксических воздействий вируса SARS-CoV-2 было то обстоятельство, что в клетках периферической крови, как правило, не обнаруживаются вирус или его РНК, тем более репликация вирусов, да и экспрессия рецепторов к нему в целом слишком слабая. Тем временем стали появляться любопытные альтернативные факты. В эксперименте с клеточной культурой Т-лимфоцитов было показано, что эти перевиваемые клети подвержены эффективному инфицированию SARS-CoV-2 (в отличие от SARS-CoV), хотя и без последующей репликации вирусов внутри них [119]. Был выявлен и цитотоксический эффект вируса в отношении тромбоцитов, вызывающий их гиперреактивность [54,122-123]. Наконец, в самое последнее время удалось открыть несколько новых фактов, важных для понимания гематоцитотоксичности SARS-CoV-2. Экспрессия вирусных рецепторов (АПФ2) оказывается достаточно сильной в родоначальных клетках крови, она слабее в клетках-предшественницах и представлена в небольшом пуле периферических моноцитов. Взаимодействие S-протеина с названными клетками хотя и не приводит к проникновению вирусов в них, тем не менее, в клетках-родоначальницах/предшественницах вирус вызывает подавление колониеобразующей способности, а в периферических моноцитах запускает их трансформацию в макрофаги [124].

Желудочно-кишечный тракт поражается примерно у каждого четвертого госпитализированного (тяжелого) пациента с COVID-19 [125]. Возбудители могут прони-

кать в кишечник в форме как внешних загрязнений, так и собственной мокроты. Они инфицируют железистые и покровные эпителиальные клетки преимущественно тонкого кишечника, находя здесь сильно экспрессированные рецепторы и другие условия для внутриклеточной репликации [126-128]. Развиваются симптомы энтерита, чаще нетяжелого. Вирусы выявляют в мазках из прямой кишки дольше, чем в мазках из рото- и носоглотки, у большинства взрослых больных – на протяжении 10 дней, но иногда и позже, особенно у получающих лечение глюкокортикостероидами и детей [129]. Описаны случаи выделения вирусов из кишечника на протяжении полутора месяцев [130].

Воспаление кишечника может носить затяжной характер, не ограничиваться кишечной стенкой, а распространяться на лимфатические пути, лимфатические узлы и кровеносные сосуды [131]. Обращают на себя внимание многочисленные описания мезентериальных ишемических осложнений у больных без иных предпосылок к их возникновению [132-135].

При новом коронавирусном заболевании довольно часто (почти у каждого второго тяжелого больного) отмечаются лабораторные признаки нетяжелой печеночно-клеточной недостаточности, что может быть связано не только с основным заболеванием, но и с преморбидными фоном, лекарственной агрессией, гипоксией [136]. Тяжелая острая печеночная недостаточность, а также гепатит с лимфоцитарной инфильтрацией и доказанным присутствием вирусных включений в ткани печени встречаются довольно редко [136-141]. Вирусы обнаруживают в воспаленном эндотелии, в эпителии желчных ходов, где экспрессия АПФ2 максимальна, но также и в гепатоцитах [139,142].

Острое повреждение почек типично для больных с тяжелым течением COVID-19 и наблюдается с частотой до 37-57% [143-144]. Развитие этого осложнения более вероятно у пациентов с исходно скомпрометированными почками и при действии ряда повреждающих факторов: гипоксия, гемодинамические нарушения, сепсис, рабдомиолиз, токсическое действие лекарств. В то же время SARS-COV-2 может играть непосредственную повреждающую роль [145,146]. Рецепторы АПФ2 в почках представлены богато и экспрессированы преимущественно в щеточной кайме проксимальных канальцев, в меньшей степени в сосудистом эндотелии, подоцитах, мезангиальных клетках, париетальных эпителиальных клетках капсулы Боумена, клетках дистальных канальцев и собирательных трубок [145,147-149]. У больных COVID-19 в названных структурах сосудистого, гломерулярного и тубулярного отделов почек при биопсийном или аутопсийном исследовании (обычно в сочетании с типичными для острого повреждения почек изменениями) были обнаружены вирусы или их РНК [39-40,84,150,151]. Показано, что SARS-COV-2 может выделяться с мочой [152-154].

Самые частые нереспираторные проявления нового коронавирусного заболевания, по-видимому, связаны с поражением возбудимых тканей – мозга, органов чувств, периферической нервной системы, мышц [155,156] и отмечаются более чем у 80% пациентов. Некоторые симптомы, например, головная боль, нарушения обоняния и вкуса, возникают рано и часто (до 90%) [157], оказываются первыми, иногда единственными и стойкими проявлениями болезни. Многие тяжелые неврологические расстройства возникают в разгаре тяжело протекающего COVID-19 или в его отдаленном периоде

Структура “нейроковида” чрезвычайно пестрая: периферическая нейропатия, нейромиопатия, нейроваскулит, энцефалопатия, паркинсонизм, психозы, инсульт, миелит, энцефалит и т.д. В их основе лежат разные, зачастую множественные механизмы, но в основном универсальные, подобные тем, посредством которых SARS-CoV-2 вызывает повреждение легких и других органов и систем. Это механизмы нейроинвазивности (цитотоксичности), инфицирование эндотелия, воспаление и тромбоз сосудов, иммуновоспалительные (цитокиновые и аутоиммунные) повреждения.

Нейроинвазивные свойства коронавирусов науке известны давно. Еще в 1980 г. было описано их присутствие в аутопсийных образцах ткани мозга больных рассеянным склерозом [158], а в XXI веке были продемонстрированы нейроинвазивные свойства возбудителей SARS и MERS [159,160]. Нейротропность и нейроинвазивность нового коронавируса являются предметом активных исследований.

Обращают на себя внимание случаи развития нейроковида, в том числе тяжелых форм (менингит, энцефалит, миелит), без предшествующих типичных респираторных проявлений [161-163]. Это порождает вопросы о том, что же в этих случаях служит входными воротами для инфекции, каким образом возбудитель может преодолевать гематоэнцефалический барьер при гематогенной диссеминации первично респираторной инфекции? Считается, что из слизистой оболочки носоглотки по аксонам и синапсам представленных здесь нервов, в том числе обонятельного нерва [164], посредством периневральных клеток или параназальных лимфатических путей [165,166] инфекция может проникать в мозг. Имеются экспериментальные данные, позволяющие предполагать, что перенос через гематоэнцефалический барьер, а также размножение SARS-CoV-2 обеспечивают эпителиоциты сосудистого сплетения мозга, клетки, играющие роль биологического вирусного хаба-инкубатора [167,168]. Однако этот и многие другие аспекты нейроинвазивности вируса еще только предстоит изучить. А пока факт заражения мозга в основном подтверждается выявлением вирусной РНК в цереброспинальной жидкости у больных COVID-19 с острыми осложнениями в форме энцефалита или миелита [169-172]. В части подобных случаев в цереброспинальной жидкости вирусная РНК не обнаруживается, однако в ней присутствуют антитела к вирусу и избыточное количество цитокинов (нейрокинов) [173,174]. Обращает на себя внимание описание при осложненном течении COVID-19 феномена нейронофагии и

микроглиоза, вероятно, связанных с цитокиновыми нарушениями [175]. Наконец, необходимо отметить, что и COVID-19 в целом, и нейроковид, в частности, сопряжены с опасностью развития аутоиммунных расстройств. Это выражается в том, что у тяжелых больных довольно часто появляются антифосфолипидные аутоантитела в крови [176,177], а спорадически развиваются тяжелые клинические нарушения, в том числе тромбозы прецеребальных артерий, инсульт [178,179], демиелинизирующие нейропатические синдромы – Guillain-Barré и Miller-Fisher [180,181].

COVID-19 может сопровождаться кожными симптомами, иногда довольно выраженными и стойкими: высыпания (эриматозно-папулезно-везикулярные), кожная пурпура, сетчатое ливедо или акральные синюшные пятна, как при обморожениях [182]. При исследованиях биоптатов измененной кожи установлено, что субстратом является тромботический васкулит с присутствием в пораженных эндотелии SARS-CoV-2 (эндотелиит) [40,183-184]. Встречается поражение слизистых оболочек рта, уретры и глаз [185-187].

Новое коронавирусное заболевание не прекращает поражать многоликостью. В потоке тревожных новостей, появлявшихся в конце первого полугодия пандемии, обратили на себя внимание сообщения из разных стран мира о вспышках необычного заболевания у детей [188-192]. В Великобритании оно было описано под названием “педиатрический синдром мультисистемного воспаления у детей, по времени совпадающий с SARS-CoV-2” (Paediatric Multisystem Inflammatory Syndrome temporally associated with SARS-CoV-2, PIMS-TS), в США – “мультисистемный воспалительный синдром у детей” (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children – MIS-C). В некоторых странах его стали называть “кавасаки-подобным заболеванием”. Позже появилось и все чаще используется краткое обозначение “кава-ковид”. Картина заболевания, “вспыхнувшего” у детей, напоминала болезнь Кавасаки. Это тяжелое заболевание, встречающееся в возрасте до 5 лет, является системным васкулитом неизвестной этиологии с вовлечением артерий мелкого и среднего калибра и проявлениями со стороны многих органов и тканей (сердца, кожи, слизистых облочек, глаз, респираторной системы, желудочно-кишечного тракта и т.д.), а также выраженной воспалительной активностью [193].

В начале пандемии считалось, что новым коронавирусным заболеванием дети и юноши заражаются чрезвычайно редко, составляя лишь 1% совокупности диагностированных случаев [194]. Однако в сериях наблюдений кава-ковида в подавляющем большинстве случаев имелись лабораторные подтверждения данной инфекции. Поэтому вспышки COVID-19 у детей, тем более с такой тяжелой симптоматикой, и вызвали удивление и беспокойство. Позже, в том числе благодаря изучению кава-ковида, было установлено, что в действительности речь идет о редком распознавании заболевания из-за стертости клинической картины, в частности, респираторных симптомов у большинства пациентов этой возрастной группы, а не о неподверженности детей заражению SARS-CoV-2. Хотя летальные исходы у детей крайне маловероятны, тяжелое течение заболевания (в том числе с выраженным воспалением и нереспираторными проявлениями) у них вполне возможно [195-197], более того, встречается даже чаще, чем при гриппе [196].

Лишь некоторые описанные клинические наблюдения кава-ковида из педиатрической практики полностью соответствуют критериям болезни Кавасаки, в частности, возрастному критерию – до 5 лет, многие юные пациенты все же старше [188-192]. Более того, становится очевидным, что случаи заболевания COVID-19 с выраженной воспалительной симптоматикой, множественными респираторными и нереспираторными клиническими проявлениями, наблюдаемые у взрослых пациентов [198], во многом напоминают кава-ковид у детей. Поэтому и у детей, и у взрослых имеет место коронавирусная болезнь с теми или иными системными проявлениями, описанию и систематизации которых и был посвящен этот обзор.

Итак, новое коронавирусное заболевание COVID-19 обычно проявляется нетяжелой локальной (респираторной) симптоматикой, а иногда (чаще у детей) протекает латентно. При таком спокойном начале инфекционного процесса существует опасность его трансформации в тяжелое системное заболевание с вовлечением не только дыхательной, но и ряда других систем организма и развитием сепсиса.

По современным представлениям, ключевым моментом заражения, развития локальной инфекции, трансформации в системное тяжело протекающее заболевание является взаимодействие S-протеина вируса с рецептором наружной мембраны клеток пациента. Это приводит к проникновению вируса в клетки, что создает условия для репликации и вызывает развитие некроза или только нарушения специфических клеточных функций и апоптоза.

Широкое анатомическое представительство рецепторов обеспечивает альтернативность путей первичного заражения и генерализации инфекционного процесса. Типичным сценарием перехода от локальной к системной форме заболевания является транслокация инфекционного процесса в альвеолах легких: вирусы выходят за пределы пневмоцитов и заражают перициты и эндотелиоциты альвеолярных микрососудов, а после их разрушения проникают в циркулирующую кровь. Вирусемия сопровождается тромботическим васкулитом и метастазированием инфекции в органы, развивается вирусный сепсис. Таким представляется сценарий тяжелого течения заболевания COVID-19 с респираторными и экстрапульмональными системными проявлениями и тревожным прогнозом.

Конфликт интересов: нет.

1. World Health Organization. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003, https: //www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/ (2003, accessed 28 March 2020).
2. World Health Organization. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). MERS Monthly Summary, November 2019, http: //www.who.int/

emergencies/mers-cov/en/ (2019, accessed 27 March 2020).
3. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet 2020;395(10224):565-74.
4. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med 2020;382:727-33.
5. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature 2020;579:270-3.
6. Lam TT, Shum MH, Zhu HC, et al. Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins. Nature 2020;583(7815):282-5.
7. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel Coronavirus-infected pneumonia. N Engl J Med 2020;382:1199-207.
8. Wang H, Wang Z, Dong Y, et al. Phase-adjusted estimation of the number of Coronavirus Disease 2019 cases in Wuhan, China. Cell Discov 2020;6:10.
9. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA 2020;323(13):1239-42.
10. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med 2020;382(18):1708-20.
11. Borobia AM, Carcas AJ, Arnalich F, et al. A cohort of patients with COVID-19 in a major teaching hospital in Europe. J Clin Med 2020;9(6):1733.
12. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med 2020;8(5):475-81.
13. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis Lancet Infect Dis 2020;20(6):669-77.
14. Kang H, Wang Y, Tong Z, et al. Retest positive for SARS-CoV-2 RNA of "recovered" patients with COVID-19: Persistence, sampling issues, or re-infection? J Med Virol 2020:92(11):2263-5.
15. Kang H, Bernabei R, Landi F; et al. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. JAMA 2020;324(6):603-5.
16. Wang X, Zhou Y, Jiang N, et al. Persistence of intestinal SARS-CoV-2 infection in patients with COVID-19 leads to re-admission after pneumonia resolved. Int J Infect Dis 2020:433-35.
17. Kreutz R, Algharably EAE, Azizi M, et al. Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19. Cardiovasc Res 2020;116:1688-99.
18. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet 2020;395:565-74.
19. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell 2020;181(2):271-80.
20. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. Science 2020;367(6483):1260-3.
21. Devaux CA, Rolain JM, Raoult D. ACE2 receptor polymorphism: Susceptibility to SARS-CoV-2, hypertension, multi-organ failure, and COVID-19 disease outcome. J Microbiol Immunol Infect 2020;53(3):425-35.
22. Ghazizadeh Z, Majd H, Richter M, et al. Androgen regulates SARS-CoV-2 receptor levels and is associated with severe COVID-19 symptoms in men. bioRxiv 2020;2020.05.12.091082.
23. Lippi G, Lavie CJ, Henry BM, et al. Do genetic polymorphisms in angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) gene play a role in coronavirus disease 2019 (COVID-19)? Clin Chem Lab Med 2020;58(9):1415-22
24. Jutzeler CR, Bourguignon L, Weis CV, et al. Comorbidities, clinical signs and symptoms, laboratory findings, imaging features, treatment strategies, and outcomes in adult and pediatric patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Travel Med Infect Dis 2020;37:101825.
25. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients Iinfected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. JAMA 2020;323:32250385.
26. Gemmati D, Bramanti B, Serino ML, et al. COVID-19 and individual genetic susceptibility/receptivity: role of ACE1/ACE2 genes, immunity, inflammation and coagulation. Might the double X-chromosome in females be protective against SARS-CoV-2 compared to the single X-chromosome in males? Int J Mol Sci 2020;21(10):3474.
27. Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. Infect Dis Poverty 2020;9(1):45.
28. Algharably EAE, Azizi M, Dobrowolski P, et al. Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19. Cardiovasc Res 2020;116(10):1688-99.
29. Pinto BGG, Oliveira AER, Singh Y, et al. ACE2 expression is increased in the lungs of patients with comorbidities associated with severe COVID-19. J Infect Dis 2020;222(4):556-3.
30. Aguiar JA, Tremblay BJ, Mansfield MJ, et al. Gene expression and in situ protein profiling of candidate SARS-CoV-2 receptors in human airway epithelial cells and lung tissue. Eur Respir J 2020;56(3):2001123.
31. Leonardi A, Rosani U, Brun P. Ocular surface expression of SARS-CoV-2 receptors. Ocul Immunol Inflamm 2020;28(5):735-8.
32. Mitchell S, Vargas J, Hoffmann A. Signaling via the NFκB system. Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med 2016;8(3):227-41.
33. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. JAMA 2012;307(23):2526-33.
34. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? Intensive Care Med 2020;46(6): 1099-102.
35. Grasselli G, Tonetti T, Protti A, et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. Lancet Respir Med 2020:S2213-2600(20)30370-2.
36. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 respiratory distress. JAMA 2020;323(22):2329-30.
37. Li X, Ma X. Acute respiratory failure in COVID-19: is it "typical" ARDS? Crit Care 2020;24(1):198.
38. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. Crit Care Resusc 2020;22:95-7.
39. Remmelink M, De Mendonça R, et al. Unspecific post-mortem findings despite multiorgan viral spread in COVID-19 patients. Crit Care 2020;24(1):495.
40. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet 2020;395(10234):1417-8.
41. Li H, Liu L, Zhang D, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. Lancet 2020;395:1517-20.
42. Santonja C, Heras F, Núñez L, et al. COVID-19 chilblain-like lesion: immunohistochemical demonstration of SARS-CoV-2 spike protein in blood vessel endothelium and sweat gland epithelium in a polymerase chain reaction-negative patient. Br J Dermatol 2020;183(4):778-80.
43. Colmenero I, Santonja C, et al. SARS-CoV-2 endothelial infection causes COVID-19 chilblains: histopathological, immunohistochemical and ultraestructural study of 7 paediatric cases. Br J Dermatol 2020;183(4):729-37.
44. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020;395:497-506.
45. Chen W, Lan Y, Yuan X, et al. Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity. Emerg Microbes Infect 2020; 9(1):469-73.
46. Eberhardt KA, Meyer-Schwickerath C, Heger E, et al. RNAemia corresponds to disease severity and antibody response in hospitalized COVID-19 patients. Viruses 2020;12(9):E1045.
47. Veyer D, Kernéis S, Poulet G, et al. Highly sensitive quantification of plasma SARS-CoV-2 RNA shelds light on its potential clinical value. Clin Infect Dis 2020 Aug 17:ciaa1196.
48. Hogan CA, Stevens BA, Sahoo MK, et al. High frequency of SARS-CoV-2 RNAemia and association with severe disease. Clin Infect Dis 2020 Sep 23:ciaa1054.
49. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016;315(8): 801-10.
50. Escher R, Breakey N, Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. Thromb Res 2020;190:62.
51. Escher R, Breakey N, Lämmle B. ADAMTS13 activity, von Willebrand factor, factor VIII and D-dimers in COVID-19 inpatients. Thromb Res 2020;192:174-5.
52. Goshua G, Pine AB, Meizlish ML, et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. Lancet Haematol 2020;7(8):e575-82.
53. Zhang S, Liu Y, Wang X, et al. SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. J Hematol Oncol 2020;13(1):120.
54. Manne BK, Denorme F, Middleton EA, et al. Platelet gene expression and function in patients with COVID-19. Blood 2020;136(11):1317-29.
55. Lax SF, Skok K, Zechner P, et al. Pulmonary arterial thrombosis in COVID-19 with fatal outcome: results from a prospective, single-center, clinicopathologic case series. Ann Int Med 2020:73(5):350-61.
56. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. N Engl J Med 2020;383(2):120-8.
57. Hung CF, Wilson CL, Schnapp LM. Pericytes in the lung. Adv Exp Med Biol 2019;1122:41-58.
58. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, et al. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. Cardiovasc Res 2020;116(6):1097-100.
59. Cardot-Leccia N, Hubiche T, Dellamonica J, et al. Pericyte alteration sheds light on micro-vasculopathy in COVID-19 infection. Intensive Care Med 2020;46: 1777-8.
60. Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. J Thromb Haemost 2020;18:1743-6.
61. Di Minno A, Ambrosino P, Calcaterra I, et al. COVID-19 and venous thromboembolism: A meta-analysis of literature studies. Semin Thromb Hemost 2020; 46(7):763-771.
62. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: A prospective cohort study. Ann Intern Med 2020;173(4):268-77.
63. Bhatt AS, Moscone A, McElrath EE, et al. Fewer hospitalizations for acute cardiovascular conditions during the COVID-19 pandemic. J Am Coll Cardiol 2020; 76(3):280-8.
64. Diegoli H, Magalhães PSC, Martins SCO, et al. Decrease in hospital admissions for transient ischemic attack, mild, and moderate stroke during the COVID-19 era. Stroke 2020;51(8):2315-21.
65. Mafham MM, Spata E, Goldacre R, et al. COVID-19 pandemic and admission rates for and management of acute coronary syndromes in England. Lancet 2020;396(10248):381-9.
66. Settelmeier S, Rassaf T, Giannitsis E, et al. Capacity changes in German certified chest pain units during COVID-19 outbreak response. Clin Res Cardiol 2020:109(12):1469-75.
67. Zaleski AL, Taylor BA, McKay RG, et al. Declines in acute cardiovascular emergencies during the COVID-19 pandemic. Am J Cardiol 2020;129:124-5.
68. Cheruiyot I, Kipkorir V, Ngure B, et al. Arterial thrombosis in Coronavirus Disease 2019 patients: A rapid systematic review. Ann Vasc Surg 2020:70:273-81.
69. Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, et al. Thrombosis in hospitalized patients with COVID-19 in a New York City health system. JAMA 2020;324(8):799-801.
70. Alkhaibary A, Abbas M, Ahmed ME, et al. Common carotid artery occlusion in a young patient: can large-vessel stroke be the initial clinical manifestation of Coronavirus Disease 2019? World Neurosurg 2020;144:140-2.
71. Fara MG, Stein LK, Skliut M, et al. Macrothrombosis and stroke in patients with mild Covid-19 infection. J Thromb Haemost 2020;18(8):2031-3.
72. Gunasekaran K, Amoah K, Rajasurya V, et al. Stroke in a young COVID-19 patient. QJM 2020;113(8):573-4.
73. Veyre F, Poulain-Veyre C, Esparcieux A, et al. Femoral arterial thrombosis in a young adult after nonsevere COVID-19. Ann Vasc Surg 2020:69:85-8
74. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the Young. N Engl J Med 2020;382(20):e60.
75. Taylor BES, Khandelwal P, Rallo MS. Outcomes and spectrum of major neurovascular events among COVID-19 patients: a 3-center experience. Neurosurg Open 2020;1.

76. Khan M, Ibrahim RH, Siddiqi SA, et al. COVID-19 and acute ischemic stroke - A case series from Dubai, UAE. Int J Stroke 2020;15(6):699-700.
77. Gemcioglu E, Erden A, Davutoglu M, et al. Acute ischemic stroke in a lupus anticoagulant-positive woman with COVID-19. J Clin Rheumatol 2020;26(6):236-7.
78. Deng Q, Hu B, Zhang Y, et al. Suspected myocardial injury in patients with COVID-19: Evidence from front-line clinical observation in Wuhan, China. Int J Cardiol 2020;311:116-21.
79. Bavishi C, Bonow RO, Trivedi V, et al. Acute myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: A review. Prog Cardiovasc Dis 2020;63(5): 682-9.
80. Li B, Yang J, Zhao F, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. Clin Res Cardiol 2020;109(5):531-8.
81. Shi S, Qin M, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Cardiol 2020;5:802-10.
82. Jabri A, Kalra A, Kumar A, et al. Incidence of stress cardiomyopathy during the Coronavirus Disease 2019 pandemic. JAMA Netw Open 2020;3(7):e2014780.
83. Koutroumpakis E, Taylor T, Damaraju S, et al. "Covidsubo": stress-induced cardiomyopathy by novel Coronavirus Disease 2019. Cardiology 2020 Sep 28:1-5.
84. Dweck M, Bularga A, Hahn RT, et al. Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2020;21(9):949-58.
85. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, et al. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. Cardiovasc Res 2020;16(6):1097-100.
86. Bradley BT, Maioli H, Johnston R, et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. Lancet 2020;396(10247):320-32.
87. Sekulic M, Harper H, Nezami BG, et al. Molecular detection of SARS-CoV-2 infection in FFPE samples and histopathologic findings in fatal SARS-CoV-2 cases. Am J Clin Pathol 2020;154(2):190-200.
88. Lindner D, Fitzek A, Bräuninger H, et al. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases. JAMA Cardiol 2020: e203551.
89. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. Eur J Heart Fail 2020;22(5):911-5.
90. Farina A, Uccello G, Spreafico M, et al. SARS-CoV-2 detection in the pericardial fluid of a patient with cardiac tamponade. Eur J Intern Med 2020;76:100-1.
91. Коган Е.А., Березовский Ю.С., Куклева А.Д. и др. Лимфоцитарный миокардит у пациентов с COVID-19. Архив патологии 2020;82(5):57-62. [Kogan EA, Berezovsky YS, Kukleva AD, et al. Lymphocytic myocarditis in patients with COVID-19 (4 autopsy cases)]. Arkh Patol 2020;82(5):57-62 (In Russ.)].
92. Коган Е.А., Березовский Ю.С., Благова О.В. и др. Миокардит у пациентов с COVID-19, подтвержденный результатами иммуногистохимического исследования. Кардиология 2020;60(7):4-10 [Kogan EA, Berezovskiy YuS, Blagova OV, et al. Miocarditis in patients with COVID-19 confirmed by immunohistochemical study. Kardiologiia 2020;60(7):4-10 (In Russ.)].
93. Ho JS, Sia CH, Chan MY, et al. Coronavirus-induced myocarditis: A meta-summary of cases. Heart Lung 2020; 49(6):681-5.
94. Sawalha K, Abozenah M, Kadado AJ, et al. Systematic review of COVID-19 related myocarditis: Insights on management and outcome. Cardiovasc Revasc Med 2020:S1553-8389(20)30497-8.
95. Jacobs W, Lammens M, Kerckhofs A, et al. Fatal lymphocytic cardiac damage in coronavirus disease 2019 (COVID-19): autopsy reveals a ferroptosis signature. ESC Heart Fail 2020:7(6):3772-81.
96. Buja LM, Wolf DA, Zhao B, et al. The emerging spectrum of cardiopulmonary pathology of the coronavirus disease 2019 (COVID-19): Report of 3 autopsies from Houston, Texas, and review of autopsy findings from other United States cities. Cardiovasc Pathol 2020;48:107233.
97. Fox SE, Li G, Akmatbekov A, Harbert JL, et al. Unexpected features of cardiac pathology in COVID-19 infection. Circulation 2020;142(11):1123-5.
98. Pietsch H, Escher F, Aleshcheva G, et al. Proof of SARS-CoV-2 genomes in endomyocardial biopsy with latency after acute infection. Int J Infect Dis 2020:102:70-2.
99. Clark DE, Parikh A, Dendy JM, et al. COVID-19 myocardial pathology evaluated through screening cardiac magnetic resonance (COMPETE CMR). medRxiv [Preprint] 2020:2020.08.31.20185140.
100. Kariyanna PT, Sutarjono B, Grewal E, et al. A systematic review of COVID-19 and myocarditis. Am J Med Case Rep 2020;8(9):299-305.
101. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol 2020:e203557.
102. Wenzel P, Kopp S, Göbel S, et al. Evidence of SARS-CoV-2 mRNA in endomyocardial biopsies of patients with clinically suspected myocarditis tested negative for COVID-19 in nasopharyngeal swab. Cardiovasc Res 2020;116(10):1661-3.
103. Amir M, Djaharuddin I, Sudharsono A, et al. COVID-19 concomitant with infective endocarditis: A case report and review of management. Int J Infect Dis 2020; 98:109-12.
104. Garatti A, Castelvecchio S, Daprati A, et al. Clinical course of COVID-19 infection in patients urgently operated of cardiac surgical procedures. Ann Surg 2020;272(4):e275-9.
105. Sanders DJ, Sutter JS, Tatooles A, et al. Endocarditis complicated by severe aortic insufficiency in a patient with COVID-19: diagnostic and management implications. Case Rep Cardiol 2020;2020:8844255.
106. Cosyns B, Motoc A, Arregle F, et al. A plea not to forget infective endocarditis in COVID-19 era. JACC Cardiovasc Imaging 2020:3(11):2470-1.
107. Van Camp G, De Beenhouwer H, Beles M, et al. Disturbing effect of lockdown for COVID-19 on the incidence of infective endocarditis: a word of caution. Clin Res Cardiol 2020:109(12):1573-76.
108. Balata D, Mellergård J, Ekqvist D, et al. Non-bacterial thrombotic endocarditis: A presentation of COVID-19. Eur J Case Rep Intern Med 2020;7(8):001811.
109. Hanley B, Naresh KN, Roufosse C, et al. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study. Lancet Microbe 2020t;1(6):e245-53.
110. Huang I, Pranata R. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis. J Intensive Care 2020;8:36.
111. Schulte-Schrepping J, Reusch N, Paclik D, et al. Severe COVID-19 is marked by a dysregulated myeloid cell compartment. Cell 2020;182(6):1419-40.
112. Prilutskiy A, Kritselis M, Shevtsov A, et al. SARS-CoV-2 infection-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. Am J Clin Pathol 2020;154(4):466-74.
113. Hayden A, Park S, Giustini D, et al. Hemophagocytic syndromes (HPSs) including hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in adults: A systematic scoping review. Blood Rev 2016;30(6):411-20.
114. Quan C, Li C, Ma H, Li Y, Zhang H. Immunopathogenesis of coronavirus-induced acute respiratory distress syndrome (ARDS): potential infection-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. Clin Microbiol Rev 2020;34:e00074-20.
115. Prieto-Pérez L, Fortes J, Soto C, et al. Histiocytic hyperplasia with hemophagocytosis and acute alveolar damage in COVID-19 infection. Mod Pathol 2020; 33(11)2139-46.
116. Soy M, Atagündüz P, Atagündüz I, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a review inspired by the COVID-19 pandemic. Rheumatol Int 2020:1–12.
117. Bhaskar S, Sinha A, Banach M, et al. Cytokine storm in COVID-19-immunopathological mechanisms, clinical considerations, and therapeutic approaches: the REPROGRAM Consortium position paper. Front Immunol 2020;11:1648.
118. Hojyo S, Uchida M, Tanaka K, et al. How COVID-19 induces cytokine storm with high mortality. Inflamm Regen 2020;40:37.
119. Tang Y, Liu J, Zhang D, et al. Cytokine storm in COVID-19: the current evidence and treatment strategies. Front Immunol 2020;11:1708.
120. Wang X, Xu W, Hu G, et al. SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. Cell Mol Immunol 2020;1-3.
121. Zhang S, Liu Y, Wang X, et al. SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. J Hematol Oncol 2020;13(1):120.
122. Koupenova M, Freedman JE. Platelets and COVID-19: inflammation, hyperactivation and additional questions. Circ Res 2020;127(11):1419-21.
123. Zhang S, Liu Y, Wang X, et al. SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. J Hematol Oncol 2020; 13(1):120.
124. Ropa J, Cooper S, Capitano ML, et al. Human hematopoietic stem, progenitor, and immune cells respond ex vivo to SARS-CoV-2 spike protein. Stem Cell Rev Rep 2020:1–13.
125. Ferm S, Fisher C, Pakala T, et al. Analysis of gastrointestinal and hepatic manifestations of SARS-CoV-2 infection in 892 patients in Queens, NY. Clin Gastroenterol Hepatol 2020;18(10):2378-9.
126. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. Gastroenterology 2020;158(6):1518-9.
127. Zhang H, Li HB, Lyu JR, et al. Specific ACE2 expression in small intestinal enterocytes may cause gastrointestinal symptoms and injury after 2019-nCoV infection. Int J Infect Dis 2020;96:19-24.
128. Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J, et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. Science 2020; 369(6499):50-4.
129. Ling Y, Xu SB, Lin YX, et al. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. Chin Med J (Engl) 2020;133(9): 1039-43.
130. Wu Y, Guo C, Tang L, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. Lancet Gastroenterol Hepatol 2020;5(5):434-5.
131. Mönkemüller K, Fry L, Rickes S. COVID-19, coronavirus, SARS-CoV-2 and the small bowel. Rev Esp Enferm Dig 2020;112(5):383-8.
132. Vartanoglu Aktokmakyan T, Tokocin M, Meric S, et al. Is mesenteric ischemia in COVID-19 patients a surprise? Surg Innov 2020:1553350620962892.
133. Stahl K, Bräsen JH, Hoeper MM, et al. Direct evidence of SARS-CoV-2 in gut endothelium. Intensive Care Med 2020;46(11):2081-2.
134. Cheung S, Quiwa JC, Pillai A, et al. Superior mesenteric artery thrombosis and acute intestinal ischemia as a consequence of COVID-19 infection. Am J Case Rep 2020;21:e925753.
135. Parry AH, Wani AH, Yaseen M. Acute mesenteric ischemia in severe Coronavirus-19 (COVID-19): possible mechanisms and diagnostic pathway. Acad Radiol 2020;27(8):1190.
136. Polak SB, Van Gool IC, Cohen D, et al. A systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression. Mod Pathol 2020;1-11.
137. Tian Y, Rong L, Nian W, et al. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. Aliment Pharmacol Ther 2020;51(9):843-51.
138. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. Ann Intern Med 2020;173(4):268-77.
139. Wang Y, Liu S, et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. J Hepatol 2020;73: 807-16.
140. Sonzogni A, Previtali G, Seghezzi M, et al. Liver histopathology in severe COVID 19 respiratory failure is suggestive of vascular alterations. Liver Int 2020;40(9): 2110-6.
141. Melquist S, Estepp K, Aleksandrovich Y, et al. COVID-19 presenting as fulminant hepatic failure: A case report. Medicine (Baltimore) 2020;99(43):e22818.
142. Fiel MI, El Jamal SM, Paniz-Mondolfi A, et al. Findings of severe hepatic SARS-CoV-2 Infection. Cell Mol Gastroenterol Hepatol 2020:S2352-345X(20)30158-2.
143. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. Kidney Int 2020;98(1):209-18.
144. Fisher M, Neugarten J, Bellin E, et al. AKI in hospitalized patients with and without COVID-19: a comparison study. J Am Soc Nephrol 2020;31(9):2145-57.
145. Martinez-Rojas MA, Vega-Vega O, Bobadilla NA. Is the kidney a target of SARS-CoV-2? Am J Physiol Renal Physiol 2020;318(6):F1454-62.
146. Hassanein M, Radhakrishnan Y, Sedor J, et al. COVID-19 and the kidney. Cleve Clin J Med 2020;87(10):619-31.
147. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. J Pathol 2004;203(2):631-7.
148. Mizuiri S, Ohashi Y. ACE and ACE2 in kidney disease. World J Nephrol 2015; 4:74-82.
149. Ye M, Wysocki J, William J, et al. Glomerular localization and expression of Angiotensin-converting enzyme 2 and Angiotensin-converting enzyme: implications for albuminuria in diabetes. J Am Soc Nephrol 2006;17(11):3067-75.
150. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. Histopathology 2020;77(2):198–209.

151.Su H, Yang M, Wan C, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. Kidney Int 2020;98(1):219-27.
152.Peng L, Liu J, Xu W, et al. SARS-CoV-2 can be detected in urine, blood, anal swabs, and oropharyngeal swabs specimens. J Med Virol 2020:92(9):1676-80.
153.Sun J, Zhu A, Li H, et al. Isolation of infectious SARS-CoV-2 from urine of a COVID-19 patient. Emerg Microbes Infect 2020;9(1):991-3.
154.Kim JM, Kim HM, Lee EJ, et al. Detection and isolation of SARS-CoV-2 in serum, urine, and stool specimens of COVID-19 patients from the Republic of Korea. Osong Public Health Res Perspect 2020;11(3):112-7.
155.Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol 2020;77:683-90.
156.Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. N Engl J Med 2020; 382(23):2268-70.
157.Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. Eur Arch Otorhinolaryngol 2020;277(8):2251-61.
158.Burks J, DeVald B, Jankovsky LD, et al. Two coronaviruses isolated from central nervous system tissue of two multiple sclerosis patients. Science 1980;209:933-4.
159.Ding Y, He L, Zhang Q, Huang Z, et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. J Pathol 2004; 203(2):622-30.
160.Li Z, He W, Lan Y, et al. The evidence of porcine hemagglutinating encephalomyelitis virus induced nonsuppurative encephalitis as the cause of death in piglets. Peer J 2016;4:e2443.
161.Bodro M, Compta Y, Llansó L, et al. Increased CSF levels of IL-1β, IL-6, and ACE in SARS-CoV-2-associated encephalitis. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2020;7(5):e821.
162.Naz S, Hanif M, Haider MA, et al. Meningitis as an initial presentation of COVID-19: a case report. Front Public Health 2020;8:474.
163.Etemadifar M, Salari M, Murgai AA, et al. Fulminant encephalitis as a sole manifestation of COVID-19. Neurol Sci 2020;41(11):3027-9.
164.Fenrich M, Mrdenovic S, Balog M, et al. SARS-CoV-2 dissemination through peripheral nerves explains multiple organ injury. Front Cell Neurosci 2020;14:229.
165.Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C, et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. Sci Adv 2020;6(31):eabc5801.
166.Bostancıklıoğlu M. SARS-CoV2 entry and spread in the lymphatic drainage system of the brain. Brain Behav Immun 2020;87:122-3.
167.Pellegrini L, Albecka A, Mallery DL, et al. SARS-CoV-2 infects the brain choroid plexus and disrupts the blood-CSF barrier in human brain organoids. Cell Stem Cell 2020:27(6):951-61.
168.Deffner F, Scharr M, Klingenstein S, et al. Histological evidence for the enteric nervous system and the choroid plexus as alternative routes of neuroinvasion by SARS-CoV2. Front Neuroanat 2020;14:596439.
169.Moriguchi T, Harii N, Goto J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. Int J Infect Dis 2020;94:55-8.
170.Espíndola OM, Brandão CO, Gomes YCP, et al. Cerebrospinal fluid findings in neurological diseases associated with COVID-19 and insights into mechanisms of disease development. Int J Infect Dis 2020:102:155-62.
171.Fadakar N, Ghaemmaghami S, Masoompour SM et al. A first case of acute cerebellitis associated with Coronavirus Disease (COVID-19): a case report and literature review. Cerebellum 2020;19(6):911-4.
172.Kamal YM, Abdelmajid Y, Al Madani AAR. Cerebrospinal fluid confirmed COVID-19-associated encephalitis treated successfully. BMJ Case Rep 2020; 13(9):e237378.
173.Benameur K, Agarwal A, Auld SC et al. Encephalopathy and encephalitis associated with cerebrospinal fluid cytokine alterations and Coronavirus Disease, Atlanta, Georgia, USA, 2020. Emerg Infect Dis 2020;26(9):2016-21.
174.Andriuta D, Roger PA, Thibault W, et al. COVID-19 encephalopathy: detection of antibodies against SARS-CoV-2 in CSF. J Neurol 2020;267(10):2810-1.
175.Al-Dalahmah O, Thakur KT, Nordvig AS, et al. Neuronophagia and microglial nodules in a SARS-CoV-2 patient with cerebellar hemorrhage. Acta Neuropathol Commun 2020;8(1):147.
176.Zuo Y, Estes SK, Gandhi AA, et al. Prothrombotic antiphospholipid antibodies in COVID-19. medRxiv [Preprint] 2020:2020.06.15.20131607.
177.Borghi MO, Beltagy A, Garrafa E, et al. Anti-phospholipid antibodies in COVID-19 are different from those detectable in the anti-phospholipid syndrome. Front Immunol 2020;11:584241.
178.Gemcioglu E, Erden A, Davutoglu M, et al. Acute ischemic stroke in a lupus anticoagulant-positive woman with COVID-19. J Clin Rheumatol 2020;26(6):236-7.
179.Aubignat M, Godefroy O. COVID-19 and ischemic stroke: Should we systematically look for lupus anticoagulant and antiphospholipid antibodies? Rev Neurol (Paris) 2020;176(6):505-6.
180.Dalakas MC. Guillain-Barré syndrome: The first documented COVID-19-triggered autoimmune neurologic disease: More to come with myositis in the offing. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2020;7(5):e781.
181.Ray A. Miller Fisher syndrome and COVID-19: is there a link? BMJ Case Rep 2020;13(8):e236419.
182.Marzano AV, Cassano N, Genovese G et al. Cutaneous manifestations in patients with COVID-19: a preliminary review of an emerging issue. Br J Dermatol 2020;183(3):431-42.
183.Santonja C, Heras F, Núñez L, et al. COVID-19 chilblain-like lesion: immunohistochemical demonstration of SARS-CoV-2 spike protein in blood vessel endothelium and sweat gland epithelium in a polymerase chain reaction-negative patient. Br J Dermatol 2020;183(4):778-80.
184.Colmenero I, Santonja C, Alonso-Riaño M, et al. SARS-CoV-2 endothelial infection causes COVID-19 chilblains: histopathological, immunohistochemical and ultraestructural study of 7 paediatric cases. Br J Dermatol 2020;183(4):729-37.
185.Douglas KAA, Douglas VP, Moschos MM. Ocular manifestations of COVID-19 (SARS-CoV-2): A critical review of current literature. In Vivo 2020;34(3 Suppl):1619-28.
186.Singh C, Tay J, Shoqirat N. Skin and mucosal damage in patients diagnosed with COVID-19: a case report. J Wound Ostomy Continence Nurs 2020;47(5):435-8.
187.Cruz Tapia RO, Peraza Labrador AJ, Guimaraes DM, et al. Oral mucosal lesions in patients with SARS-CoV-2 infection. Report of four cases. Are they a true sign of COVID-19 disease? Spec Care Dentist 2020;40(6):555-60.
188.Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort. Ann Rheum Dis 2020;79(8):999-1006.
189.Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. Lancet 2020;395(10239):1771-8.
190.Toubiana J, Poirault C, Corsia A, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. BMJ 2020; 369:m2094.
191.Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric Iinflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. JAMA 2020;324(3):259-69.
192.Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. N Engl J Med 2020;383(4):334-46.
193.Hedrich CM, Schnabel A, Hospach T. Kawasaki Disease. Front Pediatr 2018;6: 198.
194.Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA 2020;323(13):1239-42.
195.Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. Lancet Child Adolesc Health 2020;4(9):653-61.
196.Duarte-Salles T, Vizcaya D, Pistillo A, et al. Baseline characteristics, management, and outcomes of 55,270 children and adolescents diagnosed with COVID-19 and 1,952,693 with influenza in France, Germany, Spain, South Korea and the United States: an international network cohort study. medRxiv [Preprint] 2020:2020.10.29.20222083.
197.Swann OV, Holden KA, Turtle L, et al. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with covid-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study. BMJ 2020;370:m3249.
198.Morris SB, Schwartz NG, Patel P, et al. Case series of multisystem inflammatory syndrome in adults associated with SARS-CoV-2 infection - United Kingdom and United States, March-August 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020; 69(40):1450-6.

COVID-19 as a systemic disease

V.N. Khirmanov

All-Russian Center of Emergency and Radiation Medicine named after A.M. Nikiforov, Saint Petersburg, Russia

COVID-19 usually manifests by respiratory symptoms. However, it would be an erroneous simplification to consider it as a local respiratory disease. The nervous system and intestines are often involved even in patients with mild infection, although the risk of dissemination of the infectious process and the development of severe systemic disease is mainly associated with lung damage. The addition of infectious thrombotic microvasculitis (endothelitis) to bronchopneumonia-alveolitis not only forms a substrate for respiratory failure, but also increases a risk of viruses entry into the bloodstream. Viral sepsis develops, whereas inflammatory thrombosis damages new areas of the vascular bed. These mechanisms or direct viral invasion can result in involvement of many tissues and organs in the pathological process. This review examines the molecular, cellular and clinical manifestations and complications of the new coronavirus disease.

Key words. *COVID-19, lung, extrapulmonary, systemic, sepsis, thrombosis, endothelitis.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: V.Khirmanov. Optikov str., 54, St-Petersburg 197346, Russia. vkhirmanov@mail.ru.

To cite: Khirmanov VN. COVID-19 as a systemic disease. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(1):5-15 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2021-1-5-15.

Прямые оральные антикоагулянты в профилактике инсульта и других сердечно-сосудистых исходов у пациентов в возрасте 80 лет и старше с фибрилляцией предсердий

С.В. Моисеев

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

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

Для цитирования: Моисеев С.В. Прямые оральные антикоагулянты в профилактике инсульта и других сердечно-сосудистых исходов у пациентов в возрасте 80 лет и старше с фибрилляцией предсердий. Клин фармакол тер 2021;30(1):16-23. [Moiseev S. Direct oral anticoagulants for prevention of stroke and other cardiovascular outcomes in patients aged 80 years or older with atrial fibrillation. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021; 30(1):16-23 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2021-1-16-23.

По данным Росстата, в России за последние 10 лет количество людей в возрасте ⩾80 увеличилось на 41% и в настоящее время составляет 5,7 млн. По крайней мере у каждого десятого человека, достигшего 80-летнего возраста, наблюдается фибрилляция предсердий (ФП). Лечение нарушений ритма у пациентов старческого возраста представляет трудности, учитывая высокую частоту сопутствующих заболеваний, в том числе когнитивных расстройств, возможные изменения фармакокинетики лекарственных средств на фоне нарушений функции почек, полипрагмазию, повышающую риск взаимодействия лекарств. У гериатрических пациентов с ФП увеличивается риск развития ишемического инсульта и других сердечно-сосудистых исходов, в том числе инфаркта миокарда, для профилактики которых необходимо применять антикоагулянты. Результаты рандомизированных контролируемых исследований и проспективных и ретроспективных наблюдательных исследований, проводившихся в обычной клинической практике, свидетельствуют о том, что прямые оральные антикоагулянты у пациентов в возрасте ⩾80 лет с ФП по крайней мере не уступают антагонистам витамина К по эффективности в профилактике ишемического инсульта, но реже вызывают жизнеугрожающие кровотечения, прежде всего внутримозговые. Применение ПОАК, особенно ривароксабана, который назначают один раз в день, позволяет также повысить приверженность к лечению у людей, достигших 80-летнего возраста.

Ключевые слова. *Фибрилляция предсердий, пожилые, прямые оральные антикоагулянты.*

Постарение населения – это один из основных демографических трендов современного общества. По данным Организации объединенных наций (ООН), в 2018 г. количество людей в возрасте ⩾65 лет впервые превысило количество детей в возрасте до 5 лет, причем ожидается, что в ближайшие 30 лет количество пожилых людей по крайней мере удвоится [1]. В 2019 г. доля людей в возрасте ⩾65 лет в общей популяции составляла 9%, а в Европе и Северной Америке – 18%. Предполагается, что к 2030 г. этот показатель увеличится до 12% и 22%, соответственно. Количество людей в возрасте ⩾80 лет растет еще более быстрыми темпами. Если в 1990 г. в мире было 54 млн человек этого возраста, то к 2019 г. их количество увеличилось почти в три раза до 143 млн, а к 2050 г. может достичь 426 млн. Сходные изменения отмечаются и в России. По данным Росстата, с 2010 по 2020 г. количество людей в возрасте ⩾80 лет в нашей стране увеличилось с 4,0 до 5,7 млн (с 2,8% до 3,9% от общей популяции), т.е. на 41% [2].

Увеличение доли людей старческого возраста в популяции неизбежно сопровождается ростом распространенности заболеваний, которые ассоциируются с возрастом, в частности фибрилляции предсердий (ФП). Ведение таких пациентов часто представляет трудности, учитывая наличие сопутствующих заболеваний, возможные изменения фармакокинетики лекарственных веществ, в частности на фоне нарушения функции почек, полипрагмазию, повышающую риск взаимодействия лекарств, когнитивные расстройства, ухудшающие приверженность к лечению, и т.д.

Эпидемиология и прогностическое значение ФП в зависимости от возраста

В 2010 г. в мире расчетное число пациентов с ФП составило около 34 млн человек, включая 21 млн мужчин и 13 млн женщин [3], а распространенность ФП в общей популяции у взрослых достигает 2-4% [4]. Она увеличивается с возрастом, в том числе под действием различных сопутствующих

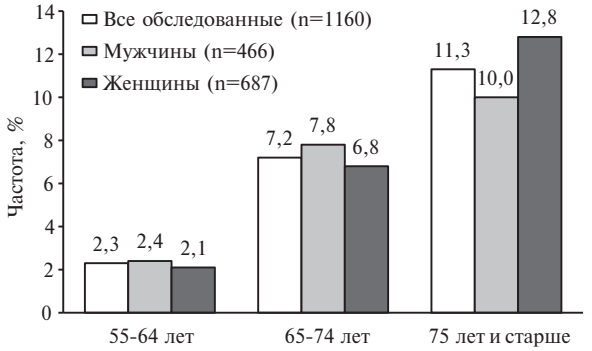


Рис. 1. Частота ФП у пациентов различного возраста [7].

заболеваний и факторов риска, таких как артериальная гипертония, сахарный диабет, коронарная болезнь сердца, хроническая болезнь почек, ожирение, обструктивное апноэ во время сна, частота которых также повышается у пожилых людей. В американском исследовании, проводившемся методом поперечного среза, частота ФП составила 0,1% среди взрослых в возрасте до 55 лет и 9,0% среди людей в возрасте 80 лет и старше [5]. При этом 45% из почти 18000 больных с диагностированной ФП были в возрасте ⩾75 лет. Результаты других исследований свидетельствуют о том, что частота ФП у людей в возрасте ⩾80 лет в европейских странах достигает 10-17% [6]. По данным недавно опубликованного российского исследования, частота ФП, выявленной на ЭКГ или при холтеровском мониторировании, у 1732 москвичей в возрасте в среднем 68,5 лет составила 5,8% среди мужчин и 7,4% среди женщин [7]. Как у мужчин, так и у женщин распространенность ФП значительно увеличивалась с возрастом и достигала 10,0% и 12,8%, соответственно, в возрасте 75 лет и старше (рис. 1). Необходимо учитывать, что публикуемые эпидемиологические данные могут быть значительно заниженными, учитывая возможность бессимптомных пароксизмов ФП. Например, в российской когорте у каждого четвертого пациента самостоятельно проходившие пароксизмы ФП были зарегистрированы только при холтеровском мониторировании ЭКГ, а 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 [8]

ФП сопровождается более чем трехкратным увеличением риска смерти и является одной из основных причин инсульта, который характеризуется тяжелым и рецидивирующим течением и часто приводит к смерти или инвалидизации [9]. В российском исследовании у мужчин и женщин с устойчивой ФП относительный риск смерти от сердечно-сосудистых причин с поправкой на возраст, факторы риска и другие показатели увеличился в 2,29 и 3,65 раза, соответственно, а риск смерти от любых причин – в 2,50 и 3,46 раза [7].

С возрастом частота инсульта у пациентов с ФП значительно увеличивается. Во Фрамингемском исследовании ФП ассоциировалась почти с 5-кратным увеличением риска инсульта. У пациентов в возрасте 50-59 лет атрибутивный риск инсульта составил 1,5%, а в возрасте 80-89 лет – 23,5% [10]. Интересно, что в этом исследовании с возрастом роль артериальной гипертонии, коронарной болезни сердца и сердечной недостаточности как факторов риска инсульта уменьшалась ($p<0,05$), и после 80 лет ФП была фактически единственным сердечно-сосудистым состоянием, служившим независимым фактором риска инсульта ($p<0,001$). В крупном когортном исследовании среди более 180000 пациентов с ФП частота развития инсульта в течение 5 лет у больных в возрасте ⩾80 лет была примерно в 1,5 раза выше, чем у пациентов в возрасте 67-69 лет (7,4% и 5,3%, соответственно) [11].

Во Фрамингемском исследовании было показано, что инсульт у пациентов с ФП протекает тяжелее, чаще рецидивирует и сопровождается более высокой смертностью, чем у больных без ФП [12]. В наблюдательном исследовании смертность в течение 5 лет после инсульта, связанного с ФП, составила 60,8%, а частота повторного инсульта – 21,5% [13]. Более того, к концу 5-летнего наблюдения после индексного инсульта только 14% больных с ФП были живы и не требовали постороннего ухода. В этом исследовании возраст был одним из факторов, ассоциировавшимся с увеличением риска смерти и инвалидизации в течение 5 лет после перенесенного инсульта.

Таким образом, ФП встречается по крайней мере у каждого десятого человека, достигшего 80-летнего возраста, и сопровождается значительным увеличением риска инсульта, который часто рецидивирует и в большинстве случаев приводит к инвалидизации и смерти. Соответственно, одной из главных задач врача при ведении пациента старческого возраста с ФП является снижение риска развития инсульта.

Профилактика инсульта у пациентов в возрасте ⩾80 лет

Основа профилактики инсульта у пациентов с ФП – применение непрямых и прямых оральных антикоагулянтов, которые необходимо назначать, если значение индекса по шкале CHA_2DS_2-VASc составляет по крайней мере 2 у мужчин и 3 у женщин [4]. Возрасту 75 лет и более присвоено 2 балла по этой шкале [14]. Соответственно, антикоагулянтная терапия показана всем больным с ФП, достигшим 80-летнего возраста. В соответствии с действующими российскими и европейскими рекомендациями препаратами первой линии являются ПОАК, учитывая их преимущества перед варфарином, приобретающие еще большее значение у людей старческого возраста, которым бывает трудно регулярно мониторировать международное нормализованное отношение (МНО) из-за ограниченной мобильности или титровать дозу непрямого антикоагулянта из-за когнитивных расстройств. Кроме того, в сравнительных исследованиях ПОАК превосходили варфарин

не только по показателям эффективности, но и безопасности. По данным мета-анализа регистрационных исследований RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE и ENGAGE AF–TIMI 48, в которых изучали дабигатран, ривароксабан, апиксабан и эдоксабан (последний не зарегистрирован в Российской Федерации), соответственно, лечение ПОАК привело к снижению риска развития инсульта или системных эмболий на 19% по сравнению с варфарином (p<0,0001). Кроме того, при применении ПОАК было выявлено снижение общей смертности на 10% (p=0,003) и риска внутримозговых кровотечений на 52% (p<0,0001) по сравнению с таковыми при лечении варфарином [15]. Результаты мета-анализа позволяют сделать вывод, что ПОАК у пациентов с неклапанной ФП превосходят варфарин по эффективности в профилактике инсульта, но значительно реже вызывают развитие геморрагического инсульта и внутримозговых кровоизлияний, которые представляют угрозу для жизни.

В рандомизированных клинических исследованиях доля пациентов в возрасте ⩾75 лет составляла от 31% до 44%, что позволило сопоставить эффективность и безопасность варфарина и ПОАК у больных старческого возраста. В этой выборке риск развития инсульта или системных эмболий при лечении ПОАК снизился на 22% по сравнению с таковым в группе варфарина (против 15% у пациентов более молодого возраста), в то время как частота больших кровотечений достоверно не отличалась между группами сравнения. Самой большой (44%) доля пациентов в возрасте ⩾75 лет была в исследовании ROCKET AF, в котором проводилось сравнение ривароксабана с варфарином [16]. В этом исследовании терапия ривароксабаном привела к снижению риска развития инсульта или системных эмболий на 21% по сравнению с варфарином. Частота больших и клинически значимых кровотечений была сопоставимой в группах ривароксабана и варфарина, однако смертельные кровотечения и кровотечения из жизненно важных органов встречались реже при лечении ривароксабаном, прежде всего за счет более низкого риска геморрагического инсульта и внутричерепного кровотечения. По данным заранее запланированного субанализа исследования ROCKET AF, результаты лечения ривароксабаном были сопоставимыми у пациентов в возрасте до 75 лет и ⩾75 лет, хотя частота как инсульта, так и больших кровотечений у пациентов старческого возраста была ожидаемо выше, чем у больных в возрасте до 75 лет [17]. В обеих выборках у больных, получавших ривароксабан, было отмечено недостоверное снижение риска инсульта и системных эмболий и статистически значимое снижение частоты внутримозговых кровотечений по сравнению с таковыми в группе варфарина при сопоставимом риске развития больших и клинически значимых кровотечений. Кроме того, применение ривароксабана у пациентов в возрасте ⩾75 лет позволило предотвратить больше нежелательных событий (негеморрагический инсульт, жизнеугрожающие кровотечения и смерть от всех причин) по сравнению с варфарином, чем у более молодых пациентов.

Хотя в рандомизированные контролируемые исследования ПОАК включали в основном пациентов пожилого и старческого возраста (средний возраст более 70 лет), однако доля людей в возрасте ⩾80 лет была относительной небольшой. Эффективность и безопасность ПОАК у гериатрических пациентов специально изучали в когортных исследованиях, результаты которых дополняют данные, полученные в контролируемых клинических исследованиях. В тайваньском исследовании был проанализирован риск развития инсульта и внутримозгового кровотечения более чем у 14000 пациентов в возрасте ⩾90 лет с ФП, которых разделили на группы в зависимости от антитромботической терапии (варфарин, антиагреганты или не проводится) [18]. Частота ишемического инсульта и внутримозгового кровотечения достоверно не отличалась у больных, принимавших антиагреганты или не получавших какие-либо антитромботические средства. В то же время лечение варфарином привело к снижению риска ишемического инсульта (на 31%) по сравнению с этими группами и не сопровождалось увеличением риска внутримозгового кровотечения. Дополнительный анализ показал, что ПОАК по эффективности в профилактике ишемического инсульта не отличались от варфарина, однако риск внутримозгового кровотечения был значительно ниже (на 62%) при лечении препаратами этой группы. Результаты исследования иллюстрируют положение современных российских и европейских рекомендаций о том, что назначение антиагрегантов с целью профилактики инсульта у пациентов с ФП нецелесообразно.

Те же авторы ретроспективно сопоставили результаты применения ПОАК (ривароксабана, дабигатрана или апиксабана) и варфарина у 64169 больных с неклапанной ФП, разделенных на страты с учетом возраста (65-74, 75-89 и ⩾90 лет). Анализировали различные конечные точки, включая ишемический инсульт, внутримозговое кровотечение, большое кровотечение, смерть от любых причин, а также нежелательные исходы в целом (внутримозговое кровотечение, большое кровотечение или смерть от любых причин) [19]. В целом лечение ПОАК у пациентов в возрасте ⩾65 лет привело к достоверному снижению риска всех указанных исходов по сравнению с варфарином. Хотя результаты сравнения несколько отличались в возрастных когортах пациентов, тем не менее, даже у больных в возрасте ⩾90 лет они были в пользу ПОАК. Более того, лечение этими препаратами у пациентов старшего возраста сопровождалось более значительным снижением риска внутримозгового кровотечения и суммарного риска нежелательных исходов по сравнению с таковыми в группе варфарина.

Тайваньские авторы сопоставили также результаты лечения варфарином и отдельными ПОАК более чем у 15000 пациентов в возрасте ⩾85 лет с неклапанной ФП на основании анализа тех же конечных точек [20]. Сравнение каждого ПОАК, в том числе дабигатрана,

ривароксабана и апиксабана, с варфарином проводили в группах пациентов, подобранных по различным исходным показателям, чтобы исключить их возможное влияние на эффективность и/или безопасность терапии. При лечении ривароксабаном по сравнению с варфарином было выявлено достоверное снижение риска ишемического инсульта (на 22%), внутримозгового кровотечения (на 55%), смерти (на 44%) и нежелательных исходов в целом (на 36%). Увеличение безопасности антикоагулянтной терапии было отмечено и при применении дабигатрана (снижение риска внутримозгового кровотечения, смерти и нежелательных исходов в целом) и апиксабана (снижение риска смерти и нежелательных исходов в целом), однако снижения риска ишемического инсульта при лечении этими препаратами по сравнению с варфарином выявлено не было.

C. Coleman и соавт. проанализировали результаты лечения ривароксабаном у 4398 пациентов в возрасте ⩾80 лет с неклапанной ФП на основании административной базы данных [21]. Группу сравнения составили 4398 пациентов с ФП, получавших варфарин и подобранных по различным показателям (propensity score). Лечение ривароксабаном привело к снижению относительного риска развития системных эмболий и ишемического инсульта на 39% по сравнению с варфарином. Частота больших кровотечений не отличалась между группами, хотя геморрагический инсульт и внутримозговое кровотечение несколько реже развивались в группе ривароксабана.

В целом в ретроспективных исследованиях, проводившихся на основании анализа реальной клинической практики, преимущества ПОАК перед варфарином у пациентов в возрасте ⩾80 лет были даже более значительными, чем в рандомизированных клинических исследованиях. Интерпретировать эти данные следует с осторожностью с учетом отсутствия рандомизации и ретроспективного дизайна, хотя в подобных исследованиях всегда вносится поправка на возможные различия целого ряда исходных показателей, что позволяет повысить надежность полученных данных.

Хотя польза применения антикоагулянтов с ФП не вызывает сомнения, однако на практике врачи далеко не всегда назначают эти препараты даже при наличии высокой угрозы инсульта. I. Ogilvie и соавт. провели систематизированный обзор исследований, в которых изучалась тактика профилактики инсульта у пациентов с ФП в обычной клинической практике [22]. В большинстве исследований частота назначения антикоагулянтов больным группы высокого риска была ниже 70% (указанный показатель был выбран авторами в качестве критерия неадекватности профилактики инсульта) даже у больных, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку. V. Baczek и соавт. изучили зависимость между частотой применения антикоагулянтов у пациентов с ФП и возрастом [23]. Авторы показали, что американские врачи не так часто назначают пероральные антикоагулянты молодым пациентам с ФП, вероятно, считая риск инсульта невысоким. С возрастом частота антикоагулянтной терапии увеличивалась, однако после достижения возраста около 75-80 лет она вновь снижалась. Основными препятствиями к назначению оральных антикоагулянтов людям старческого возраста являются опасения врачей по поводу кровотечений и сомнения в положительном соотношении пользы и риска антикоагулянтной терапии, хотя приведенные выше данные рандомизированных и наблюдательных исследований свидетельствуют об обратном.

Недавно были опубликованы результаты наблюдательного исследования SAFIR-AC, в котором у 1903 пациентов в возрасте ⩾80 лет с ФП сравнивали безопасность ривароксабана и непрямых антикоагулянтов [24]. Это проспективное исследование было уникальным, так как самому молодому пациенту было 80 лет, а средний возраст больных составил 86 лет. При этом почти четверть (23%) пациентов были в возрасте старше 90 лет. Как и следовало ожидать, у больных, включенных в исследование SAFIR-AC, были высокими частота сопутствующих заболеваний (средний балл по шкале Чарльсона 6,7±2,0) и риск инсульта (CHA_2DS_2-VASc – 4,6±1,4). Риск развития больших, внутримозговых, желудочно-кишечных кровотечений, ишемического инсульта и смерти от любых причин анализировали в течение 1 года после назначения антикоагулянтов с помощью модели множественной регрессии Кокса и в когортах пациентов, сопоставимых по исходным показателям (propensity score). Лечение ривароксабаном привело к достоверному снижению риска больших кровотечений (на 34% в модели Кокса и на 47% в сопоставимых когортах) по сравнению с антагонистами витамина K (рис. 2), а также риска смертельных кровотечений, в основном за счет значимо меньшей частоты внутримозговых кровотечений (на 41% и 74%, соответственно, в двух моделях), которые составили около двух третей от всех фатальных геморрагических осложнений. Частота желудочно-кишечных кровотечений была также ниже при лечении ривароксабаном, однако разница риска их развития не была подтверждена в двух статистических моделях. При лечении ривароксабаном отмечена также тенденция к снижению риска ишемического инсульта.

Таким образом, результаты рандомизированных контролируемых исследований и ретроспективных и проспективных исследований, проводившихся в обычной клинической практике, свидетельствуют о том, что у пациентов в возрасте ⩾80 лет ПОАК по эффективности как минимум не уступают варфарину и другим антагонистам витамина K, но имеют достоверные преимущества по безопасности, прежде всего за счет значительного снижения риска внутримозговых кровотечений.

Профилактика сердечно-сосудистых исходов у пациентов с ФП

В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов и российскими рекомендациями, для улучшения прогноза необходим комплексный подход к

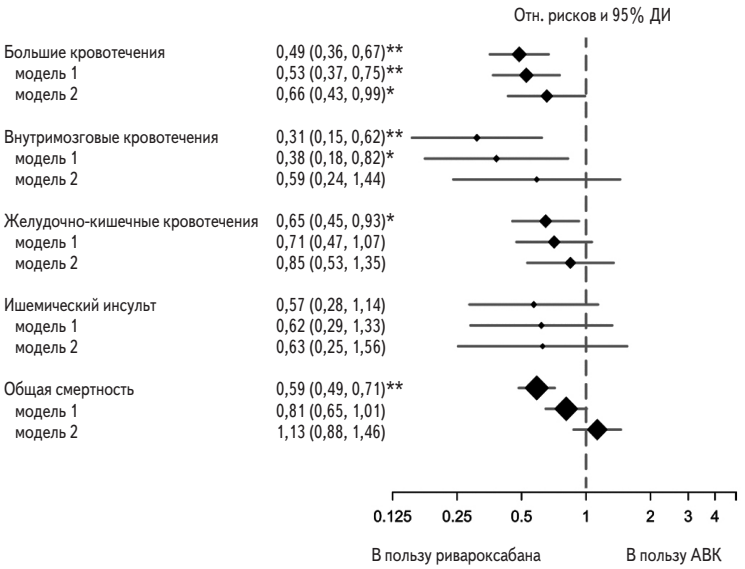


Рис. 2. Отношение рисков различных исходов в пациентов, получавших ривароксабан или антагонисты витамина К (АВК) в исследовании SAFIR-AC. Модель 1: модель Кокса с поправкой на возраст, пол, СКФ и индекс коморбидности. Модель 2: модель 1 + поправка на сниженное питание, анемию, падения, лечение антиагрегантами, амиодароном, ингибиторами протонной помпы и обратного захвата серотонина. *p<0,05; **p<0,001.

терапии ФП. Это означает, что наряду с профилактикой инсульта важно уделять особое внимание коррекции риска сердечно-сосудистых осложнений и лечению сопутствующих заболеваний [4]. Сердечно-сосудистые исходы, в частности инфаркт миокарда, нередко служат причиной смерти у больных с неклапанной ФП. В рандомизированных контролируемых исследованиях ПОАК доля этих исходов в структуре причин смертности больных с ФП составила 46% [25]. У больных с ФП риск развития инфаркта миокарда выше, чем у пациентов с синусовым ритмом. Например, в проспективном исследовании REGARDS, в которое были включены около 24000 пациентов без коронарной болезни сердца, ФП ассоциировалась с двухкратным увеличением риска инфаркта миокарда, а выявленная связь оставалась статистически значимой после внесения поправки на различные факторы, включая уровни липидов, АД, индекс массы тела, применение сердечно-сосудистых препаратов и др. [26]. Увеличение риска развития инфаркта миокарда у пациентов с ФП (относительный риск 1,54; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,26–1,85) было выявлено и при мета-анализе 15 когортных исследований [27]. В этом же мета-анализе ФП ассоциировалась со значительным увеличением риска сердечной недостаточности (относительный риск 4,62, 95% ДИ 3,13–6,83). Связь между ФП и инфарктом миокарда, в отличие от инсульта и сердечной недостаточности, вероятно, не является причинно-следственной, а скорее отражает общность факторов риска двух состояний, что не исключает необходимость профилактики сердечно-сосудистых исходов.

В наблюдательных исследованиях частота инфаркта миокарда у пациентов с ФП варьировалась от 0,4% до 2,5% в год, однако она была значительно выше при наличии стабильной коронарной болезни сердца (11,5% в год), поражения периферических артерий (4,5% в год), сердечной недостаточности (2,9% в год), а также у больных, перенесших вмешательства на коронарных артериях (6,3% в год) [28]. В Cardiovascular Health Study наличие ФП ассоциировалось с увеличением риска развития инфаркта у пациентов в возрасте как □80 лет, так и <80 лет [29]. Для оценки риска основных сердечно-сосудистых событий, в том числе смертельного и несмертельного инфаркта миокарда, реваскуляризации коронарных артерий и смерти от сердечно-сосудистых причин, у пациентов с ФП используется шкала 2MACE (от 0 до 7 баллов), одним из компонентов которой является возраст старше 75 лет (2 балла). Значение индекса по этой шкале ⩾3 позволяет с высокой чувствительностью и специфичностью предсказать развитие неблагоприятных исходов у пациентов с неклапанной ФП [30].

Для профилактики инфаркта миокарда и смерти от сердечно-сосудистых причин у пациентов с ФП необходима модификация факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе гиперхолестеринемии, гипергликемии, массы тела и т.п., которая может оказать благоприятное влияние и на течение самой аритмии [31]. С целью снижения риска артериальных тромботических осложнений у больных с синусовым ритмом используют также антиагреганты, которые нередко назначают в сочетании с антикоагулянтами и больным с ФП, хотя двойная антитромботическая терапия сопровождается дополнительным увеличением риска кровотечений. В соответствии с Европейскими рекомендациями по ведению больных с ФП (2020 г.) пациентам с неклапанной ФП и стабильной ИБС рекомендуется монотерапия антикоагулянтом [4]. Комбинированная терапия антикоагулянтом и антиагрегантом, например, ПОАК и клопидогрелом, при отсутствии ишемических осложнений обоснована только в течение первого года после неосложненного стентирования коронарных артерий у пациентов с острым коронарным синдромом и в течение 6 мес у пациентов с хронической ИБС. Короткий курс тройной антитромботической терапии пероральным антикоагулянтом, ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом (например, в течение ⩽1 недели) целесообразно проводить у части пациентов с ФП, перенесших острый коронарный синдром или чрескожное вмешательство на коронарных артериях, у которых имеется высокий риск ишемических осложнений [4].

В проспективном наблюдательном исследовании ATHERO-AF у 2366 пациентов с неклапанной ФП (средний возраст 75,1±9,0 лет) сравнивали эффективность непрямых антикоагулянтов и ПОАК в профилак-

тике сердечно-сосудистых исходов, включая фатальный и нефатальный инфаркт миокарда, вмешательства на коронарных артериях и смерть от сердечно-сосудистых причин [32]. В течение в среднем около 3 лет лечение ПОАК привело к значительному снижению риска сердечно-сосудистых осложнений в целом (на 36%) и инфаркта миокарда (на 50%) по сравнению с антагонистами витамина К.

Более высокую эффективность ПОАК в профилактике сердечно-сосудистых осложнений демонстрируют и результаты некоторых других исследований. В ретроспективном исследовании сравнивали ривароксабан (n=3257) и варфарин (n=5046) у пациентов с неклапанной ФП, сочетавшейся с коронарной болезнью сердца и/или заболеванием периферических артерий [33]. С помощью модели множественной регрессии Кокса авторы оценивали риск различных сердечно-сосудистых исходов (ишемический инсульт, инфаркт миокарда и необходимость в реваскуляризации периферической артерии/ампутации конечности) и больших кровотечений. Лечение ривароксабаном привело к снижению риска развития сердечно-сосудистых исходов на 32% по сравнению с варфарином, в то время как частота больших кровотечений была сходной в двух группах.

По данным нескольких мета-анализов клинических исследований, в которых антикоагулянты применяли по различным показаниям, отдельные ПОАК могут отличаться по эффективности в профилактике инфаркта миокарда. При мета-анализе 28 рандомизированных клинических исследований (n=138948), в которых ПОАК сравнивали с варфарином, эноксапарином, ацетилсалициловой кислотой и/или плацебо, было выявлено снижение риска развития инфаркта миокарда при лечении ривароксабаном по сравнению с контролем (на 22%). В то же время при применении дабигатрана риск развития острого коронарного синдрома был выше, чем в контрольной группе (на 30%), а при применении апиксабана существенно не изменился [34]. Сходные данные были получены и другими авторами. Y. Loke и соавт. при мета-анализе 27 рандомизированных контролируемых клинических исследований выявили снижение риска коронарных осложнений при применении ривароксабана [35].

ФП и хроническая болезнь почек

По крайней мере у трети больных ФП сочетается с хронической болезнью почек (ХБП) III-V стадии, т.е. снижением расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м^2 [36]. По данным российских регистров РЕКВАЗА и РЕКУР-ФП, частота ХБП у пациентов с ФП превышала 40% [37,38]. В российском исследовании среди 2983 госпитализированных пациентов с неклапанной ФП снижение СКФ <45 мл/мин/1,73 м^2 было выявлено в 27% случаев [39]. Особенно часто сочетание ФП и ХБП наблюдается у пациентов старческого возраста, учитывая прогрессирующее ухудшение функции почек с возрастом. По данным мета-анализа 4 рандомизированных клинических исследований ROCKET AF, RE-LY, ARISTOTLE и ENGAGE AF-TIMI 48, 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]. “Чистая” польза ПОАК, которую оценивали с учетом риска не только инсульта/системных эмболий, но и кровотечений, возрастала по мере ухудшения функции почек и была больше всего у пациентов с клиренсом креатинина 30-50 мл/мин. По данным субанализа исследования ROCKET AF, лечение ривароксабаном в дозе 15 мг один раз в день у больных с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин сопровождалось снижением риска кровотечений из жизненноважных органов и смертельных кровотечений по сравнению с варфарином [41].

Лечение ПОАК у пациентов с неклапанной ФП может улучшить почечные исходы по сравнению с варфарином [42]. Любые антикоагулянты могут вызвать развитие острого почечного повреждения (ОПП), связанного с чрезмерной антикоагуляцией и кровоизлияниями в клубочки почек. При лечении ПОАК это осложнение встречается реже, чем при применении варфарина, по-видимому, за счет более предсказуемого антикоагулянтного действия. В ретроспективном исследовании почечные исходы были проанализированы у 72000 пациентов с ФП, начавших лечение ривароксабаном или варфарином в течение предыдущих 12 мес [43]. Терапия ривароксабаном ассоциировалась со снижением риска развития ОПП на 19% и ХБП 5 стадии на 18% по сравнению с варфарином. Сходные данные были получены в ретроспективном исследовании более чем у 21000 пациентов с сахарным диабетом и неклапанной ФП. В этом исследовании риск развития ОПП при лечении ривароксабаном снизился на 17% по сравнению с таковым в группе варфарина, а риск развития ХБП 5 стадии – на 18% [44]. В другом ретроспективном исследовании у 9769 пациентов с неклапанной ФП лечение ПОАК в течение 2 лет ассоциировалось с достоверным снижением риска развития различных почечных исходов по сравнению с варфарином [45]. Снижение риска прогрессирования ХБП и развития ОПП было отмечено при применении ривароксабана и дабигатрана, в то время как при лечении апиксабаном риск почечных исходов не изменился.

В российском многоцентровом проспективном рандомизированном исследовании сравнивали показатели безопасности ривароксабана и варфарина и их влияние на функцию почек у 109 пациентов с неклапанной ФП и ХБП 4-й стадии или устойчивым снижением СКФ до 15–29 мл/мин/1,73 м^2 [46]. Частота небольших кровотечений и всех клинических значимых кровотечений при применении варфарина была достоверно выше, чем при лечении ривароксабаном. Кроме того, в группе ривароксабана выявлено значимое улучшение динамики уровня креатинина и СКФ.

Приверженность к лечению антикоагулянтами

В исследовании ARIC-NCS частота умеренных когнитивных расстройств и деменции у пациентов с ФП составила 40% и превышала таковую у пациентов с синусовым ритмом [47], что может быть следствием не только более высокой частоты инсульта, но и других факторов (бессимптомные инфаркты мозга, микрокровоизлияния, ишемия головного мозга). Когнитивные нарушения ограничивают независимость пациентов старческого возраста, затрудняют их лечение и снижают вероятность строгого выполнения врачебных рекомендаций, прежде всего в отношении мониторирования МНО при лечении антагонистами витамина К. Неадекватный контроль этого показателя может отразиться не только на эффективности, но и безопасности антикоагулянтной терапии. Например, увеличение МНО ⩾5,0 повышает риск кровотечений при лечении варфарином, а при значении МНО ⩾3,5 у пациентов пожилого возраста увеличивается риск внутримозговых кровоизлияний [48,49]. В контролируемом исследовании ROCKET AF частота указанных значений МНО в группе варфарина была относительно невысокой (1,3% и 11,6% времени, соответственно), однако в клинической практике она может быть выше, как и частота кровотечений при применении варфарина [17].

Отсутствие необходимости в мониторировании МНО и титровании дозы и низкий риск взаимодействия с другими лекарственными средствами, отличающие ПОАК от антагонистов витамина К, облегчают их применение у пациентов старческого возраста и могут способствовать повышению приверженности к лечению. Практически все пациенты в возрасте старше 75 лет периодически пропускают прием антикоагулянтов [50]. А.Н. Туров и соавт. сопоставивили приверженность к терапии различными ПОАК у 431 пациента старше 75 лет с ФП/трепетанием предсердий [51]. При двукратном приеме препаратов нарушения режима, дозы и схемы приема препаратов наблюдались чаще (63,9% для дабигатрана и 59,8% для апиксабана), чем при однократном режиме дозирования (45,5% для ривароксабана). Основными причинами нарушения приверженности к лечению у пациентов старческого возраста были пропуск очередного планового приема (43,6%) и изменение кратности приема препарата (16,9%). Частота приема дабигатрана и апиксабана, которые необходимо принимать два раза в сутки, нарушалась в 27,7% и 28,7% случаев, соответственно, а ривароксабана, который назначают один раз в сутки, – в 1,1%. Преимуществом ривароксабана является также маленький размер таблетки (0,6 см), которую можно измельчить и смешать с водой или жидкой пищей.

Заключение

Для улучшения прогноза пациентов с ФП, достигших 80-летнего возраста, необходимы не только профилактика инсульта, но и снижение риска развития других сердечно-сосудистых исходов и ухудшения функции почек. Результаты рандомизированных контролируемых и наблюдательных исследований свидетельствуют о том, что ПОАК у пациентов в возрасте ⩾80 лет с ФП по крайней мере не уступают антагонистам витамина К по эффективности в профилактике ишемического инсульта, но реже вызывают жизнеугрожающие кровотечения, прежде всего внутримозговые. Так, снижение риска развития больших и внутримозговых кровотечений, в том числе смертельных, при лечении ривароксабаном было продемонстрировано в проспективном исследовании SAFIR-AC, в которое включали только больных в возрасте 80 лет и старше. По данным мета-анализов клинических исследований, лечение ривароксабаном было эффективным и в профилактике инфаркта миокарда по сравнению с контролем. В ретроспективных исследованиях применение этого препарата сопровождалось также снижением риска прогрессирования ХБП и развития ОПП. Применение ПОАК, особенно ривароксабана, который назначают один раз в день, позволяет повысить повысить приверженность к лечению у людей, достигших 80-летнего возраста.

Конфликт интересов: Публикация подготовлена при поддержке компании Байер. PP-M_RIV-RU-0023-1.

1. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2019). World Population Prospects 2019: Highlights (ST/ESA/SER.A/423).
2. Федеральная служба государственной статистики. Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту на 1 января 2020 года. https://rosstat.gov.ru/compendium/document/13284.
3. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. Circulation. 2014;129:837-47.
4. 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.
5. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA 2001;285(18):2370-5.
6. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. Clin Epidemiol 2014;6:213-20.
7. Shkolnikova MA, Jdanov DA, Ildarova RA, et al. Atrial fibrillation among Russian men and women aged 55 years and older: prevalence, mortality, and associations with biomarkers in a population-based study. J Geriatr Cardiol 2020; 17(2):74-84.
8. 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.
9. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. 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.
10. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke 1991;22(8):983-8.
11. Piccini JP, Hammill BG, Sinner MF, et al. Clinical course of atrial fibrillation in older adults: the importance of cardiovascular events beyond stroke. Eur Heart J 2014;35(4):250-56.
12. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. Stroke 1996;27(10):1760-4.
13. Hayden DT, Hannon N, Callaly E, et al. Rates and determinants of 5-year outcomes after atrial fibrillation-related stroke: A population dtudy. Stroke 2015;46(12):3488-93.
14. 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.
15. 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
16. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365(10):883-91.
17. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). Circulation 2014;130(2):138-46.
18. Chao TF, Liu CJ, Lin YJ, et al. Oral anticoagulation in very elderly patients with atrial fibrillation: A nationwide cohort study. Circulation 2018;138(1):37-47.

19. Chao TF, Chiang CE, Liao JN, et al. Comparing the effectiveness and safety of nonvitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in elderly asian patients with atrial fibrillation: A nationwide cohort study. Chest 2020;157(5):1266-77.
20. Tsai CT, Liao JN, Chen SJ, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in AF patients ⩾ 85 years. Eur J Clin Invest 2021;e13488.
21. Coleman CI, Weeda ER, Nguyen E, Bunz TJ, Sood NA. Effectiveness and safety of rivaroxaban vs. warfarin in patients 80+ years of age with non-valvular atrial fibrillation. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes 2018;4(4):328-9.
22. Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, et al. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. Am J Med 2010;123(7):638-45.
23. Baczek VL, Chen WT, Kluger J, Coleman CI. Predictors of warfarin use in atrial fibrillation in the United States: a systematic review and meta-analysis. BMC Fam Pract 2012;13:5.
24. Hanon O, Vidal JS, Pisica-Donose G, et al. Bleeding risk with rivaroxaban compared with vitamin K antagonists in patients aged 80 years or older with atrial fibrillation. Heart 2020;heartjnl-2020-317923.
25. 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.
26. Soliman EZ, Safford MM, Muntner P, et al. Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction. JAMA Intern Med 2014;174(1):107-14.
27. Ruddox V, Sandven I, Munkhaugen J, et al. Atrial fibrillation and the risk for myocardial infarction, all-cause mortality and heart failure: A systematic review and meta-analysis. Eur J Prev Cardiol 2017;24(14):1555-66.
28. Violi F, Soliman EZ, Pignatelli P, Pastori D. Atrial fibrillation and myocardial infarction: a systematic review and appraisal of pathophysiologic mechanisms. J Am Heart Assoc 2016;5(5):e003347.
29. O'Neal WT, Sangal K, Zhang ZM, Soliman EZ. Atrial fibrillation and incident myocardial infarction in the elderly. Clin Cardiol 2014;37(12):750-5.
30. 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.
31. 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.
32. Pastori D, Menichelli D, Del Sole F, et al; ATHERO-AF study group. Long-term risk of major adverse cardiac events in atrial fibrillation patients on direct oral anticoagulants. Mayo Clin Proc 2020;S0025-6196(20)30854-5.
33. Coleman CI, Baker WL, Meinecke AK, et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and coronary or peripheral artery disease. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother 2020;6:159-166.
34. Mak K-H. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials. BMJ Open 2012;2:e001592.
35. 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.
36. 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.)].
37. Польшакова И.Л., Поветкин С.В. Структура лекарственной терапии и клиническая характеристика больных с фибрилляцией предсердий по данным исследования РЕКУР-ФП. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(5):733-740. Polshakova IL, Povetkin SV. Drug therapy structure and clinical characteristics of patients with atrial fibrillation according to data of REKUR-AF Study. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2018;14(5):733-740. (In Russ.)].
38. Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С. и др. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом "фибрилляция предсердий" в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным РЕгистра КардиоВАскулярных ЗАболеваний РЕКВАЗА). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2014;10(4):366-77 [Loukianov MM, Boytsov SA, Yakushin SS, et al. Diagnostics, treatment, associated cardiovascular and concomitant non-cardiac diseases in patients with diagnosis of "atrial fibrillation: in real outpatient practice (according to data of Registry of Cardiovascular Diseases, RECVASA). Rational Pharmacothery in Cardiology 2014;10(4):366-77 (In Russ.)].
39. Чашкина М.И., Козловская Н.Л., Андреев Д.А. и др. Распространенность хронической болезни почек поздних стадий у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, госпитализированных в кардиологические отделения. Кардиология 2020;60(2):41-6 [Chashkina MI, Kozlovskaya NL, Andreev DA, et al. Prevalence of advanced chronic kidney disease in patients with nonvalvular atrial fibrillation hospitalized in cardiology departments. Kardiologiia 2020;60(2):41-6 (In Russ.)].
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. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. Eur Heart J 2011;32:2387-94.
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. 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.
44. Hernandez AV, Bradley G, Khan M, et al. Rivaroxaban vs. warfarin and renal outcomes in non-valvular atrial fibrillation patients with diabetes. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes 2020;6(4):301-7.
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. Чашкина М.И., Андреев Д.А., Козловская Н.Л. и др. Показатели безопасности ривароксабана по сравнению с варфарином у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек поздних стадий. Кардиология. 2020;60(11):94–100 [Chashkina MI, Andreev DA, Kozlovskaya NL, et al. Safety performance of rivaroxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and advanced chronic kidney disease. Kardiologiia 2020;60(11):94–100 (In Russ.)].
47. Alonso A, Knopman DS, Gottesman RF, et al. Correlates of dementia and mild cognitive impairment in patients with atrial fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study (ARIC-NCS). J Am Heart Assoc 2017;6:e006014.
48. Fihn SD, Callahan CM, Martin DC, et al. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin: the National Consortium of Anticoagulation Clinics. Ann Intern Med 1996;124:970–9.
49. Fang MC, Chang Y, Hylek EM, et al. Age and the risk of warfarin-associated hemorrhage: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation study. J Am Geriatr Soc 2006;54:1231–6.
50. Качковский М.А. Приверженность медикаментозной терапии больных с фибрилляцией предсердий. Вестник РУДН 2010:(4):229-33 [Kachkovsky MA. Adherence to drug therapy for patients with atrial fibrillation. Bulletin of the RUDN University 2010:(4):229-33 (In Russ.)].
51. Туров А.Н., Панфилов С.В., Чиглинцева О.В. Эффективность, безопасность и приверженность при использовании новых антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий старше 75 лет. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2020;16(1):10-8 [Turov AN, Panfilov SV, Tschiglinzeva OV. The efficacy, safety and adherence to treatment wtih new anticoagulants in over 75 years old patients with atrial fibrillation. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2020;16(1):10-8 (In Russ.)].

Direct oral anticoagulants for prevention of stroke and other cardiovascular outcomes in patients aged 80 years or older with atrial fibrillation

S. Moiseev

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

Over the last decade, the number of people aged 80 years or over in Russia increased by 41% up to 5.7 mln. At least 10% of these individuals develop atrial fibrillation (AF). Treatment of rhythm disorders in the very elderly patients is challenging due to the high occurrence of comorbidities, including cognitive dysfunction, changes in the pharmacokinetics of drugs as a result of reduced kidney function, increased risk of interaction of drugs. The very elderly patients with AF have a higher risk of ischemic stroke and other cardiovasculat outcomes, including myocardial infarction, and should be treated with oral anticoagulants. The results of randomized controlled trials and prospective and retrospective observational studies suggest that in patients aged 80 years or older with non-valvular AF direct oral anticoagulants (DOAC) are at least as effective as vitamin K antagonists for prevention of ischemic stroke and are associated with a lower risk of intracerebral haemorrhage. The use of DOAC (once daily rivaroxaban in particular) impoves compliance to anticoagulation in the very elderly patients with non-valvular AF.

Key words. *Non-valvular atrial fibrillation, the very elderly, direct oral anticoagulants.*

Conflict of interest: supported by Bayer. PP-M_RIV-RU-0023-1.

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

To cite: Moiseev S. Direct oral anticoagulants for prevention of stroke and other cardiovascular outcomes in patients aged 80 years or older with atrial fibrillation. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(1): 16-23 (In Russ). DOI 10.32756/0869-5490-2021-1-16-23.

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания

Е.Л. Насонов

ФГБНУ "Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой", Москва, Россия; ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Для корреспонденции: Е.Л. Насонов. 1115522 Москва, Каширское шоссе, 34А. nasonov@irramn.ru

Для цитирования: Насонов ЕЛ. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Клин фармакол тер 2021; 30(1):24-29 [Nasonov EL. COVID-19 and immune-mediated inflammatory rheumatic diseases. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(1):24-29 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2021-1-24-29.

Пандемия коронавирусной болезни 2019 (coronavirus disease, COVID-19), этиологически связанной с вирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2), привлекла внимание медицинского сообщества к новым клиническим и фундаментальным проблемам иммунопатологии заболеваний человека. В процессе детального анализа спектра клинических проявлений и иммунопатологических нарушений при COVID-19 стало очевидным, что инфекция SARS-CoV-2 сопровождается развитием широкого спектра экстрапульмональных клинических и лабораторных нарушений, некоторые из которых характерны для иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ) и других аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний человека. Все это вместе взятое послужило основание для "репозиционирования" (drug repurposing) и применения по незарегистрированным показаниям (off-label) при COVID-19 противовоспалительных препаратов, ранее специально разработанных для лечения ИВРЗ. В статье обсуждаются перспективы изучения аутоиммунных механизмов и лечения COVID-19 с использованием глюкокортикоидов, генно-инженерных биологических препаратов, ингибиторов JAK и других блокаторов эффектов провоспалительных цитокинов.

Ключевые слова: *COVID-19, иммуновоспалительные ревматические заболевания, аутоиммунитет, глюкокортикоиды.*

Пандемия коронавирусной болезни 2019 (coronavirus disease, COVID-19), этиологически связанной с вирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2), привлекла внимание медицинского сообщества к новым клиническим и фундаментальным проблемам иммунопатологии ревматических заболеваний [1,2]. Важное значение имеют исследования, касающиеся применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и "таргетных" противовоспалительных препаратов, модулирующих внутриклеточную сигнализацию цитокинов, которые в течении последних 20 лет специально разрабатывались для лечения ИВРЗ [3,4]. Разработка и внедрение этих противовоспалительных препаратов являются ярким примером востребованности новых медицинских технологий для лечения не только ИВРЗ, но и COVID-19 [2,5] (табл. 1), а, в перспективе, и других вирус-индуцированных воспалительных заболеваний.

По современным представлениям в основе патогенеза COVID-19 лежит своеобразная вирус-индуцированная "дисрегуляция" ("асинхронизация") врожденного и приобретенного иммунитета, приводящая к гиперпродукции широкого спектра провоспалительных, противовоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов, других медиаторов воспаления, а также, вероятно, широкого спектра аутоантител [6-9]. Кульминацией иммунопатологического процесса при COVID-19 является так называемый синдром "цитокинового шторма" [10,11]. Напомним, что этот синдром представляет собой неоднородный клинико-лабораторный симптомокомплекс, включающий несколько патологических состояний: гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, синдром активации макрофагов и синдром "высвобождения цитокинов", индуцированный CAR-T-клеточной терапией (chimeric antigen receptor T-cell) [12]. У детей и очень редко у взрослых инфекция SARS-CoV-2 может привести к развитию так называемого мультисистемного воспалительного синдро-

ТАБЛИЦА 1. Общая иммунопатологическая характеристика и возможности фармакотерапии COVID-19 -ассоциированного "гипервоспалительного" синдрома и ИВРЗ

Цитокины	Клетки	Потенциальные патогенные эффекты	COVID-19 (концентрация в крови/клинические исследования	ИВРЗ	
				Основные показания	Зарегистрированные препараты
ФНО-α	Моноциты, макрофаги	• Воспаление • Системные эффекты: недомогание, метаболические и когнитивные нарушения • Тромбовоспаление	• Повышен (коррелирует с тяжестью и неблагоприятным прогнозом) • Клинические испытания	РА, АС, псориаз, ПсА	*мАТ к ФНО-α:* инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, цертолизумаб *Рекомбинантный белок:* этанерцепт
ИЛ-6	Моноциты, макрофаги, стромальные клетки, клетки эндотелия	• Воспаление • Системные эффекты: нарушение метаболизма липидов, анемия, лихорадка, недомогание, дисрегуляция оси гипоталамус–гипофиз–надпочечники • Синергическое действие с ФНО-α	• Повышен (коррелирует с тяжестью и неблагоприятным прогнозом) • Клинические испытания	РА, ГКА, ЮИА	*мАТ к ИЛ-6Р или ИЛ-6* тоцилизумаб, сарилумаб, олокизумаб *Ингибиторы JAK:* тофацитиниб, барицитиниб, упадацитиниб
ИЛ-1α/β	Моноциты, макрофаги, дендритные клетки	• Тромбовоспаление • Воспаление • Системные эффекты: лихорадка, нарушение метаболизма глюкозы, когнитивные нарушения • Синергические эффекты с ФНО-α и ИЛ-6 • Тромбовоспаление	• Повышен • Клинические испытания	АВЗ, системный ЮИА	*Рекомбинантный белок:* анакинра *мАТ к ИЛ-1β* канакинумаб
ИЛ-8 (CXCL8)	Моноциты, макрофаги, нейтрофилы, лимфоциты, клетки эндотелия, фибробласты, кератиноциты, хондроциты, синовиоциты, гепатоциты, мышечные клетки	• Воспаление	• Повышен • Клинические испытания: мАТ к ИЛ-8 (BMS-986253)	Нет данных	Нет данных
ГМ-КСФ	Моноциты, макрофаги, лимфоциты, стромальные клетки	• Воспаление • Боль	• Повышен • Клинические испытания	РА	*мАТ к ГМ-КСФ Ингибиторы JAK:* барицитиниб

Примечание. АВЗ – аутовоспалительные заболевания, РА – ревматоидный артрит, АС – анкилозирующий спондилит, ПсА – псориатический артрит, ГКА – гигантоклеточный артериит, ЮИА – юношеский идиопатический артрит

ма (Multisystem inflammatory syndrome in children/adults – MIS-C/A), напоминающего болезнь Кавасаки, синдром токсического шока и синдром активации макрофагов [13,14].

В процессе детального анализа спектра клинических проявлений и иммунопатологических нарушений при COVID-19 стало очевидным, что инфекция SARS-CoV-2 сопровождается развитием широкого спектра экстрапульмональных клинических и лабораторных нарушений, некоторые из которых характерны для ИВРЗ и других аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний человека (табл. 2) [15,16].

Рассматривая иммунопатогенез COVID-19 и ИВРЗ, следует обратить особое внимание на существование взаимосвязи между воспалением и гиперкоагуляцией, которая составляет основу неоднородного патологического процесса, получившего название "тромбовоспаление" ("иммунотромбоз") [17,18]. В настоящее время "тромбовоспаление" рассматривается как универсальный механизм развития как COVID-19 (так называемая COVID-19-ассоциированная коагулопатия), так и ИВРЗ и связано с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, индуцирующих активацию/повреждение эндотелиальных клеток (эндотелиопатия/эндотелиит) и тромбоцитов (тромбопатия) [19], активацией системы комплемента [20,21] и образованием нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular traps – NETs) [22,23].

Особый интерес представляет антифосфолипидный синдром (АФС) — симптомокомплекс, включающий рецидивирующие тромбозы (артериальные и/или венозные), акушерскую патологию и связанный с син-

ТАБЛИЦА 2. Клинические и лабораторные проявления аутоиммунной патологии при COVID-19

Заболевания или клинические проявления при COVID-19	Антитела	
	Тип	Значение
Синдром Гийена-Барре Синдром Миллера-Фишера	Антиядерные антитела	СКВ (диагноз); другие системные заболевания соединительной ткани
Антифосфолипидный синдром Иммунная тромбоцитопения СКВ Полимиозит/дерматомиозит	Антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, β_2-гликопротеину, волчаночный антикоагулянт), антитела к другим фосфолипидам	АФС (диагноз)
Болезнь Кавасаки	Антитела к двуспиральной ДНК	СКВ (диагноз)
Аутоиммунная гемолитическая анемия	Анти-MDA-5 антитела	Амиопатический дерматомиозит (диагноз)
Оптический нейромиелит	Антитела к эритроцитам	Аутоимунная гемолитическая анемия
NMDA-рецепторный энцефалит	Антитела к тромбоцитам	Иммунная тромбоцитопения
Миастения гравис	Антитела к C1q	Волчаночный нефрит
Диабет типа I	Антитела к ИФН-α	СКВ (связь с инфекцией)
Васкулит крупных сосудов Псориаз	Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (рАНЦА, сАНЦА)	Системные некротизирующий васкулиты (диагноз, активность?)
Болезнь Грейвса	Антитела к цитруллинированным белкам	Ревматоидный артрит (диагноз)
Саркоидоз Воспалительный артрит Ревматоидный артрит Интерстициальное заболевание легких	Ревматоидные факторы	Ревматоидный артрит (диагноз); часто выявляют на фоне инфекций
	Антитела к GD-1	Синдром Гийена-Барре (аксональная форма)

тезом антифосфолипидных антител, и особенно катастрофический АФС – редкая потенциально летальная форма АФС, характеризующаяся внутрисосудистым микротромбозом сосудов внутренних органов [24]. Предполагается, что при наличии генетической предрасположенности и/или других факторов риска развитие COVID-19-ассоциированной коагулопатии на фоне инфекции SARS-CoV-2 может быть связано с синтезом антифосфолипидных антител [17,25]. Наряду с антифосфолипидными антителами в сыворотках пациентов с COVID-19 с высокой частотой обнаруживаются так называемые антинуклеарные факторы, включающие широкий спектр специфических антиядерных антител, а также ревматоидные факторы (антитела к Fc-фрагменту IgG), характерные для ИВРЗ [9,26]. Следует напомнить, что аутоантитела не только являются диагностическими биомаркерами ИВРЗ, но и могут принимать участие в развитии системного воспаления за счет различных механизмов, в том числе антителозависимой активации системы комплемента, образования комплемент-активирующих иммунных комплексов и прямого цитотоксического повреждения неинфицированных клеток [27].

Для расшифровки природы взаимосвязи между инфекцией SARS-CoV-2 и развитием аутоиммунной патологии особый интерес представляет изучение нарушений регуляции синтеза интерферонов (ИФН) I типа [28], участвующих в иммунопатогенезе как COVID-19, так и ИВРЗ. Развитие тяжелого COVID-19 ассоциируется с аутосомально-рецессивными дефектами нескольких генов с “потерей функции” (loss-of-function), участвующих в сигнализации ИФН I типа [29], и образованием нейтрализующих антител к ИФН-α_2 [30]. Примечательно, что у четверти пациентов с системной красной волчанкой также определяются антитела к ИФН-α_2 [31].

Важные результаты, в определенной степени раскрывающие механизмы взаимосвязи между SARS-COV-2 и аутоиммунитетом, получены в процессе углубленного иммунофенотипирования В-клеток при COVID-19. Оказалось, что для пациентов с тяжелым течением COVID-19 [32] и системной красной волчанки [33] характерна активация экстрафолликулярного пути В-клеточного иммунного ответа.

До настоящего времени, несмотря на огромное число открытых и рандомизированных контролируемых исследований [34], тактика ведения пациентов с COVID-19 носит эмпирический характер и нуждается в дальнейшем совершенствовании.

Уже с начале пандемии COVID-19 возник интерес к хлорохину и гидроксихлорохину, синтетическим производным хинина (4-аминохинолиновые препараты), которые применяются в медицине более 70 лет – в начале для лечения малярии, а затем и широкого круга ИВРЗ [35] и обладают широким спектром антивоспалительных, иммуномодулирующих и антивирусных эффектов [35,36]. Хотя мета-анализы результатов рандомизированных клинических исследований (как правило, низкого качества) не подтвердили эффективность (снижение летальности) гидроксихлорохина у пациентов с тяжелым COVID-19 [37], имеются данные, что превентивное применение этого препарата у пациентов с легким и средне-тяжелым течением COVID-19 ассоциировалось со снижением риска госпитализации и даже летальности [38].

В настоящее время глюкокортикоиды фактически являются первыми и единственными препаратами, официально рекомендованными для лечения тяжелого/критического COVID-19 [39]. Особенно убедительные результаты получены в процессе широкомасштабного исследования RECOVERY (п=4321), впервые продемонстрировавшего достоверное снижение летальности (через 28 дней) у пациентов с COVID-19 (п=4321) на фоне лечения дексаметазоном по сравнению с контрольной группой больных, получавших стандартную терапию [40]. Летальность в двух

группах составила 23% и 26% (p<0,001), а снижение риска смерти оказалось наиболее заметным у пациентов, находившихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) (28% против 40%; p=0,0003) и нуждающихся в кислородной терапии (20% против 25%; p=0,0021). У пациентов, не нуждающихся в кислородной поддержке, эффективности дексаметазона не отмечено (летальность 18% и 14%, соответственно, в основной и контрольной группах; p=0,14). Эффективность глюкокортикоидов (дексаметазона, метилпреднизолона) в отношении снижения летальности при COVID-19 подтверждена в серии систематических обзоров и мета-анализе REACT [64]. Согласно рекомендациям, у пациентов с COVID-19 следует проводить короткий курс лечения глюкокортикоидами ГК (не более 10 дней) в умеренных дозах [41]. Однако, необходимо иметь в виду, что даже однократный прием ГК может приводить к увеличению риска осложнений, включая желудочные кровотечения, бактериальный сепсис и сердечную недостаточность [42].

В спектре цитокинов, принимающих участие в патогенезе ИВРЗ и COVID-19, большое значение придается интерлейкину (ИЛ)-6, а его ингибирование с использованием моноклональных антител к ИЛ-6 рецепторам (тоцилизумаб – ТЦЗ, сарилумаб – САР) или ИЛ-6 (олокизумаб) рассматривается как одно из важнейших направлений фармакотерапии COVID-19-ассоциированного “гипервоспалительного” синдрома [43,44]. По данным многочисленных открытых (проспективных и ретроспективных) исследований [43] и их мета-анализов [45], применение ТЦЗ ассоциировалось с тенденцией к улучшению функции легких, снижением потребности в ИВЛ и летальности у пациентов с тяжелым COVID-19. Однако в недавно завершенных рандомизированных клинических исследованиях не выявлено достоверного положительного влияния терапии ТЦЗ на выше перечисленные исходы COVID-19 [46]. В связи с этим представляют интерес предварительные результаты исследования REMAR-CAP, в котором оценивалась эффективность ТЦЗ и САР у пациентов с тяжелым COVID-19 (госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии для неинвазивной вентиляции легких или ИВЛ) [47]. В отличие от предыдущих рандомизированных клинических исследований, подавляющее большинство пациентов, вошедших в это исследование, получали терапию глюкокортикоидами и находились в тяжелой/критической стадии COVID-19. В группе пациентов, которым были назначены ингибиторы рецепторов ИЛ-6 (в течение 24 ч от начала терапии кислородом), отмечено достоверное снижение больничной летальности (на 28% в группе ТЦЗ и на 22% в группе САР). Эти данные позволяют предположить, что лечение ингибиторами рецепторов ИЛ-6 более эффективно в ранний период критической стадии COVID-19, не контролирующейся терапией глюкокортикостероидами.

Большое число исследований посвящено изучению эффективности терапии COVID-19 различными противовоспалительными и иммуномодулирующими препаратами. В качестве перспективной мишени рассматривается ИЛ-1β – ключевой патогенетический медиатор аутовоспалительных заболеваниий человека [48]. В серии открытых исследований продемонстрирована эффективность ингибиторов ИЛ-1β (моноклональных антител к ИЛ-1β – канакинумаба) или ИЛ-1α/β (рекомбинантного антагониста рецептора ИЛ-1 – анакинры) у пациентов с COVID-19 [49-58]. Однако, результаты рандомизированного клинического исследования CORIMUNO-ANA-1 не подтвердили эффективность анакинры у пациентов со средне-тяжелой и тяжелой COVID-19 пневмонией и острым респираторным дистресс-синдромом [59]. Предварительные результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования CAN-COVID также не подтвердили эффективность терапии канакинумабом у пациентов с COVID-19 пневмонией и гипервоспалительным синдромом [60]. Отрицательные результаты применения инновационных ингибиторов ИЛ-1 контрастируют с данными рандомизированного плацебо-контролируемого исследования COLCORONE [61] посвященного изучению эффективности колхицина (блокирует синтез ИЛ-1 и других воспалительных медиаторов за счет подавления активации инфламмасом) [62] у амбулаторных пациентов с COVID-19. На фоне лечения колхицином необходимость в госпитализации/летальность у пациентов с ПЦР-подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 была достоверно ниже (4,6%), чем в контрольной группе (6,0%, p=0,04). В целом, на фоне лечения колхицином (по сравнению с контролем) отмечено снижение риска госпитализаций на 25%, потребности в ИВЛ на 50% и летальности на 44%. Данные об эффективности колхицина при COVID-19 подтверждены в мета-анализе трех открытых исследований и трех рандомизированных контролируемых исследований [63].

Важное направление иммунофармакотерапии COVID-19 связано с применением ингибитора JAK 1/2 барицитиниба (БАРИ) – “таргетного” противовоспалительного препарата, высокая эффективность которого показана при ревматоидном артрите и других иммуновоспалительных заболеваниях [64]. Напомним, что БАРИ, ингибируя активность JAK1/2, подавляет сигнализацию широкого спектра “провоспалительных” цитокинов, в том числе ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10 и гранулоцитно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) и др., участвующих в развитии гипервоспалительного синдрома при COVID-19. Кроме того, БАРИ обладает способностью блокировать AP2-ассоциированную протеинкиназу, что предотвращает заражение SARS-Cov-2 клеток-мишеней и внутриклеточную сборку вируса [65]. Данные исследования ACTT-1 свидетельствуют о том, что комбинированная терапия БАРИ и ремдесивиром (нуклеотидный аналог с противовирусной активностью) обладает более высокой эффективностью, чем монотерапия ремдесивиром в отношении сокращения времени выздоровления (p=0,03) и уменьшения летальности [66]. Эти результа-

ты послужили основанием для ускоренной регистрации БАРИ в комбинации с ремдесивиром для лечения пациентов с COVID-19, нуждающихся в неинвазивной кислородной поддержке.

Таким образом, пандемия COVID-19 привлекла внимание к проблемам вирус-индуцированного аутоиммунитета и аккумулировала в себе многие направления научных и клинических исследований, касающихся изучения иммунопатогенеза и лечения ИВРЗ.

Конфликт интересов: нет.

1. Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога. Научно-практическая ревматология 2020;58(2):123-32. [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A rheumatologists's thoughts. Rheumatology Science and Practice 2020;58(2):123-32. (In Russ.)].
2. Schett G, Manger B, Simon D, Caporali R. COVID-19 revisiting inflammatory pathways of arthritis. Nat Rev Rheumatol 2020;16(8):465-470. .
3. Baker KF, Isaacs JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? Ann Rheum Dis 2018;77(2):175-87.
4. Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. Научно-практическая ревматология 2017;55(4):409-19. [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: new strategy, new targets. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2017;55(4):409-19 (In Russ.)].
5. Jamilloux Y, Henry T, Belot A, et al. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. Autoimmun Rev 2020;19(7):102567.
6. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, et al. Immunology of COVID-19: Current state of the science. Immunity 2020;52(6): 910-41.
7. Zhou T, Su TT, Mudianto T, Wang J. Immune asynchrony in COVID-19 pathogenesis and potential immunotherapies. J Exp Med 2020;217(10):e20200674.
8. Miossec P. Synergy between cytokines and risk factors in the cytokine storm of COVID-19: does ongoing use of cytokine inhibitors have a protective effect? Arthritis Rheumatol 2020;72(12):1963-66.
9. Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 и аутоиммунитет. Научно-практическая ревматология 2021;59(1) (принята к печати).
10. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al.; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet 2020;395(10229):1033-34.
11. Henderson LA, Canna SW, Schulert GS, et al. On the alert for cytokine storm: immunopathology in COVID-19. Arthritis Rheumatol 2020;72(7):1059-63.
12. Fajgenbaum DC, June CH, Cytokine Storm. N Engl J Med 2020; 383:2255-73.
13. Каледа МИ, Никишина ИП, Федоров ЕС, Насонов ЕЛ. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) у детей: уроки педиатрической ревматологии. Научно-практическая ревматология 2020;58(5):469-79 [Kaleda MI, Nikishina IP, Fedorov ES, Nasonov EL. Coronavirus Desease 2019 (COVID-19) in children: lessons from pediatric rheumatology. Rheumatology Science and Practice 2020;58(5):469-79.
14. Weatherhead JE, Clark E, Vogel TP, et al. Inflammatory syndromes associated with SARS-CoV-2 infection: dysregulation of the immune response across the age spectrum. J Clin Invest 2020;130(12):6194-7.
15. Novelli L, Motta F, De Santis M, et al. The JANUS of chronic inflammatory and autoimmune diseases onset during COVID-19 – A systematic review of the literature. J Autoimmun 2021;117:102592.
16. Ciaffi J, Meliconi R, Ruscitti P, et al. Rheumatic manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. BMC Rheumatol 2020;4:65.
17. Насонов Е.Л., Бекетова Т.В., Решетняк Т.М. и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания: на перекрестке проблем тромбовоспаления и аутоиммунитета. Научно-практическая ревматология 2020;58(4):353-67 [Nasonov EL, Beketova TV, Reshetnyak TM, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immune-mediated inflammatory rheumatic diseases: at the crossroads of thromboinflammation and autoimmunity. Rheumatology Science and Practice 2020;58(4):353-67 (In Russ.)].
18. Merrill JT, Erkan D, Winakur J. et al. Emerging evidence of a COVID-19 thrombotic syndrome has treatment implications. Nat Rev Rheumatol 2020;16:581-9.
19. Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. Lancet Respir Med 2020;8(6):e46-7.
20. Song W-C, FitzGerald GA. COVID-19, microangiopathy, hemostatic activation, and complement. J Clin Invest 2020;130(8):3950-53.
21. Trouw LA, Pickering MC, Blom AM. The complement system as a potential therapeutic target in rheumatic disease. Nat Rev Rheumatol 2017;13(9):538-47.
22. Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. J Exp Med 2020;217(6):e20200652.
23. Apel F, Zychlinsky A, Kenny EF. The role of neutrophil extracellular traps in rheumatic diseases. Nat Rev Rheumatol 2018;14(8):467-75.
24. Насонов Е.Л. (под ред.). Антифосфолипидный синдром. Москва: Литтерра; 2004, 424 с.
25. El Hasbani G, Taher AT, Jawad A, Uthman I. COVID-19, antiphospholipid antibodies, and catastrophic antiphospholipid syndrome: A possible association? Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord 2020;13:1179544120978667.
26. Pascolini S, Vannini A, Deleonardi G, et al. COVID-19 and immunological dysregulation: can autoantibodies be useful? Clin Transl Sci 2020;10.1111/cts.12908.
27. Ludwig RJ, Vanhoorelbeke K, Leypoldt F, et al. Mechanisms of autoantibody-induced pathology. Front Immunol 2017;8:603.
28. Насонов Е.Л., Авдеева А.С. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. Научно-практическая ревматология 2019;57(4):452-61 [Nasonov EL, Avdeeva AS. Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: new evidence. Rheumatology Science and Practice 2019;57(4):452-61 (In Russ.)].
29. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. Science 2020;370(6515):eabd4570.
30. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. Science 2020;370(6515):eabd4585.
31. Howe HS, Leung BPL. Anti-cytokine autoantibodies in systemic lupus erythematosus. Cells 2019;9(1):72.
32. Woodruff MC, Ramonell RP, Nguyen DC, et al. Extrafollicular B cell responses correlate with neutralizing antibodies and morbidity in COVID-19. Nat Immunol 2020;21(12):1506-16.
33. Jenks SA, Cashman KS, Woodruff MC, et al. Extrafollicular responses in humans and SLE. Immunol Rev 2019;288(1):136-48.
34. Jones CW, Woodford AL, Platts-Mills TF. Characteristics of COVID-19 clinical trials registered with ClinicalTrials.gov: cross-sectional analysis. BMJ Open 2020;10:e041276.
35. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. Nat Rev Rheumatol 2020;16:155-66.
36. Colson P, Rolain JM, Lagier JC, et al. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. Int J Antimicrob Agents 2020;55:105932.
37. Ghazy RM, Almaghraby A, Shaaban R, et al. A systematic review and meta-analysis on chloroquine and hydroxychloroquine as monotherapy or combined with azithromycin in COVID-19 treatment. Sci Rep 2020;10(1):22139.
38. Ladapo JA, McKinnon JE, McCullough PA, Risch H. Randomized controlled trials of early ambulatory hydroxychloroquine in the prevention of COVID-19 infection, hospitalization, and death: meta-analysis. MedRxiv 2020. https://doi.org/10.1101/2020.09.30.20204693.
39. World Health Organization. Accessed October 14, 2020 at https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19.
40. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 - Preliminary Report. N Engl J Med 2020 Jul 17:NEJMoa2021436.
41. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: A meta-analysis. JAMA 2020;324(13):1330-41.
42. Yao T-C, Huang Y-W, Chang S-M, et al. Association between oral corticosteroid bursts and severe adverse events: a nationwide population-based cohort study. Ann Intern Med 2020;173(5):325-30.
43. Nasonov E, Samsonov M. The role of Interleukin 6 inhibitors in therapy of severe COVID-19. Biomed Pharmacother 2020;131:110698.
44. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. Autoimmun Rev 2020;19(6):102537.
45. Han Q, Guo M, Zheng Y, et al. Current evidence of interleukin-6 signaling inhibitors in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Front Pharmacol 2020;11:615972.
46. Khan F, Stewart I, Fabbri L, et al. A systematic review of Anakinra, Sarilumab, Siltuximab with meta-analysis of Tocilizumab for Covid-19. medRxiv 2020.04.23.20076612
47. The REMAP-CAP Investigators, Gordon CA, Mouncey PR, Al-Beidh F, et al. interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19 – Preliminary report. medRxiv 2021.01.07.21249390.
48. Насонов Е.Л. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. Научно-практическая ревматология 2018;56 (Прил. 1):19-27. [Nasonov EL. The role of interleukin 1 in the development of human diseases. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56 (Suppl. 4):19-27 (In Russ.)].
49. Aouba A, Baldolli A, Geffray L, et al. Targeting the inflammatory cascade with anakinra in moderate to severe COVID-19 pneumonia: case series. Ann Rheum Dis 2020;79(10):1381-2.
50. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. Lancet Rheumatol 2020;2(6):e325-31.
51. Navarro-Millán I, Sattui SE, Lakhanpal A, et al. Use of anakinra to prevent mechanical ventilation in severe COVID-19: A case series. Arthritis Rheumatol 2020;72(12):1990-97.
52. Iglesias-Julián E, López-Veloso M, de-la-Torre-Ferrera N, et al. High dose subcutaneous Anakinra to treat acute respiratory distress syndrome secondary to cytokine storm syndrome among severely ill COVID-19 patients. J Autoimmun 2020;115:102537.
53. Huet T, Beaussier H, Voisin H, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. Lancet Rheumatol 2020;2(7):e393-400.
54. Cauchois R, Koubi M, Delarbre D, et al. Early IL-1 receptor blockade in severe inflammatory respiratory failure complicating COVID-19. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020;117(32):18951-53.
55. Generali D, Bosio G, Malberti F, et al. Canakinumab as treatment for COVID-19-related pneumonia: a prospective case-control study. Int J Infect Dis 2020:S1201-9712(20)32597-2.
56. Landi L, Ravaglia C, Russo E, et al. Blockage of interleukin-1β with canakinumab in patients with Covid-19. Sci Rep 2020;10(1):21775.
57. Ucciferri C, Auricchio A, Di Nicola M, et al. Canakinumab in a subgroup of patients with COVID-19. Lancet Rheumatol 2020;2(8):e457-8.
58. Sheng CC, Sahoo D, Dugar S, et al. Canakinumab to reduce deterioration of cardiac and respiratory function in SARS-CoV-2 associated myocardial injury with heightened inflammation (canakinumab in Covid-19 cardiac injury: The three C study). Clin Cardiol 2020;43(10):1055-63.
59. CORIMUNO-19 Collaborative group. Effect of anakinra versus usual care in

adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial. Lancet Respir Med 2021:S2213-2600(20)30556-7.
60. Study of efficacy and safety of canakinumab treatment for CRS in participants with COVID-19-induced pneumonia (CAN-COVID). NCT04362813. Clinicaltrials.gov. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04362813.
61. Tardif J-C, Bouabdallaoui N, L L'Allier PL, et al. Efficacy of colchicine in non-hospitalized patients with COVID-19. medRxiv 2021.01.26.21250494.
62. Алекберова З.С., Насонов Е.Л. Перспективы применения колхицина в медицине: новые данные. Научно-практическая ревматология. 2020;58(2):183-90 [Alekberova ZS, Nasonov EL. Prospects for using colchicine in medicine: new evidence. Rheumatology Science and Practice 2020;58(2):183-90 (In Russ.)].
63. Leonard Chiu L, Chow R, Chiu N, et al. Colchicine use in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. medRxiv 2021.02.02.21250960.
64. Насонов Е.Л., Лила А.М. Барицитиниб: новые возможности фармакотерапии ревматоидного артрита и других иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология 2020;58(3):304-16. [Nasonov EL, Lila AM. Baricitinib: new pharmacotherapy options for rheumatoid arthritis and other immune-mediated inflammatory rheumatic diseases. Rheumatology Science and Practice 2020;58(3):304-16 (In Russ.)].
65. Jorgensen SCJ, Tse CLY, Burry L, et al. A review of pharmacology, safety, and emerging clinical experience in COVID-19. Pharmacotherapy 2020;40(8):843-56].
66. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. N Engl J Med 2020 Dec 11: NEJMoa2031994. doi: 10.1056/NEJMoa2031994.

COVID-19 and immune-mediated inflammatory rheumatic diseases

E.L. Nasonov

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

During the pandemics of COVID-19 associated with SARS-CoV-2, great attention in the medical community was devoted to the new clinical and basic issues of immune pathogenesis of human diseases. The detailed analysis of clinical signs and symptomes and immune disorders that occur in COVID-19 patients suggested that SARS-CoV-2 infection is associated with various extrapulmonary clinical manifestations and laboratory abnormalitites that are typical for immune-mediated rheumatic diseases. These data justified drug repurposing and the off-label administration of various medications specially designed for patients with immune-mediated rheumatic diseases for the treatment of COVID-19. The author reviews the prospects for administration of glucocorticoids, biologic agents, JAK inhibitors and other anti-cytokine agents in patients with COVID-19.

Key words. *COVID-19, immune-mediated inflammatory rheumatic diseases, autoimmunity, glucocorticoids.*

For correspondence: E.L. Nasonov. Kashirskoye sh., 34A, Moscow 115522, Russia. nasonov@irramn.ru.

Conflict of interest: none declared.

To cite: Nasonov EL. COVID-19 and immune-mediated inflammatory rheumatic diseases. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(1):24-29 (In Russ). DOI 10.32756/0869-5490-2021-1-24-29.

Частота, факторы риска и прогностическое значение острого повреждения почек у госпитализированных больных с COVID-19: ретроспективное когортное исследование

Н.В. Чеботарева[1], С.А. Бернс[2], А.Л. Мясников[3], Т.В. Андросова[1], А.С. Бернс[1], Б.Б. Лобзов[3], М.В. Лебедева[1], М.Ю. Бровко[1], С.В. Моисеев[1]

[1]Клиника им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва, [2]ФГБУ "НМИЦ терапии и профилактической медицины" МЗ РФ, Москва, [3]Городская клиническая больница имени М.Е. Жадкевича ДЗ г. Москвы

Для корреспонденции: Н.В. Чеботарева, Москва, 119435, Россолимо, 11/5. natasha_tcheb@mail.ru

Для цитирования: Чеботарева Н.В., Бернс С.А., Мясников А.Л. и др. Частота, факторы риска и прогностическое значение острого повреждения почек у больных с COVID-19: ретроспективное когортное исследование. Клин фармакол тер 2021;30(1):30-35. [Chebotareva N, Berns S, Myasnikov A, et al. Prevalence, risk factors and prognostic significance of acute renal injury in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(1):30-35 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2021-1-30-35.

Цель. Изучить частоту, факторы риска и прогностическое значение острого повреждения почек в российской когорте госпитализированных больных с COVID-19.

Материал и методы. В исследование были включены 1280 госпитализированных пациентов с COVID-19, подтвержденным с помощью ПЦР мазка из рото- и носоглотки и/или компьютерной томографии. Острое повреждение почек (ОПП) диагностировали на основании динамики сывороточного уровня креатинина в соответствии с критериями KDIGO. Факторы риска развития ОПП и его прогностическое значение анализировали с помощью моделей множественной регрессии.

Результаты. Небольшая или умеренная протеинурия (от 0,3 до 3 г/л) определялась у 648 (50,6%) пациентов с COVID-19, гематурия - — у 77 (6,0%), лейкоцитурия — у 282 (22,0%). ОПП развилось у 371 (28,9%) пациента. В большинстве случаев наблюдалось ОПП 1-й стадии, а лечение гемодиализом потребовалось только 10 (2,7%) больным. Независимыми факторами риска ОПП были возраст старше 65 лет, повышение уровней маркеров воспаления (С-реактивного белка и ферритина), D-димера и удлинение АЧТВ. Во время госпитализации умерли 162 (12,7%) из 1280 пациентов. ОПП ассоциировалось с достоверным увеличением риска смерти (отношение рисков 3,96; 95% доверительный интервал 2,83—5,54).

Заключение. ОПП часто встречается у госпитализированных больных с COVID-19 и связано с достоверным увеличением риска летального исхода. Важную роль в развитии ОПП при COVID-19 играют воспалительный ответ и тромбообразование.

Ключевые слова. *COVID-19, острое повреждение почек, маркеры воспаления, D-димер.*

В декабре 2019 г. в Китае были зарегистрированы первые случаи SARS-CoV-2 инфекции, которая в части случае приводит к развитию двусторонней интерстициальной пневмонии, осложняющейся острым респираторным дистресс синдромом [1,2]. Функциональным рецептором SARS-CoV-2 является ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2), экспрессирующийся в различных органах и тканях человека — слизистой оболочке полости рта и носа, легких, желудочно-кишечном тракте, коже, лимфатических узлах, костном мозге, селезенке, печени, почках и головном мозге, что объясняет разнообразные клинические проявления COVID-19 [3,4]. Почки часто становятся мишенью для новой коронавирусной инфекции, так как АПФ2 в ткани почек экспрессируется даже в большем количестве, чем в легких [5,6].

Острое повреждение почек (ОПП) является одним из осложнений COVID-19, определяющим прогноз заболевания. В нескольких исследованиях было показано, что развитие ОПП при COVID-19 связано с высоким риском смерти [7-10]. Однако, приводятся противоречивые данные о частоте ОПП, которая варьировалась от 0,5 до 37% в разных исследованиях [7,9,11,12]. J. Hirsh и соавт. выявили признаки ОПП у 36,6% госпитализированных больных с COVID и у 89,7% больных, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [9]. В другом исследовании ОПП наблюдалось у 27% госпитализированных пациентов с COVID-19 и

чаще встречалось у пожилых людей с сопутствующими заболеваниями – артериальной гипертонией и сердечной недостаточностью [10]. Однако в некоторых исследованиях частота ОПП у больных с COVID-19 была значительно ниже. Например, L. Wang и соавт. не выявили нарушений функции почек у 116 госпитализированных пациентов [13]. По данным крупного китайского национального исследования, основанного на клинических данных из 552 больниц в 30 провинциях, автономных регионах и муниципалитетах (n=1099), ОПП развивается у 0,5% пациентов с подтвержденным COVID-19. Следует отметить, что в это исследование вошли пациенты моложе 60 лет, а у большинства из них отмечалось легкое течение заболевания [7]. Причиной несовпадения результатов разных исследований могут быть различия среднего возраста пациентов, доли больных с тяжелым течением вирусной пневмонии, частоты сопутствующих заболеваний и другие факторы.

Целью когортного исследования было определить частоту, факторы риска и прогностическое значение ОПП у пациентов с COVID-19.

Материалы и методы

Дизайн исследования и критерии отбора пациентов. В ретроспективное когортное исследование включали больных с COVID-19, госпитализированных с апреля по июнь 2020 года, независимо от результата анализа мазка из носоглотки и ротоглотки с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) на SARS-CoV-2. Если результаты вирусологического исследования были отрицательными, то диагноз устанавливали на основании клинических признаков острой респираторной инфекции в сочетании с характерными данными компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки при отсутствии других этиологических факторов.

КТ легких проводили всем больным при поступлении в стационар. Диагноз COVID-19 считали высоко вероятным при наличии многочисленных двухсторонних периферических (субплевральных) уплотнений легочной ткани по типу “матового стекла”, в том числе с консолидацией и/или симптомом “булыжной мостовой” [14]. Распространенность поражения легких оценивали следующим образом: КТ1 – 0-25% паренхимы легкого; КТ2 – 25-50%; КТ3 – 50-75% и КТ4 – более 75%.

Лабораторные показатели. При поступлении и в динамике с помощью стандартных методов определяли содержание в крови С-реактивного белка, ферритина (n=1087), лактатдегидрогеназы (ЛДГ; n=1217), D-димера (n=760), международное нормализованное соотношение (МНО; n=1179), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ; n=906).

Критерии диагностики ОПП. ОПП диагностировали в соответствии с критериями KDIGO [15]: повышение сывороточного содержания креатинина по крайней мере на 26,4 мкмоль/л (0,3 мг/дл) в течение 48 ч или более чем в 1,5 раза по сравнению с исходным показателем в течение предыдущих 7 дней или снижение объема мочи <0,5 мл/кг/ч в течение более 6 ч. Пациентов с ОПП распределяли по стадиям с учетом степени повышения сывороточного содержания креатинина по сравнению с исходным значением: 1-я – в 1,5-1,9 раза; 2-я – в 2,0-2,9 раза; 3-я – в 3,0 раза и более или повышение сывороточной концентрации креатинина ⩾353,6 ммоль/л (4,0 мг/дл) или начало заместительной почечной терапии.

Повышение уровня D-димера в сочетании с увеличением АЧТВ и уменьшением количества тромбоцитов в соответствии с критериями Международного общества тромбоза и гемостаза (ISTH) расценивали как признаки диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС).

Статистический анализ. Результаты представлены в виде медианы и межквартильного размаха (IQR) для непрерывных переменных с ненормальным распределением. Различия между группами проанализировали с использованием U-критерия Манна–Уитни, а кумулятивную частоту ОПП – с помощью метода Каплана-Мейера. Для оценки факторов риска ОПП применяли модель линейной регрессии, в которую включали следующие факторы: возраст, индекс массы тела, максимальные уровни МНО, АЧТВ, D-димера, показателей воспаления (СРБ, ферритина, фибриногена, ЛДГ), D-димера, протеинурии, уровень калия, наличие или отсутствие сахарного диабета и артериальной гипертонии, вид респираторной поддержки (отсутствует, введение увлажненного кислорода через назальные канюли, неинвазивная вентиляция легких, инвазивная вентиляция легких). Взаимосвязь ОПП и его тяжести с летальностью анализировали с использованием одно- и многофакторной регрессии Кокса с включением следующих факторов: возраст, пол, индекс массы тела, максимальные уровни МНО, АЧТВ, СРБ, ферритина, фибриногена, D-димера, ЛДГ, протеинурия, степень поражения легких по КТ, наличие и отсутствие респираторной поддержки и сопутствующих заболеваний, а также ДВС-синдрома.

Результаты

Клиническая характеристика больных. В исследование были включены 1280 госпитализированных больных с COVID-19 (медиана возраста 63 года). Число мужчин и женщин было сопоставимым. Более чем у половины пациентов имелись сопутствующие заболевания. Чаще всего встречались артериальная гипертония и другие сердечно-сосудистые заболевания, ожирение и сахарный диабет 2 типа. Почти две трети больных нуждались в респираторной поддержке (преимущественно введение кислорода через носовые канюли (табл. 1).

У 648 (50,6%) пациентов с COVID-19 была выявлена протеинурия, которая в большинстве случаев (у 638) не превышала 1 г/л. Более высокая протеинурия (от 1 до 3 г/л) определялась только у 10 (0,8%) пациентов. У 279 пациентов с протеинурией анализы мочи оценивали в динамике. У 223 больных протеинурия уменьшилась или исчезла к моменту выписки из стационара, у 34 – экскреция белка с мочой оставалась стабильной, а у 22 – увеличилась. Гематурия была выявлена у 77 (6,0%) пациентов, лейкоцитурия – у 282 (22,0%).

Частота и тяжесть ОПП. Развитие ОПП было отмечено у 371 (28,9%) из 1280 пациентов. У 10 (2,7%) из них была начата почечная заместительная терапия гемодиализом. У большинства больных (69,0%) наблюдалось ОПП 1-й стадии, реже – 2-й и 3-й стадии (у 18,3% и 12,7%, соответственно). Среди 134 пациентов, поступивших в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), ОПП диагностировали в 63 (47,0%) случаев.

У 96 (25,8%) из 371 пациента с ОПП сывороточное содержание креатинина было повышено уже на момент поступления в стационар (медиана 143,5 [118–160] мкмоль/л), в то время как у остальных больных ухудше-

ТАБЛИЦА 1. Клиническая характеристика 1280 больных с COVID-19

Показатели	Значения
Возраст, годы	63 [52-75]
Мужчины, n (%)	645 (50,4)
Сопутствующие заболевания, n (%)	
Артериальная гипертония	742 (58,0)
Сахарный диабет	264 (20,6)
Ожирение	495 (38,7)
ХБП 3-4-й стадии	70 (5,4)
Инсульт в анамнезе	79 (6,2)
Сердечно-сосудистые заболевания*	216 (16,9)
ХОБЛ	88 (6,9)
Солидные опухоли и гемобластозы	59 (4,6)
ИМТ, кг/м^2	29,5 [24,8-32,4]
Распространенность поражения легких, n (%)	
КТ 0	45 (3,5)
КТ 1	256 (20,0)
КТ 2	558 (43,5)
КТ 3	331 (26,0)
КТ 4	90 (7,0)
Респираторная поддержка, n (%)	
Не требовалась	541 (42,2)
Введение кислорода через канюли	619 (48,4)
Неинвазивная вентиляция легких	42 (3,3)
Механическая вентиляция легких	78 (6,1)
Длительность госпитализации, дни	10 [8-14]

Примечание: ХБП - хроническая болезнь почек, ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких, ИМТ - индекс массы тела. *ИБС, постоянная форма фибрилляции предсердий, хроническая сердечная недостаточность.

ние функции почек было выявлено впервые во время госпитализации.

При сопоставлении групп пациентов с ОПП и без ОПП мы выявили достоверные различия показателей воспаления (СРБ, ферритин, ЛДГ), гемостаза (МНО, АЧТВ, фибриноген, D-димер) и количества тромбоцитов. Наиболее высокие значения показателей воспаления и гемостаза определялись у пациентов с ОПП 3-й стадии (табл. 2). Уровень калия сыворотки составлял менее 3,5 ммоль/л при поступлении у 113 (8,8%) пациентов. У 90 (79,6%) из них наблюдались изменения в анализах мочи, а у 51 (45,1%) – в дальнейшем развилось ОПП.

Факторами риска ОПП в модели линейной регрессии были возраст более 65 лет, максимальные уровни СРБ, ферритина, а также увеличение АЧТВ (табл. 3). При построении ROC кривых уровню СРБ более 80 мг/л соответствовал наибольший показатель площади под кривой (AUC) – 0,722 (95% доверительный интервал [ДИ] 0,686–0,758) с чувствительностью 70,4% и специфичностью 60,2% для прогнозирования развития ОПП. Факторами риска ОПП 3 стадии помимо увеличения АЧТВ были максимальная концентрация D-димера во время госпитализации и необходимость в респираторной поддержке (табл. 3).

Прогностическое значение ОПП. Во время госпитализации умерли 162 (12,7%) пациента из 1280 госпитализированных больных, в том числе 111 (29,6%) из 371 пациентов с ОПП и 51 (5,6%) из 909 больных без ОПП. Развитие ОПП ассоциировалось с достоверным увеличением риска смерти (отношение рисков [ОР] 3,958, 95% ДИ 2,828- 5,542, p<0,0001). Самым высоким риск смерти был у пациентов с ОПП 3-й стадии (ОР 6,006, 95% ДИ 4,143-8,709, p<0,0001). В многофакторном регрессионном анализе Кокса факторами риска смерти госпитализированных больных с COVID-19 были ОПП (ОР 2,239, 95% ДИ 1,379-3,645), высокие концентрации СРБ (ОР 1,003, 95% ДИ 1,001-1,005) и тяжелое повреждение легких, требующее проведения неинвазивной и инвазивной вентиляции легких (ОР 2,315, 95% ДИ 1,867-2,871).

Обсуждение

В нашем исследовании развитие ОПП наблюдалось почти у трети (28,9%) из 1280 госпитализированных больных с COVID-19, хотя у большинства из них отмечалось ОПП 1-й стадии, а лечение гемодиализом потребовалось в единичных случаях. Независимыми факторами риска ОПП были пожилой возраст (старше 65 лет), а также высокие уровни С-реактивного белка и D-димера, удлинение АЧТВ и необходимость в респираторной поддержке. ОПП имело неблагоприятное прогностическое значение и ассоциировалось с 4-кратным увеличением риска смерти. Наиболее значительное увеличение риска смерти было отмечено у пациентов с ОПП 3-й стадии. Сходные данные были получены и в другом российском исследовании, в котором анализировали исходы у 1522 пациентов с тяжелым течением COVID-19, которым потребовалась госпитализация в ОРИТ для респираторной поддержки [16]. Частота ОПП у умерших пациентов была примерно в 3 раза

ТАБЛИЦА 2. Лабораторные показатели у больных с ОПП различных стадий и без ОПП

Показатели	Без ОПП	С ОПП	p	ОПП 1 стадии	ОПП 2 стадии	ОПП 3 стадии	p
МНО	1,08 (0,99-1,16)	1,17 (1,05-1,35)	<0,0001	1,12 (1,03-1,28)	1,19 (1,09-1,35)	1,38 (1,20-1,62)	1 vs 2 p<0,05 2 vs 3 p<0,001
АЧТВ, с	25,2 (22,0-29,7)	29,3 (24,8-41,8)	<0,0001	28,7 (24,7-37,3)	30,3 (25,3-49,0)	44,3 (28,5-67,6)	1, 2 vs 3 p<0,05
Ферритин, мкг/л	357 (178-521)	534 (360-649)	<0,0001	503 (349-631)	589 (421-653)	611 (486-660)	1 vs 2, 3 p<0,05
ЛДГ, ЕД/л	543 (433-688)	742 (518-1105)	<0,0001	662 (502-947)	877 (540-1230)	826 (717-1413)	1 vs 2 p<0,05 2 vs 3 p<0,05
СРБ, мг/л	64 (29-117)	122 (70-198)	<0,0001	104 (64-152)	134 (84-210)	218 (135-299)	1 vs 2 p<0,01 2 vs 3 p<0,001
D-димер, мг/л	0,1 (0,02-0,5)	0,4 (0,04-0,9)	<0,0001	0,4 (0,04-0,8)	0,5 (0,1-1,3)	1,8 (0,1-3,7)	1 vs 2 p<0,05 2 vs 3 p<0,05
Δ фибриноген, г/л	0 (0,0-1,8)	1,0 (0-3,2)	<0,001	0,1 (0-2,6)	1,3 (0-3,2)	2,1 (0-5,7)	1 vs 3 p<0,05
Δ тромбоциты, тыс/мкл	117 (106-127)	121 (115-134)	>0,05	111 (98-124)	114 (89-149)	153 (114-179)	1 vs 3 p<0,05

Примечание: Δ - разница между минимальным и максимальным показателем во время госпитализации

ТАБЛИЦА 3. Факторы риска ОПП у больных с COVID-19

Параметры	Нестандартизированные коэффициенты		Стандарт. коэффициенты, β	T	p
	B	Δ			
ОПП					
Возраст	0,002	0,001	0,063	2,034	0,042
АЧТВ	0,002	0,001	0,092	2,291	0,022
Ферритин	0,001	0,0001	0,254	6,210	0,0001
СРБ	0,163	0,039	0,162	4,218	0,0001
Респ. поддержка	0,363	0,012	0,726	29,91	0,0001
ОПП 3-й стадии					
АЧТВ	0,001	0,0001	0,171	2,491	0,013
D-димер, макс	0,020	0,008	0,109	2,400	0,017
% поражения легких	0,002	0,0001	0,426	5,717	0,0001
Респ. поддержка	0,143	0,013	0,723	11,185	0,0001

выше, чем у выживших больных, а ОПП ассоциировалось с достоверным увеличением риска летального исхода, в том числе после внесения поправки по полу и возрасту.

ОПП, вызванное COVID-19, является результатом взаимодействия нескольких патологических процессов. Полагают, что поражение почек может быть связано с прямым цитотоксическим действием вируса на клетки, поскольку вирусные частицы были обнаружены в подоцитах, канальцевом эпителии и эндотелии [10,17-19]. Прямое воздействие вируса на подоциты объясняет развитие протеинурии у части больных COVID-19. В нашем исследовании протеинурия встречалось достаточно часто – у половины пациентов с COVID-19, хотя преимущественно отмечались следовые значения протеинурии, которые не имели клинического значения. Мы также наблюдали изменения осадка мочи – гематурию и лейкоцитурию. Гематурия в нашем исследовании отмечалась несколько реже, чем в исследованиях других авторов [9,20]. Лейкоцитурия определялась чаще, чем гематурия, хотя прямую связь мочевого синдрома с вирусной инфекцией подтвердить сложно, учитывая возможность развития инфекции мочевыводящих путей у пожилых людей, а также вероятную связь этих изменений с установкой мочевых катетеров в ОРИТ. Некоторые исследования свидетельствуют о том, что появление протеинурии и/или эритроцитурии у больных COVID-19 может быть предиктором развития ОПП [20], однако мы не выявили такой связи в нашей когорте больных.

В нескольких опубликованных работах приводятся данные нефробиопсий, проведенных у больных с COVID-19 и высокой протеинурией/нефротическим синдромом в сочетании с нарушением функции почек [21-24]. Во всех случаях было установлено канальцевое повреждение разной степени выраженности (вплоть до острого канальцевого некроза). Лишь в единичных клинических наблюдениях нефротического синдрома гистологически определялась картина коллапсирующей нефропатии (фокального сегментарного гломерулосклероза – ФСГС) [21-23]. Важную роль в патогенезе этого варианта нефропатии играют интерфероны (α-, β- или γ) [25], поэтому развитие ее у больных с COVID-19 связывают с воздействием цитокинов на подоциты. Кроме того, у больных с COVID-19 и коллапсирующей нефропатией, как и при идиопатическом ФСГС, выявлены мутации гена *APOL1* [21,24]. В нашем исследовании высокая протеинурия более 3 г/л отмечалась у нескольких больных, в основном находившихся в ОРИТ с ОПП.

Гипокалиемия при поступлении определялась у 8,8% больных, т.е. значительно реже, чем в исследовании китайских авторов, которые выявили снижение сывороточного уровня калия у 93% госпитализированных пациентов с COVID-19 [26]. Гипокалиемия может быть следствием увеличения экскреции калия с мочой, которое у больных с COVID-19 связывают с активацией ангиотензина II и приемом диуретиков [26]. Итальянские исследователи выявили ассоциацию гипокалиемии у пациентов с COVID-19 с увеличением калийуреза, которое в половине случаев объяснялось приемом диуретиков. Однако примерно четверть пациентов не получали какие-либо лекарственные препараты, вызывающие гипокалиемию [27]. Одним из возможных объяснения усиления калийуреза при COVID-19 может быть повреждение канальцев под действием вируса или высоких концентраций цитокинов. Показано, что SARS-CoV-2 способствует привлечению CD68+ макрофагов в тубулоинтерстиций. В свою очередь, провоспалительные цитокины, продуцируемые макрофагами, могут способствовать повреждению канальцев и развитию канальцевой дисфункции [10]. Еще одной причиной гипокалиемии может быть потеря электролитов через желудочно-кишечный тракт при диарее.

Отсутствие точных доказательств наличия вируса в ткани почки свидетельствует о том, что почки могут повреждаться цитокинами, циркулирующими в крови или выделяющимися макрофагами и лимфоцитами в интерстициальных инфильтратах. Не менее важным считают повреждение вирусом SARS-CoV-2 эндотелия сосудов, активацию комплемента и гемостаза [10,28-30]. Обсуждается роль эндотелия и активации комплемента в развитии тромботической микроангиопатии почек при COVID-19. SARS-CoV-2, как известно, влияет на лектиновый путь активации комплемента [28], что было подтверждено обнаружением депозитов C5b-9, C4d и лектина в сосудах кожи, легких и почек у пациентов с COVID-19 [29].

Также известно, что стимуляция врожденного иммунитета (макрофагов и нейтрофилов) вирусом способствует высвобождению макрофагами тканевого фактора с активацией внешнего пути свертывания крови и выбросу нейтрофилами ферментов и нитей ДНК (так называемый NETosis от англ. *neutrophil extracellular traps*) с активацией внутреннего пути коагуляции [30,31]. По аналогии с синдромом активации макрофагов при COVID-19 наблюдается процесс иммунотромбоза, который запускается в легких и прогрессирует с развитием ДВС [32]. Мы выявили достоверную связь удлиненного

АЧТВ, высокого уровня D-димера, потребления фибриногена и тромбоцитов с развитием ОПП 3-й стадии. Аналогичные результаты были получены Cheng и соавт. [20] которые показали, что у пациентов с ОПП наблюдаются серьезные нарушения коагуляции, в том числе удлинение АЧТВ, повышение концентрации D-димера и снижение количества тромбоцитов.

Дополнительным неблагоприятным фактором развития ОПП, по-видимому, является гипоксия, в частности в нашем исследовании необходимость в респираторной поддержке была независимым фактором риска ОПП. По данным литературы, распространенное поражение легочной ткани и степень снижения насыщения крови кислородом свидетельствовали о более тяжелом поражении легких у пациентов с ОПП [33].

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что помимо гипервоспаления и продукции цитокинов, не менее важным фактором повреждения почек при COVID-19 является активация свертывания крови, а также острый респираторный дистресс синдром, особенно у больных с ОПП 3-й стадии, что согласуется с результатами опубликованных ранее исследований [9,11]. ОПП может быть одним из проявлений полиорганной недостаточности при сепсисе, вызванным как самим SARS-CoV-2, так и вторичной бактериальной или грибковой инфекцией [34-36]. В российском исследовании развитие септического шока было отмечено у 214 (19,9%) из 1078 больных с тяжелым течением COVID-19, госпитализированных в ОРИТ для респираторной поддержки [37]. Обсуждаются и другие причины, которые могут приводить к ОПП, такие как гиповолемия, прием нефротоксичных препаратов, кардио-ренальный синдром и рабдомиолиз [38-41].

Заключение

ОПП наблюдалось примерно у трети госпитализированных пациентов с COVID-19. В большинстве случаев было зарегистрировано небольшое и преходящее повышение сывороточного уровня креатинина, однако ОПП, особенно 3-й стадии, ассоциировалось со значительным увеличением риска смерти. Помимо пожилого возраста, факторами риска развития ОПП были высокие уровни уровни С-реактивного белка, ферритина, D-димера и АЧТВ, что указывает на роль воспалительного ответа и тромбообразования в патогенезе повреждения почки при COVID-19.

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. 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.)].
3. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus, Nature 2003;426:450-454. doi: 10.1038/nature02145.7
4. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis, J Pathol 2004;203:6317.
5. He X, Zhang L, Ran Q, et al. Integrative bioinformatics analysis provides insight into the molecular mechanisms of 2019-nCoV. medRxiv preprint. 2020. doi: 10.1101/2020.02.03.20020206.
6. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding, Lancet 2020. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
7. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med 2020;382:1708-20.
8. Ali H, Daoud A, Mohamed MM, et al. Survival rate in acute kidney injury superimposed COVID-19 patients: a systematic review and metaanalysis. Renal Failure 2020;42 (1):393–7.
9. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. Kidney Inter 2020;98:209–18.
10. Diao B, Wang CH, Wang RS, et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection, medRxiv preprint. 2020. doi: 10.1101/2020. 03.04.20031120.
11. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020;323(11):1061-9.
12. Li Z, Wu M, Guo J, et al. Caution on kidney dysfunctions of 2019-nCoV patients. Med Rx preprint 2020. doi: 10.1101/2020.02.08.20021212.
13. Wang L, Li X, Chen H, et al. Coronavirus disease 19 infection does not result in acute kidney injury: an analysis of 116 hospitalized patients from Wuhan, China. Am J Nephrol 2020;51:343–8.
14. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of imaging findings in 919 patients. Amer J Roentgenol 2020;215:87–93.
15. KDIGO - Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Intern 2012;2Suppl 1 Available from: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-AKI-Guideline-English.pdf.
16. 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.)]
17. Hua S, Ming Y, Chen W. et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. Kidney Intern 2020;98:219–27.
18. Hanley B, Naresh KN, Roufosse C, et al. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: A post-mortem study. Lancet Microbe 2020. doi:10.1016/s2666-5247(20)30115-4.
19. Braun F, Lütgehetmann M, Pfefferle S, et al. SARS-CoV-2 renal tropism associates with acute kidney injury. Lancet 2020;396:597–8.
20. Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. Kidney impairment is associated with in-hospital death of COVID-19 patients. medRxiv preprint (2020). doi: 10.1101/2020.02.18.20023242.
21. Kissling S, Rotman S, Gerber C, et al. Collapsing glomerulopathy in a COVID-19 patient, Kidney Int 2020. doi: https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.006
22. Kudose S, Batal I, Santoriello D, Xu K, Barasch J, Peleg Y et al. Kidney Biopsy Findings in Patients with COVID-19. JASN 2020;31:1959–68.
23. Sharma P, Uppal NN, Wanchoo R, et al. COVID-19-associated kidney injury: A case series of kidney biopsy findings. JASN 2020;31(9):1948-58.
24. Larsen CP, Bourne TD, Wilson JD, et al. Collapsing glomerulopathy in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19), Kidney Int Rep 2020. https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.04.002.
25. Markowitz G, Nasr S, Stokes M, D'Agati V. Treatment with IFN-α, -β, or -γ is associated with collapsing focal segmental glomerulosclerosis. CJASN 2010;5(4):607-15.
26. Chen D, Li X, Song Q et al. Hypokalemia and clinical implications in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). medRxiv 2020. https://doi.org/10.1101/2020.02.27.20028530.
27. Gaetano A, Annachiara F, Francesco F, et al. Hypokalemia in patients with COVID-19. medRxiv 2020. https://doi.org/10.1101/2020.06.14.20131169.
28. Zhou Y, Lu K, Pfefferle S. A single asparagine-linked glycosylation site of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike glycoprotein facilitates inhibition by mannose-binding lectin through multiple mechanisms. J Virol 2010;84: 8753–8764.
29. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. Transl Res 2020;220:1–13.
30. Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM. Thrombo-inflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. Blood 2019;133:906–918.
31. Zucoloto AZ, Jenne CN. Platelet-neutrophil interplay: insights into neutrophil extracellular trap (NET)-driven coagulation in infection. Front Cardiovasc Med 2019;6:85.
32. Henrya BM, Vikseb J, Benoitc C, et al. Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hyper coagulopathy and microvascular immunothrombosis. Clinica Chimica Acta 2020;507:167-73.
33. Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. Nature Rev Nephrol 2020;16:308–10.
34. Hui DS, Azhar EI, Madani TA et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel Coronaviruses to global health - the latest 2019 novel Coronavirus outbreak in Wuhan China. Int J Infect Dis 2020;91:264-6.
35. Chen N, Zhou M, Dong X et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet 2020;395:507-13.
36. Beltrán-García J, Osca-Verdegal R, Pallardó FV et al. Sepsis and coronavirus disease 2019: common features and anti-inflammatory therapeutic approaches. Crit

Care Med 2020 doi: 10.1097/CCM.0000000000004625.
37. Глыбочко П.В., Фомин В.В., Моисеев С.В. и др. Факторы риска раннего развития септического шока у больных тяжелым COVID-19. Терапевтический архив 2020;11:17-23 [Glybochko PV, Fomin VV, Moiseev SV, et al. Risk factors for early development of septic shock in patients with severe COVID-19. Terapevticheskiy arkhiv 2020;11:17-23 (In Russ.)].
38. Yuan H, Lu X, Guo E, et al. Clinical features of acute kidney injury in Coronavirus disease 2019 - A case report with review of literature. Urol Nephrol 2020 DOI: 10.21203/rs.3.rs-18031/v1.
39. Taxbro K, Kahlow H, Wulcan H, Fornarve A. Rhabdomyolysis and acute kidney injury in severe COVID-19 infection. BMJ Case Rep 2020;13:e237616.
40. Tram N, Chiodini B, Montesinos I, et al. Rhabdomyolysis and acute kidney onjury as leading COVID-19 presentation in an adolescent. Pediat Inf Dis J 2020; 39:314-15.
41. Momtazmanesh S, Shobeiri P, Hanaei S, et al. Cardiovascular disease in COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 10,898 patients and proposal of a triage risk stratification tool. Egypt Heart J 2020;72:41.

Prevalence, risk factors and prognostic significance of acute renal injury in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study

N.V. Chebotareva[1], S.A. Berns[2], A.L. Myasnikov[3], T.V. Androsova[1], A.S. Berns[1], B.B. Lobzov[3], M.V. Lebedeva[1], M.Yu. Brovko[1], S.V. Moiseev[1]

[1]Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, [2]National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, [3]Zhadkevich City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Aim. To evaluate the prevalence, risk factors and prognostic significance of acute kidney injury (AKI) in the Russian cohort of hospitalised patients with COVID-19.

Material and methods. We enrolled 1280 consecutive hospitalized patients with COVID-19 in a retrospective study. Diagnosis of COVID-19 was verified by PCR and/or typical CT findings. Changes in serum creatinine were evaluated during hospitalisation to diagnose AKI according to KDIGO criteria. Factors associated with development of AKI and its prognostic significance were studied using multiple regression models.

Results. Mild to moderate proteinuria (0.3 to 3 g/L) was found in 648 (50.6%) patients with COVID-19, hematuria in 77 (6.0%) patients, and leucocyturia in 282 (22.0%) patients. After admission, AKI occurred in 371 (28.9%) patients. Most of them presented with mild increase in serum creatinine, whereas only 10 (2.7%) patients required treatment with hemodialysis. Independent risk factors for AKI included age over 65 years, elevated inflammatory biomarkers (C-reactive protein and ferritin), D-dimer and ACTT. 162 (12.7%) of 1280 patients with COVID-19 died in the hospital. AKI was associated with a higher risk of death (hazards ratio of 3.96, 95% confidence interval 2.83-5.54).

Conclusion. AKI frequently occurred in hospitalized patients with COVID-19 and was associated with a higher risk of death. Inflammatory response and thrombosis contribute significantly to AKI in patients with COVID-19.

Key words. *COVID-19, acute kidney injury, inflammatory biomarkers, D-dimer.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: N. Chebotareva. Rossolimo, 11/5, Moscow, 119435, Russia. natasha_tcheb@mail.ru.

To cite: Chebotareva N, Berns S, Myasnikov A, et al. Prevalence, risk factors and prognostic significance of acute renal injury in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(1):30-35 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2021-1-30-35.

Клинико-экономическое обоснование скрининга на болезнь Фабри у детей групп риска

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

Кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии Первого Московского медицинского государственного университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва

Для корреспонденции: М.В. Журавлева. Москва, 119881, Трубецкая ул., 8/2. doc@pharmset.ru

Для цитирования: Журавлева М.В., Химич Т.В., Гагарина Ю.В., Котровский В.А. Клинико-экономическое обоснование скрининга на болезнь Фабри у детей групп риска. Клин фармакол тер 2021;30(1):36-42 [Zhuravleva MV, Khimich TV, Gagarina YuV, Kotrovskiy VA. Clinical and economic impact of screening for Fabry disease in children from high risk groups. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021; 30(1):36-42 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2021-1-36-42.

Цель. Оценить степень снижения социально-экономического бремени болезни Фабри (БФ) путем обязательного скрининга детей и подростков с заболеваниями, “маскирующими” БФ, и последующей терапии.

Материал и методы. Оценивали затраты на лабораторный скрининг БФ у детей и подростков с основными диагнозами, “маскирующими” БФ (ревматоидный артрит/ревматическая лихорадка, васкулит). Для оценки экономических потерь, связанных с неверной дифференциальной диагностикой БФ, был выполнен расчет прямых затрат на лечение заболеваний, “маскирующих” БФ, а также затрат на ведение пациентов с БФ без учета затрат на ферментозаместительную терапию (ФЗТ). Учитывали затраты государства на выплаты пенсий по инвалидности и недополученный ВВП, возникающий в связи с преждевременной смертью пациентов с БФ в социально-активном возрасте.

Результаты. Затраты на скрининг БФ методом определения концентрации Lyso-Gb3 в сухих пятнах крови всех детей с “маскирующими” диагнозами в возрасте до 18 лет (22937 человек в год), а также последующий генетический анализ для подтверждения диагноза у пациентов с положительным ответом составляют 24 млн руб. в год. Тестирование позволит выявить большую часть пациентов с БФ (835 из 1205 предполагаемых пациентов ежегодно) и своевременно назначить им ФЗТ, что может привести к уменьшению затрат на ведение пациентов с БФ и терапию “маскирующих” заболеваний на 190 млн руб. в год. Лечение пациентов с БФ с применением ФЗТ повлечет уменьшение инвалидизации и увеличение продолжительности экономически активной жизни пациентов на 5,7 лет, что обусловит сокращение затрат государства на выплаты социальных пособий на 29 млн руб. в год, а также позволит избежать потерь ВВП, связанных с преждевременной смертью пациентов с БФ в размере 74 млн руб. в год. Суммарная экономия расходов государства, за исключением затрат на ФЗТ, возникающая в результате скрининга детей до 18 лет с последующим назначением всем выявленным пациентам препаратов ФЗТ, составляет 292 млн руб.

Заключение. Результаты исследования обосновывают скрининг на БФ среди детей и подростков с заболеваниями, “маскирующими” БФ.

Ключевые слова. *Болезнь Фабри, “маскирующие” заболевания, скрининг, определение концентрации Lyso-Gb, агалсидаза бета, агалсидаза альфа.*

Болезнь Фабри (БФ) относится к редким (орфанным) заболеваниям из группы лизосомных болезней накопления [1]. Распространенность БФ в различных странах мира варьируется в широких пределах от 1 на 117000 до 1 на 476000 населения.

БФ – это наследственное заболевание, причиной которой являются мутации гена *GLA*, расположенного на Х-хромосоме. БФ характеризуется снижением или полным отсутствием активности лизосомного фермента α-галактозидазы А, нарушением обмена гликофосфолипидов, в первую очередь глоботриаозилцерамида (Gb3), и их накоплением в различных органах и тканях [1]. Gb3 накапливается в эндотелиальных, периваскулярных и гладкомышечных клетках кровеносных сосудов, ганглиоцитах вегетативной нервной системы, в роговице, а также в гистиоцитарных и ретикулярных клетках соединительной ткани, эпителиальных клетках почечных клубочков и канальцев, кардиомиоцитах, что, впоследствии, приводит к жизнеугрожающим осложнениям [2,3].

Для заболевания характерен широкий клинический полиморфизм, наблюдаемый даже среди членов одной семьи и включающий патологию центральной и периферической нервной системы, почек, сердечно-сосудистой систем, желудочно-кишечного тракта, органа зрения. Выделяют две формы болезни – классическую и атипичную (позд-

нее начало, изолированное поражение головного мозга, сердца или почек) [1]. При классической форме заболевания первые симптомы болезни Фабри (нейропатическая боль, ангиокератомы, желудочно-кишечные нарушения, снижение или отсутствие потоотделения) появляются обычно еще детском или подростковом возрасте. Первым симптомом обычно является нейропатическая боль (акропарестезии), которая встречается у 76% мужчин и 64% женщин с БФ, а у мальчиков появляется раньше, чем у девочек [4]. При БФ могут наблюдаться практически постоянные боли и парестезии в кистях и стопах, поэтому нейропатическую боль иногда неверно трактуют как боль в суставах, что может быть причиной постановки ошибочных диагнозов, в том числе ревматоидного артрита [5].

В настоящее время при БФ применяется ферментная заместительная терапия (ФЗТ), способствующая восстановлению физиологического уровня фермента, уменьшению накопления субстрата (Gb3) в тканях и нормализации функции внутренних органов. В России зарегистрированы два препарата для лечения БФ: агалсидаза альфа и агалсидаза бета, которые вводят внутривенно один раз в две недели [6,7]. Данные систематизированного обзора Cochrane свидетельствуют о том, что ФЗТ по сравнению с плацебо вызывает статистически значимое уменьшение эндотелиальных депозитов Gb3 [8], что указывает на возможность снижения риска развития жизнеугрожающих осложнений БФ, особенно если лечение начато на более раннем этапе болезни. Недавно опубликованы результаты 10-летнего анализа исходов БФ у 560 мужчин, получавших ФЗТ [8]. Терапия, начатая в возрасте до 18 лет, замедляла прогрессирование поражения почек и/или сердца (оценивали среднегодовые темпы изменения расчетной скорости клубочковой фильтрации, протеинурии и индекса массы левого желудочка) по сравнению с пациентами, начавшими ФЗТ в более позднем возрасте.

Согласно данным медико-статистического отчета Российской многоцентровой наблюдательной программы с ретроспективно-проспективным анализом данных (“Регистр БФ”), в настоящее время ФЗТ в Российской Федерации (РФ) проводится у 69 больных с БФ [10]. У значительной части больных диагноз был установлен на поздних стадиях от начала заболевания из-за клинического полиморфизма БФ и низкой осведомленности медицинских работников о данном заболевании [3,11], а начало терапии в некоторых регионах откладывалось еще на несколько лет.

Лекарственное обеспечение пациентов БФ, включенной в Перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни гражданина или его инвалидности (далее – Перечень), осуществляется за счет средств бюджетов субъектов РФ в соответствии со ст. 44 и 83 ФЗ-323 “Об охране здоровья граждан РФ” [26]. В 2018 и 2019 гг. после принятия федерального закона о расширении программы высокозатратных нозологий финансирование лекарственного обеспечения 7 заболеваний из данного Перечня стало полномочием Российской Федерации. Продолжение процесса федерализации финансирования лекарственного обеспечения нозологий Перечня, в частности перенос на федеральный уровень БФ, позволит существенно повысить доступность ФЗТ для пациентов с БФ вне зависимости от возраста и региона проживания.

Данные международных клинических исследований свидетельствуют о том, что от дебюта БФ до установления диагноза в среднем проходит около 12 лет [12]. Данные Регистра БФ соответствуют международным данным – средняя длительность заболевания от появления первых симптомов до постановки диагноза (независимо от формы заболевания) составила 14,6±11,2 лет [10]. При этом у детей, включенных в Регистр БФ, средний возраст на момент начала заболевания равнялся 8,3±3,2 лет, а диагноз был установлен в возрасте в среднем 11,0±4,6 лет [10]. Учитывая многообразие клинических проявлений БФ, до консультации генетика и подтверждения диагноза пациенты могут обращаться к врачам различных специальностей, в том числе терапевтам, неврологам, дерматологам, ревматологам. Среди 82 пациентов, обследованных в клинике им. Е.М. Тареева в 2015-2017 гг., по крайней мере один “ревматологический” диагноз был установлен у 22 (26,8%) пациентов [5]. Согласно наблюдениям отечественных специалистов, наиболее частыми масками БФ были васкулиты и артриты, в частности IgA-васкулит (геморрагический васкулит, пурпура Шенлейна-Геноха) и ювенильный ревматоидный артрит [1].

Согласно федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению болезни Фабри, для селективного скрининга пациентов рекомендуется измерение активности α-галактозидазы А в сухих пятнах крови или концентрации глоботриаозилсфингозина (Lyso-Gb3) в пятнах высушенной крови или плазме крови методом тандемной масс-спектрометрии [1]. Определение концентрации Lyso-Gb3 также может применяться для контроля эффективности проводимой ФЗТ [1,13]

Ошибочная или поздняя диагностика БФ приводит к тому, что пациенты не получают эффективного лечения, что, в свою очередь, является причной ранней инвалидизации и преждевременной смерти. Такое положение дел приводит к нерациональному расходованию средств системы здравоохранения и государства в целом. Целью исследования был анализ степени возможного снижения социально-экономического бремени БФ путем обязательного скрининга детей и подростков с заболеваниями, “маскирующими” БФ, и последующей терапии.

Материалы и методы

Общая характеристика исследования. Была разработана модель для изучения социально-экономического бремени БФ. Для оценки экономических потерь, связанных с неверной дифференциальной диагностикой БФ, был выполнен расчет затрат на лечение основных заболеваний, “маскирующих” БФ, таких как ревматоидный артрит/ревматиче-

ская лихорадка, васкулит и др. Также была проведена оценка затрат на лабораторный скрининг БФ у детей и подростков с впервые в жизни установленным диагнозом из вышеозначенного перечня “маскирующих” заболеваний. В рамках модели оценивали численность популяции пациентов с БФ.

Перечень затрат в рамках оценки бремени заболевания был ограничен доступностью сведений, необходимых для их расчета. Так, медицинские затраты включали затраты на терапию пациентов с “маскирующими” заболеваниями, госпитализации по причине хронической болезни почек (ХБП) и ведение пациентов с БФ без учета затрат на лекарственную терапию. Прямые немедицинские затраты оценивали как затраты на выплаты пенсий по инвалидности, непрямые затраты – как ущерб ВВП, возникающий в связи с преждевременной смертью пациентов с БФ в экономическом активном возрасте.

Оценка численности популяции пациентов с болезнью Фабри. Несмотря на значительные расхождения в оценке распространенности БФ по различным литературным данным, количество пациентов, включенных в российский Регистр БФ (n=121), значительно ниже самых консервативных оценок. В исследовании реальное количество пациентов с БФ в РФ оценивалось на основании количества пациентов с терминальной стадией ХБП в силу того, что в ряде независимых исследований, основанных на скрининге когорт пациентов диализных центров, были получены сходные данные о распространенности БФ среди пациентов, находящихся на гемодиализе.

Так, данные последнего проведенного в РФ селективного скрининга на БФ были опубликованы в 2020 г. Среди 4077 пациентов (2454 женщины, 1623 мужчины), находившихся на гемодиализе, были выявлены 7 больных с БФ (6 мужчин, 1 женщина). Таким образом, распространенность БФ в представленной выборке составила 0,17% [13]. Согласно данным более крупного отечественного исследования, в различных регионах РФ в диализных отделениях диагноз БФ был установлен у 20 (19 мужчин, 1 женщина) из 5572 взрослых пациентов. Соответственно, распространенность БФ среди пациентов диализных отделений составила 0,36% (95% доверительный интервал 0,20, 0,52) [14]. Для анализа было использовано средневзвешенное значение (0,28%) распространенности БФ среди пациентов, находящихся на гемодиализе [13,14]. С учетом общего количества пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии в РФ на конец 2018 г. (n=54953) [15], было рассчитано количество диализных пациентов с БФ. По данным Schiffmann и соавт. [16], доля пациентов с терминальной стадией ХБП среди пациентов с БФ составляет 12,8%. Таким образом, общее количество пациентов с БФ в РФ оценивается в 1205 пациентов. Характеристики расчетной когорты пациентов приняли идентичными таковым в Регистре (табл. 1).

ТАБЛИЦА 1. Расчет и основные характеристики предполагаемой популяции пациентов с болезнью Фабри

Показатели	Значение
Количество пациентов в РФ, получающих лечение гемодиализом	54953 [15]
Доля пациентов с БФ среди больных, получающих лечение гемодиализом, %	0,28* [13,14]
Количество пациентов с БФ, получающих лечение гемодиализом	154
Доля пациентов с терминальной стадией ХБП среди пациентов с БФ, %	12,8** [16]
Предполагаемое количество пациентов с БФ в РФ	1205
Мужчины/женщины, n	797/408
Средний возраст, лет	33,4
Средняя масса тела пациента, кг.	60,0
Доля пациентов, у которых первые симптомы появились в детском и подростковом возрасте, %	69 [10]

Примечание: *средневзвешенное значение, **расчетное значение

Оценка средней продолжительности жизни и смертности пациентов с БФ. Среднюю продолжительность жизни пациентов с БФ в РФ рассчитывали на основании данных о продолжительности жизни таких пациентов в США – 58,2 года у мужчин и 75,4 лет у женщин при средней продолжительности жизни мужского и женского населения на момент исследования 74,7 и 80,0 лет, соответственно [17]. В рамках исследования сделано предположение об аналогичной пропорциональной связи между средней продолжительностью жизни пациентов с БФ в РФ и средней продолжительности жизни мужского и женского населения. Исходя из данных о текущей средней продолжительности жизни в РФ [18], средняя продолжительность жизни мужчин и женщин с БФ на ФЗТ составит 52,8 и 73,3 года, соответственно. Полученные данные хорошо согласуются с имеющейся выборкой Регистра БФ. Основываясь на долях мужчин и женщин в российской популяции пациентов, была рассчитана средняя продолжительность жизни пациента с БФ, которая составила 60,6 лет.

Смертность среди пациентов с БФ рассчитывали, исходя из предположения о неизменной заболеваемости. Основываясь на данных государственной статистики [19,20], была определена средняя численность населения за последние 60 лет, составившая 139,8 млн человек. С учетом текущего количества пациентов с БФ средняя заболеваемость составила 0,014 человека на 100 000 населения или 21 человек в год. Исходя из практически неизменной численности населения РФ, средней продолжительности жизни пациентов с БФ, а также наследственного характера заболевания, в исследовании сделано предположение о том, что ежегодно количество умерших пациентов с БФ равняется количеству впервые диагностированных пациентов и, согласно расчетам, приведенным выше, составляет 21 человек в год.

Расчет затрат на ведение пациентов с БФ и терапию “маскирующих” заболеваний. Исходя из расчетной популяции пациентов с БФ, доля больных с установленным диагнозом составляет менее 11% (121 из расчетных 1205 пациентов). Предполагали, что остальные 1084 пациента имеют “маскирующий” диагноз. Основными заболеваниями, “маскирующим” БФ, являются васкулит, ревматоидный артрит/ревматическая лихорадка, болезнь Рандю-Ослера-Вебера, системная красная волчанка [5].

В исследовании сравнивали реальную практику лечения пациентов с БФ (121 пациент с БФ имеет установленный диагноз, остальным пациентам поставлен “маскирующий” диагноз, при этом не проводится системный скрининг детей и подростков с “маскирующими” заболеваниями) с моделируемой практикой (проводится обязательный скрининг детей до 18 лет с впервые в жизни установленным диагнозом из вышеозначенного перечня “маскирующих” заболеваний; считалось, что в дальнейшем они будут получать ФЗТ). Согласно данным Регистра БФ, доля пациентов, у которых дебют заболевания приходится на подростковый возраст, составила 69% [10].

Ежегодные затраты на терапию “маскирующих” заболеваний и ведение пациентов с БФ были рассчитаны на основании клинических рекомендаций, утвержденных Министерством здравоохранения Российской Федерации, или, в случае отсутствия таковых, на основании стандартов, клинических рекомендаций или консенсусов, разработанных национальными медицинскими ассоциациями (табл. 2) [1,27-31]. При расчете годовых затрат на лечение ювенильного ревматоидного артрита предполагали, что в силу высо-

ТАБЛИЦА 2. Ежегодные затраты на ведение пациентов с БФ и терапию "маскирующих" заболеваний

Нозология	Затраты, руб.
Болезнь Фабри	21365* [1]
Ювенильный ревматоидный артрит	217111 [27]
Васкулит	23609 [28]
Болезнь Рандю-Ослера-Вебера	58691 [29]
Ревматическая лихорадка	127246 [30]
Системная красная волчанка	45188 [31]

Примечание: *без учета затрат на ФЗТ

кой стоимости генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и отсутствия клинического ответа у пациентов с БФ на данный вид терапии, терапия ГИБП применялась не более двух курсов длительностью по три месяца каждый в течение жизни пациента. Средние затраты на лечение "маскирующего" заболевания были рассчитаны, основываясь на долях "маскирующих" заболеваний БФ (табл. 3). Результаты расчетов затрат на терапию представлены в табл. 2.

Расчет популяции детей до 18 лет с "маскирующими" заболеваниями. Оценка количества детей до 18 лет с впервые в жизни установленными "маскирующими" диагнозами васкулит, ревматоидный артрит/ревматическая лихорадка, болезнь Рандю-Ослера-Вебера, системная красная волчанка выполнялась на основании различных статистических данных, в том числе зарубежных, в связи с отсутствием систематических данных государственного статистического наблюдения по соответствующим заболеваниям в РФ (табл. 3). Общее количество детей до 18 лет с вышеперечисленными "маскирующими" диагнозами составило 22937 человек в год. Данному количеству пациентов необходимо проводить скрининг ежегодно для максимально полной диагностики БФ.

Расчет затрат на скрининг детей до 18 лет с "маскирующими" заболеваниями. Селективный скрининг пациентов, согласно действующим клиническим рекомендациям, рекомендуется проводить путем измерения активности фермента α-галактозидазы А или концентрации Lyso-Gb3 в пятнах высушенной крови [1]. Метод определения концентрации Lyso-Gb3 был разработан и внедрен в 2017 г. в лаборатории молекулярной генетики и медицинской геномики НМИЦ Здоровья Детей Минздрава РФ. Исследование образцов сухих пятен крови 8832 пациентов мужского пола и 998 женского пола из различных регионов России показало преимущество измерения концентрации Lyso-Gb3 по сравнению с определением активности фермента α-галактозидазы А для диагностики БФ у мужчин и женщин [37]. Необходимо отметить, что повышение концентрации Lyso-Gb3 может быть единственным диагностическим маркером у женщин с болезнью Фабри, учитывая нормальную активность фермента. Соответственно, при диагностике БФ у женщин рекомендуют одновременно определять активность фермента и концентрацию метаболитов, а затем проводить ДНК-диагностику [13]. Несмотря на повышение доступности тандемной масс-спектрометрии в последние годы, метод определения концентрации Lyso-Gb3 пока не стандартизирован и используется в ограниченном количестве генетических лабораторий научных учреждений. Стоимость такого анализа считали равной 1050 руб. в соответствии с прейскурантом Медико-генетического научного центра имени академика Н.П. Бочкова [39]. Стоимость генетического анализа для подтверждения диагноза составляла 11700 руб. в соответствии с прейскурантом НМИЦ Здоровья Детей [40].

Исходя из количества детей в возрасте до 18 лет с впервые установленным "маскирующим" диагнозом, а также затрат на диагностику, были рассчитаны ожидаемые затраты системы здравоохранения на выявление БФ в реальной и моделируемой практиках.

Расчет затрат на госпитализации. БФ приводит к развитию сердечно-сосудистых заболеваний и ухудшению функции почек. При расчете затрат на госпитализации учитывали только затраты на заместительную почечную терапию. Затраты на госпитализации, связанные с кардиологическими событиями, не анализировали в связи с недостатком данных для их оценки. Вероятность наступления комбинированной конечной точки, включающей гемодиализ, трансплантацию почки либо увеличение уровня креатинина более чем на 33% от базового значения, рассчитывали на основании кривой Каплана-Майера, построенной согласно методике, описанной в работе M. Beck и соавт. [41] и адаптированной для популяции российских пациентов. Расчетное количество осложнений у пациентов с БФ, которым в детстве было установлено любое "маскирующее" заболевание, для мужчин составило 55 событий в год, для женщин – 12 событий. Для пациентов с неустановленным диагнозом количество осложнений считали неизменным.

Согласно работе S. Feriozzi и соавт. [42], доля пациентов, получающих ФЗТ, у которых в течение трех лет сывороточный уровень креатинина увеличится на 33% и более составляет для мужчин 20%, для женщин – 12%, что для популяции российских пациентов с БФ соответствует 48 случаям в год для мужчин и 15 случаям для женщин. Таким образом, количество пациентов, получающих почечную заместительную терапию, среди больных, которым в детстве было установлено любое "маскирующее" заболевание, составило 21 случай в год.

Годовые затраты на гемодиализ рассчитывали с учетом стоимости одной процедуры [43], умноженной на среднее количество процедур в год [1], а также стоимости лекарственной терапии у пациентов, получающих диализ, исходя из кратности получения услуги 1 раз в месяц с учетом поправочного коэффициента 0,9 (чтобы исключить затраты

ТАБЛИЦА 3. Распределение заболеваний, "маскирующих" БФ, и количество детей с впервые установленными диагнозами таких заболеваний в РФ

"Маскирующее" заболевание	Частота диагноза [15]	Количество детей с впервые установленным диагнозом	Источник, комментарии
Васкулит*	26%	15 800	[32,33]
Артрит**	22%	5 548	[34] Усредненное значение за 2 года
Ревматическая лихорадка	17%	442	
Болезнь Рандю-Ослера-Вебера	17%	173	[35] Экстраполяция на население РФ с учетом доли детей
Системная красная волчанка	13%	974	[36] Усредненное значение за 4 года, экстраполированное на население РФ
Другие заболевания***	4%	-	

Примечание: *васкулиты включали в себя IgA-васкулит, болезнь Бехчета и др.; **артрит включал в себя ревматоидный артрит, ювенильный ревматоидный артрит и остеоартрит; *** в расчете не учитываются

ТАБЛИЦА 4. Расчет стоимости почечной заместительной терапии в течение года

	КСГ ДС	КЗ	Стоимость одного случая, руб.	Периодичность, в год	Поправочный коэффициент
Процедура гемодиализа	ds36.002.1	0,43	9572,5	156	0,9
Лекарственная терапия	ds18.002	3,25	59829,1	12	
Стоимость почечной заместительной терапии в течение одного года: 2 047 212,1 руб.					

на ВМП, входящие в данный норматив) (табл. 4) [43-45] . Ввиду отсутствия данных по трансплантациям почки у пациентов БФ, было сделано допущение о том, что затраты на трансплантацию и дальнейшее лечение такого пациента равны суммарным затратам на гемодиализ.

Расчет прямых немедицинских затрат вследствие инвалидизации пациентов. Распределение пациентов с БФ по группам инвалидности в реальной практике считали пропорциональным таковому в регистре пациентов с БФ [10]. Для оценки распределения пациентов по группам инвалидности в моделируемой практике было рассчитано количество случаев инвалидности по причине ХБП в реальной практике. Согласно критериям установления группы инвалидности у взрослых с ХБП в 2020 г. [46] и распространенности ХБП 1–5 стадий среди пациентов с БФ [38], было рассчитано количество больных с БФ и ХБП, которым была установлена группа инвалидности (табл. 5). В моделируемой практике уменьшение инвалидизации среди пациентов с БФ и ХБП, которым в детстве было установлено любое “маскирующее” заболевание, считали пропорциональным уменьшению количества почечных осложнений в российской популяции пациентов с БФ, получающих ФЗТ.

Прямые немедицинские затраты, обусловленные инвалидизацией пациентов с БФ, рассчитывали как произведение размера ежемесячной денежной выплаты инвалидам в зависимости от группы инвалидности [46] и количества пациентов с установленными группами инвалидности. Также учитывали тот факт, что все инвалиды имеют право на получение набора социальных услуг. Было сделано предположение, что пациенты-инвалиды получают набор социальных услуг в денежном эквиваленте, равном 1155 руб. [47].

Расчет непрямых (косвенных) затрат. Непрямые затраты были рассчитаны как недополученный валовой внутренний продукт (ВВП), возникающий в результате преждевременной смерти пациентов с БФ. Для оценки величины потерь ВВП проводился расчет сохраненных лет жизни экономически активного населения в моделируемой практике относительно реальной практики. Отдельно рассчитывали количество сохраненных лет жизни экономически активного населения до достижения пенсионного возраста и после достижения пенсионного возраста (65 лет для мужчин и 60 лет для женщин) с учетом доли работающих пенсионеров (табл. 6).

Количество сохраненных экономически активных лет до достижения пенсионного возраста рассчитывали как произведение количества сохраненных лет жизни, умноженного на долю работающих пациентов с БФ трудоспособного возраста (68% для мужчин и 82% для женщин), согласно данным Регистра БФ [10].

Количество сохраненных экономически активных лет после достижения пенсионного возраста рассчитывали как произведение количества сохраненных лет жизни, умноженного на долю работающих пациентов с БФ трудоспособного возраста и умноженного на долю работающих пенсионеров (12,8%). Доля занятых в экономике была определена на основании сведений об уровне занятости в возрастной группе 65-69 лет в 2018 г. по данным Госкомстата [48].

Хотя ФЗТ позволяет сохранить женщинам дополнительно 4,5 года жизни, в расчете количества сохраненных экономически активных лет на одного пациента женщин не учитывали, так как эти годы приходились на экономически неактивный возраст.

Результаты

Популяция пациентов с БФ, которую удастся выявить в результате скрининга детей до 18 лет с “маскирующими” заболеваниями. Расчетное количество пациентов с БФ в настоящем исследовании составило 1205 человек, только 11% из них (121 пациент) включены в Регистр БФ по состоянию на декабрь 2019 г. Исходя из доли пациентов, у которых дебют заболевания произошел в детском или подростковом возрасте – 69% (табл. 1) и общей доли “маскирующих” заболеваний, подпадающих под скрининг с целью диагностики БФ – 96% (табл. 3), было рассчитано предполагаемое количество пациентов с БФ, которых удастся дополнительно выявить в случае скрининга всех детей в возрасте до 18 лет с впервые установленным “маскирующим” диагнозом. Оно составило 714 человек. Общее предполагаемое количество пациентов с выявленной БФ составит при этом 835 человек.

Затраты на скрининг пациентов с “маскирующими” заболеваниями. Для максимально полного выявления пациентов с БФ необходимо проводить скрининг всех детей до 18 лет с “маскирующими” заболеваниями, такими как васкулит, ревматоидный артрит/ревматическая лихорадка, болезнь Рандю-Ослера-Вебера, системная красная волчанка. Согласно расчетам, общее количество детей до 18 лет с “маскирующими” заболе-

ТАБЛИЦА 5. Количество нетрудоспособных больных с ХБП среди пациентов с БФ в реальной практике

Инвалидность	Без диализа	На диализе	Всего
I группа	56	108	164
II группа	24	46	69
III группа	98	0	98
Инвалид детства	54	-	-

Примечание: Количество инвалидов детства рассчитано, исходя из расчетной доли взрослых инвалидов по причине ХБП по отношению к общему числу взрослых инвалидов в текущей практике

ТАБЛИЦА 6. Расчет количества сохраненных экономически активных лет жизни

Показатель	Мужчины	Женщины
Количество сохраненных лет жизни	15,2	4,5
Из них трудоспособного возраста, лет	11,3	0,0
Из них пенсионного возраста, лет	3,9	4,5

Количество сохраненных экономически активных лет на одного пациента: 5,7 лет

ТАБЛИЦА 7. Затраты на диагностику и ведение пациентов с БФ в реальной и моделируемой практике, руб.

Тип затрат	Реальная практика	Модель	Разница
Скрининг БФ.	2 201	24 083 338	24 081 138
Подтверждение диагноза	27 246	258 413	231 167
Ведение пациентов с установленным диагнозом БФ	2 585 203	17 833 402	15 248 199
Терапия “маскирующих” заболеваний, руб.	99 281 249	33 915 955	-65 365 295
Затраты на диагностику и ведение пациентов с БФ, руб.	101 895 899	76 091 108	-25 804 790

ТАБЛИЦА 8. Затраты на заместительную почечную терапию в реальной и моделируемой практике

Показатели	Реальная практика	Модель	Разница
Количество пациентов на гемодиализе, n	154	74	-80
Затраты на гемодиализ, руб.	314 800 705	151 058 323	-163 742 382

ТАБЛИЦА 9. Прямые медицинские затраты на ведение пациентов с БФ в реальной и моделируемой практике, руб.

Тип затрат	Реальная практика	Модель	Разница
Скрининг и подтверждение диагноза	29 446	24 341 751	24 312 305
Ведение пациентов с БФ и “маскирующими” заболеваниями	101 866 452	51 749 357	-50 117 095
Гемодиализ	314 800 705	151 058 323	-163 742 382
Суммарные прямые медицинские затраты	416 696 604	227 149 432	-189 547 172 (-45,5%)

ваниями составляет 22937 человек в год. С учетом стоимости скрининга на основе сухого пятна крови, а также стоимости генетического анализа для подтверждения диагноза у пациентов с положительным ответом затраты на скрининг и подтверждение диагноза у данной группы пациентов в моделируемой практике составили 24 млн руб. в год.

Прямые медицинские затраты на ведение пациентов с БФ. Лекарственная терапия пациентов с БФ обеспечивается государством [46], поэтому при расчете прямых медицинских затрат учитывали затраты на ведение пациентов с БФ, которые составили 21365 руб. на пациента в год (табл. 2). Также рассчитывали затраты на лечение осложнений, связанных с ухудшением функции почек, в реальной и моделируемой практике.

Затраты на ведение пациентов с “маскирующими” заболеваниями были рассчитаны с учетом долей соответствующих заболеваний в популяции пациентов с БФ (табл. 3) и годовых затрат на их терапию (табл. 2). Средневзвешенные затраты на курс лечения пациента с “маскирующим” заболеванием составили 91588 руб. в год.

Исходя из затрат на терапию “маскирующих” заболеваний и ведение пациентов с диагнозом БФ, а также количества выявляемых случаев БФ в текущей и моделируемой практике, были рассчитаны затраты системы здравоохранения на ведение пациентов с БФ в обоих случаях (табл. 7).

Затраты на терапию нежелательных явлений включали только затраты на госпитализации по причине ХБП. Исходя из количества пациентов, которым необходим гемодиализ в реальной и моделируемой практике, а также годовых затрат, ассоциированных с гемодиализом, были рассчитаны затраты на почечную заместительную терапию (табл. 8).

Прямые медицинские затраты, ассоциированные с лечением пациентов с БФ, в реальной и моделируемой практике приведены в табл. 9.

Прямые немедицинские затраты. Исходя из размера ежемесячной денежной выплаты инвалидам в зависимости от группы инвалидности, величины денежного эквивалента набора социальных услуг, а также количества инвалидов в текущей и моделируемой практиках были рассчитаны прямые немедицинские затраты (табл. 10).

Непрямые немедицинские затраты. Непрямые затраты рассчитывалии как недополученный ВВП, возникающий в результате преждевременной смерти пациентов с БФ. Размер недополученного ВВП определяли как произведение сохраненных экономически активных лет жизни в моделируемой практике относительно реальной и величины ВВП, приходящуюся на 1 занятого в экономике человека. ВВП в РФ на основании данных Госкомстата в 2019 г. составил 110 триллионов руб. [49], численность населения, занятого в экономике, – 72 млн человек. Таким образом, величина ВВП, приходя-

ТАБЛИЦА 10. Прямые немедицинские затраты на выплаты пособий по инвалидности в текущей и моделируемой практиках

Группа инвалидности	Ежемесячная выплата, руб.	Набор социальных услуг, руб.	Текущая практика		Модель		Разница, руб.
			Кол-во пациентов в год	Выплаты в год, руб.	Кол-во пациентов в год	Выплаты в год, руб.	
I группа	11372	1155	220	33 111 848	122	18 370 446	-14 741 402
II группа	5686	1155	91	7 445 721	49	4 039 818	-3 405 904
III группа	2843	1155	143	6 837 972	84	4 018 862	-2 819 110
Инвалид детства	12681	1155	74	12 346 581	27	4 502 558	-7 844 022
Итого			528	59 742 123	282	30 931 684	-28 810 439 (-48,2%)

ТАБЛИЦА 11. Расчет ВВП, недополученного в результате преждевременной смерти пациентов с БФ

Показатели	Значения
ВВП в РФ в 2019 году, руб.	110 046 051 637 433
Численность населения, занятого в экономике, в РФ в 2019 г.	71 933 081
Уровень занятости в возрасте 65-69 лет, %	13
ВВП на 1 занятого в 2019 г., руб.	1 529 839
Ежегодный недополученный ВВП в связи с преждевременной смертью пациентов с БФ, руб.	73 843 027

ТАБЛИЦА 12. Суммарные затраты государства, ассоциированные с БФ, в реальной и моделируемой практике

	Реальная практика	Модель	Разница
Затраты на скрининг и подтверждение диагноза, руб.	29 446	24 341 751	24 312 305
Затраты на ведение пациентов с БФ и “маскирующими” заболеваниями, руб.	416 667 157	202 807 680	-189 547 172
Прямые немедицинские затраты на выплаты социальных пособий, руб.	59 742 123	30 931 684	-28 810 439
Величина ежегодного недополученного ВВП в моделируемой практике по сравнению с реальной, руб.	73 843 027	0	-73 843 027

Суммарная экономия затрат государства, ассоциированных с БФ, в моделируемой практике по сравнению с реальной практикой – 292 200 638 руб. в год. (без учета затрат на ФЗТ)

щаяся на одного занятого в экономике человека составила 1 529 839 руб. Величина недополученного ВВП была расчитана с учетом смертности пациентов с БФ и количества сохраненных экономически активных лет на одного пациента, доли пациентов, у которых дебют заболевания произошел раньше 18 лет и которым изначально был поставлен “маскирующий” диагноз (табл. 11).

Основные результаты исследования. Затраты на скрининг на БФ путем определения концентрации Lyso-Gb3 в сухих пятнах крови всех детей с “маскирующими” диагнозами в возрасте до 18 лет (22937 человек в год), а также последующий генетический анализ для подтверждения диагноза у пациентов с положительным ответом составляют 24 млн. руб. в год. Тестирование позволит выявить большую часть пациентов с БФ (69% или 835 из 1205 предполагаемых пациентов ежегодно) и своевременно назначить им ФЗТ в соответствии с клиническим рекомендациями, что приведет к уменьшению затрат на ведение пациентов с БФ и терапию “маскирующих” заболеваний на 190 млн руб. в год, из которых уменьшение затрат, ассоциированных с почечной заместительной терапией пациентов с БФ, составит 164 млн руб. в год. ФЗТ у пациентов с БФ приведет к уменьшению инвалидизации и увеличению продолжительности экономически активной жизни пациентов на 5,7 лет, что повлечет уменьшение затрат государства на выплаты социальных пособий на 29 млн руб. в год, а также позволит избежать потерь ВВП, связанных с преждевременной смертью пациентов с БФ, в размере 74 млн руб. в год. Таким образом, суммарная экономия затрат государства, за исключением затрат на ФЗТ, возникающая в результате скрининга детей до 18 лет с последующим назначением всем выявленным пациентам с БФ препаратов ФЗТ составит 292 млн руб. в год (табл. 12). Затраты государства, ассоциированные с БФ, в реальной и моделируемой практике приведены на рис. 1.

Обсуждение

Затраты на диагностику БФ детей в возрасте до 18 лет методом определения концентрации Lyso-Gb3 в сухих пятнах крови, а также последующий генетический анализ для подтверждения диагноза у пациентов с положительным ответом (24 млн руб.) относительно небольшие в масштабах системы здравоохранения. В то же время такое тестирование позволит выявить большую часть пациентов с БФ (69% предполагаемых пациентов или 835 человек по сравнению с 11% в текущей практике – 121 человек) и своевременно назначить им ФЗТ в соответствии с клиническими рекомендациями.

Назначение ФЗТ выявленным пациентам приведет к уменьшению всех типов рассматриваемых затрат, таких как затраты на ведение пациентов с БФ и терапию “маскирующих” заболеваний, затраты на выплаты социальных пособий и потери ВВП, связанные с преждевременной смертью пациентов с БФ, что в сумме приведет к экономии государственных расходов в размере 292 млн в год.

Приведенная в работе оценка суммарной экономии затрат государства, ассоциированных с БФ, является консервативной. В частности, в настоящем исследовании не учитывали затраты системы здравоохранения на терапию сердечно-сосудистых заболеваний, вызванных

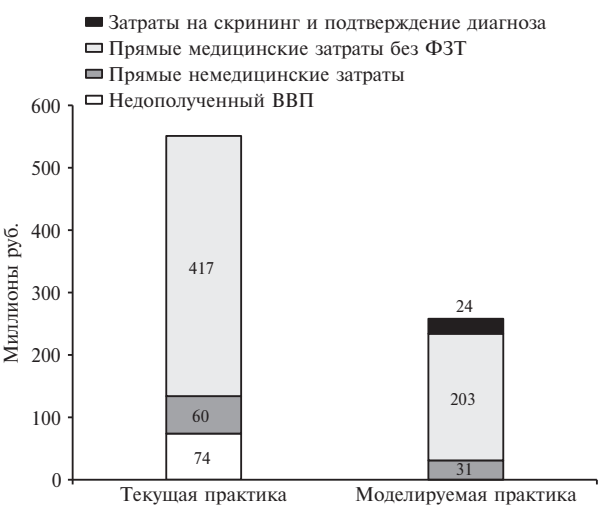


Рис. 1. Затраты государства, ассоциированные с БФ, в реальной и моделируемой практике, без учета затрат на ФЗТ

БФ. Также не был учтен тот факт, что ошибочная постановка диагноза и неэффективное симптоматическая терапия приводят к повышению частоты госпитализаций и обращений в медицинские организации, помимо учтенных в модели.

В заключение необходимо отметить важность централизованной государственной поддержки пациентов с орфанными заболеваниями и, в первую очередь, предоставления льготного лекарственного обеспечения пациентам с такими заболеваниями ввиду чрезвычайно высокой его стоимости для бюджетов субъектов РФ. Также стоит подчеркнуть значимость более широкого внедрения диагностики орфанных заболеваний, в том числе путем включения соответствующих тестирований в программу обязательного медицинского страхования.

Заключение

Таким образом, скрининг детей с последующим генетическим анализом для выявления БФ в случае сходной симптоматики при наличии заболеваний-"масок" является экономически целесообразным. Применение ФЗТ является жизненно важным для пациентов с выявленной болезнью Фабри и, с учетом ее стоимости, требует бюджетного финансирования.

Конфликт интересов: нет.

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Фабри. 2019 ID:318. http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/976. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Fabry disease. 2019 ID:318.
2. Мухин Н.А, Моисеев В.С., Моисеев С.В. и др. Диагностика и лечение болезни Фабри. Клин фармакол тер 2013;22(2):11-20 [Mukhin NA, Moiseev VS, Moiseev SV, et al. Diagnosis and treatment of Fabry disease. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2013;22(2):11-20 (In Russ.)].
3. Кузенкова Л.М., Намазова-Баранова Л.С, Подклетнова Т.В. и др. Болезнь Фабри: особенности заболевания у детей и подростков. Вопросы современной педиатрии 2015;14(3):341-8 [Kuzenkova LM, Namazova-Baranova LS, Podkletnova TV, et al. Fabry disease: features of the disease in children and adolescents. Voprosy sovremennoj pediatrii 2015;14(3):341-8 (In Russ.)].
4. Ginsberg L. Nervous system manifestations of Fabry disease: data from FOS – the Fabry Outcome Survey. Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS. Mehta A. et al. Oxford. 2006.
5. Моисеев С.В., Новиков П.И., Буланов Н.М. Болезнь Фабри в практике ревматолога. Клин фармакол тер 2018;1:39-45 [Moiseev SV, Novikov PI, Bulanov NM. Fabry disease in reumatologist's practice.Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2018;1:39-45 (In Russ.)].
6. Инструкция по медицинскому применению препарата Реплагал®, ЛСР-000551-09. http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1fb921d0-9cbc-4531-abf3-cebd87bc0d9a&t=.
7. Инструкция по медицинскому применению препарата Фабразим® ЛСР-003334/09. http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?-routingGuid=e5de723b- a340-4ffe-b8ee-5a4d747a293c&t=.
8. El Dib R, Gomaa H, Carvalho RP, et al. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. Cochrane Database Syst Rev 2016;7(7):CD006663.
9. Parini R, Pintos-Morell G, Hennermann JB, et al. Analysis of renal and cardiac outcomes in male participants in the Fabry Outcome Survey starting agalsidase alfa enzyme replacement therapy before and after 18 years of age. Drug Design Develop Ther 2020;14:2149-58.
10. Российская многоцентровая, наблюдательная программа с ретроспективно-проспективным анализом данных. Медико-статистический отчет декабрь 2019. Подготовлен АО "Астон Консалтинг".
11. Ortiz A, Germain D, Desnick R, et al Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. Mol Genet Metab 2018;123(4): 416-27.
12. Beck M. Demographics of FOS – the Fabry Outcome Survey. Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS. Mehta A. et al. Oxford. 2006.
13. Илюшкина А.А., Байдакова Г.В., Бычков И.О. Селективный скрининг на болезнь Фабри: обзор литературных данных и опыт проведения в Российской Федерации. Клиническая нефрология 2020(2):61-6 [Ilyushkina AA, Baydakova GV, Bychkov IO. Selective screening for Fabry disease: a review of the literature and experience in the Russian Federation. Clinical Nephrology 2020;2:61-6 (In Russ.)].
14. Моисеев С.В., Намазова-Баранова Л.С., Савостьянов К.В. и др. Распространенность и клинические проявления болезни Фабри у диализных пациентов. Клин фармакол тер 2017;26(2):27-33 [Moiseev SV, Namazova-Baranova LS, Savostyanov KV, et al. Prevalence and clinical manifestations of Fabry disease in dialysis patients. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2017;26(2):27-33 (In Russ.)].
15. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации 2014-2018 гг. Регистр заместительной почечной терапии Российского диализного общества. 2019.
16. Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, et al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. Nephrol Dial Transplant 2009;24(7):2102-11.
17. Waldek S, Patel MR, Banikazemi M, et al. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. Genet Med 2009;11(11):790-6.
18. Ожидаемая продолжительность жизни при рождении, Росстат. https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/progn7.xls.
19. Численность постоянного населения на 1 января 2020, Росстат. https://showdata.gks.ru/report/278928/.
20. Промышленно развитые страны мира. Численность населения на 1 января, 1950-2019. http://www.demoscope.ru/weekly/app/app4001.php.
21. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2020 год. Приложение № 1 к распоряжению Правительства Российской Федерации от 12 октября 2019 г. № 2406-р. http://static.government.ru/media/files/K1fPEUszF2gmvwTkw74iPOASarj7KggI.pdf
22. Ежегодный бюллетень Экспертного совета по редким (орфанным) заболеваниям. Комитет Государственной Думы по охране здоровья. Москва 2020 . http://komitet2-2.km.duma.gov.ru/upload/site21/Byulleten_po_redkim_zabolevaniyam_2020.pdf
23. Государственный реестр предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. https://minzdrav.gov.ru/opendata/7707778246-gosreestrpredelnyhotpusknyhcen/visual(01.12.2020).
24. Предельные размеры оптовых надбавок и предельные размеры розничных надбавок к ценам на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты, установленные в субъектах Российской Федерации. (Данные по состоянию на 10.02.2020 г.). https://fas.gov.ru/documents/678638.
25. Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. Утверждены приказом ФГБУ "ЦЭККМП" Минздрава России от "29" декабря 2018 г. № 242-од. https://rosmedex.ru/hta/recom/.
26. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" (с изменениями и дополнениями). https://minzdrav.gov.ru/documents/7025-federalnyy-zakon-ot-21-noyabrya-2011-g-323-fz-ob-osnovah-ohrany-zdorovya-grazhdan-v-rossiyskoy-federatsii.
27. Министерство Здравоохранения Российской Федерации, Союз Педиатров России. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с ювенильным артритом. http://zdravalt.ru/upload/iblock/216/2166ac4aaa64c3cd6acbc957ce258c96.pdf.
28. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных васкулитами, ограниченными кожей. Проект. Москва 2020. https://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2019-2020/
29. Стандарт медицинской помощи больным с наследственной геморрагической телеангиэктазией. Приказ Минздравсоцразвития №399 от 26.05.2006. [https://minzdrav.gov.ru/documents/7908-prikaz-minzdravsotsrazvitiya-rossii-390-ot-26-maya-2006-g
30. Кузьмина Н.Н., Белов Б.С., Медынцева Л.Г. Острая ревматическая лихорадка в XXI веке – проблема, которую забывать нельзя. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):5-9 [Kuzmina NN, Belov BS, Medyntseva LG. Acute rheumatic fever in the 21st centruy: the problem that cannot be forgotten. Rheumatology Science and Practice 2016;54(1):5-9 (In Russ.)].
31. Ассоциация ревматологов России. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению системной красной волчанки. Утвержденные АРР в 2013 г. https://rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii.
32. Eleftheriou D, Brogan PA. The molecular biology and treatment of childhood systemic vasculitis. In: Homeister J, Willis M (eds). Molecular and Translational Vascular Medicine. New York: Springer, 2012. 35–70.
33. Лыскина Г.А. Системные васкулиты. В кн. Педиатрия. Национальное руководство. Под ред. А.А. Баранова. М.: ГэотарМедиа, 2009;1:536–62.
34. Балабанова Р.М., Кузьмина Н.Н., Эрдес Ш.Ф. Ревматические заболевания у детей и подростков Российской Федерации (2009—2010). Научно-практическая ревматология 2013;51(4):446-50 [Balabanova RM, Kuzmina NN, Erdes ShF. Rheumatic diseases in children and adolescents of the Russian Federation (2009-2010). Rheumatology Science and Practice 2013;51(4):446-50 (In Russ.)].
35. Donaldson JW, McKeever TM, Hall IP, et al. The UK prevalence of hereditary haemorrhagic telangiectasia and its association with sex, socioeconomic status and region of residence: a population-based study. Thorax 2014;69(2):161-7.
36. Исаева Б.Г., Сапарбаева М.М. и др. Показатели заболеваемости системной красной волчанкой в Казахстане и вопросы регистра пациентов. Медицина (Алматы) 2018;11:5-10 [Isaeva BG, Saparbaeva MM et al. Incidence rates of systemic lupus erythematosus in Kazakhstan and issues of the patient register. Medicine (Almaty) 2018;11: 5-10 (In Russ.)].
37. Мазанова Н.Н., Пушков А.А., Пахомов А.В. и др. Роль глоботриаозилсфингозина в диагностике болезни Фабри у российских пациентов. Медицинская генетика 2020;19(7):81-2. [Mazanova NN, Pushkov AA, Pakhomov AV, et al. The role of globotriaosylsphingosine in the diagnosis of Fabry disease in Russian patients. Medicine Genetics 2020;19(7):81-2 (In Russ.)].
38. Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G. Fabry Disease: perspectives from 5 years of FOS. Renal manifestations of Fabry disease. Oxford: Oxford PharmaGenesis; 2006.
39. Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова. Прейскурант. https://med-gen.ru/meditcinskie-uslugi/platnye-meditcinskie-

uslugi/.
40. Прейскурант национального медицинский исследовательский Центр Здоровья Детей. http://nczd.ru/price/laboratornaja-diagnostika/biohimicheskie-issledovanija/.
41. Beck M, Hughes D, Kampmann C, et al. Long-term outcomes with agalsidase alfa enzyme replacement therapy: Analysis using deconstructed composite events. Mol Genet Metab Rep 2018;14:31-5.
42. Feriozzi S, Schwarting A, Sunder-Plassmann G et al. Agalsidase alfa slows the decline in renal function in patients with Fabry disease. Am J Nephrol 2009;29:353-61.
43. Постановление Правительства РФ №2299 от 28.12.2020 "О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов". http://static.government.ru/media/files/A4x4tZ4dNAtRAIgIIyTOFeRtzAMjy8W3.pdf.
44. Расшифровка клинико-статистических групп, дневной стационар (версия от 21.02.2020). https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2020/03/rasshifrovka-grupp-ds-21.02.2020.xlsx.
45. Расшифровка клинико-статистических групп, круглосуточный стационар (версия от 21.02.2020). https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2020/03/rasshifrovka-grupp-ks-21.02.2020.xlsx.
46. Министерство труда и социальной защиты российской федерации. Приказ от 27 августа 2019 г. N 585н. О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы. https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72921006/.
47. Постановление Правительства РФ от 29.01.2020 N 61 "Об утверждении коэффициента индексации выплат, пособий и компенсаций в 2020 году". http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_344133/.
48. Труд и занятость в России 2019. Статистический сборник. https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/trud19.rar
49. Валовой внутренний продукт. Годовые данные (в текущих ценах, 2011-2019 годы). http://www.gks.ru/free_doc/new_site/vvp/vvp-god/tab1a.xls

Clinical and economic impact of screening for Fabry disease in children from high risk groups

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

Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Aim. To evaluate a potential impact of screening for Fabry disease (FD) and subsequent enzyme replacement therapy (ERT) among children and adolescents with diseases masking FD on the burden of FD in Russia.

Material and methods. The costs of laboratory screening for FD were estimated in children and adolescents with various rheumatological diagnoses masking FD (e.g. rheumatoid arthritis, rheumatic fever, vasculitis, etc). To assess the economic losses associated with an incorrect differential diagnosis of FD, we calculated the direct costs of treatment of diseases masking FD and costs of management of FD patients, excluding the costs of ERT. We calculated also the government's expenditures on the payment for disability pensions and the reduction in GDP associated with the premature death of patients with FD in the economically active age.

Results. The estimated annual costs of selective screening for FD in all children and adolescents with masking rheumatolodical diagnoses (22937 per year) were 24 mln rubles. The screening may identify the majority of Russian patients with FD (835 out of 1205 potential patients annually) who will timely start ERT. This approach will reduce the estimated costs of management of patients with FD and treatment of masking diseases by 190 million rubles per year. ERT in patients with FD results in a decrease in the disability rate and prolongs the duration of the economically active life by 5.7 years. Annually, these effects may reduce the social government spendings by 29 million rubles and the GDP loss associated with the premature mortality of patients with FD by 74 million rubles. The total cost savings (excluding the costs of ERT) resulting from screening of children under 18 years of age with subsequent ERT in identified patients with FD may reach 292 million rubles.

Conclusion. Out findings justify screening for FD among children and adolescents with diseases masking FD.

Keywords. *Fabry disease, agalsidase beta, agalsidase alfa, masking diseases, screening, Lyso-Gb3.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: M. Zhuravleva. Trubetskaya, 8/2, Moscow, 119882, Russia.

To cite: Zhuravleva MV, Khimich TV, Gagarina YuV, Kotrovskiy VA. Clinical and economic impact of screening for Fabry disease in children from high risk groups. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(1):36-42 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2021-1-36-42.

Клинические ассоциации бессимптомного легочного застоя у пациентов с первичным острым инфарктом миокарда, перенесших чрескожное коронарное вмешательство

А.Ф. Сафарова[1,2], Ж.Д. Кобалава[1], С.В. Мамедов[1], Т.М. Тимофеева[1], Ф.Э. Кабельо[1], И.А. Мерай[1,2], Л.А. Бабаева[1,2], М.А. Тетерина[1,2]

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

Для корреспонденции: А.Ф. Сафарова, ГКБ им. В.В. Виноградова. Москва, 117292, ул. Вавилова, д. 61. aytensaf@mail.ru

Для цитирования: Сафарова А.Ф., Кобалава Ж.Д., Мамедов С.В. и др. Клинические ассоциации бессимптомного легочного застоя у пациентов с первичным острым инфарктом миокарда, перенесших чрескожное коронарное вмешательство. Клин фармакол тер 2021;30(1):43-50. [Safarova AF, Kobalava ZhD, Mamedov SV, et al. Clinical associations of subclinical pulmonary congestion in patients with primary acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021; 30(1):43-50 (In Russ.)]. DOI 10.32756/ 0869-5490-2021-1-43-50.

Цель. Оценка частоты, выраженности и ассоциаций субклинического легочного застоя, оцененного с помощью ультразвукового исследования легких (УЗИ) до и после теста с 6-минутной ходьбой (Т6МХ) при выписке у пациентов с первичным острым инфарктом миокарда (ОИМ).

Материал и методы. В одноцентровое наблюдательное исследование включали пациентов с ОИМ после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Перед выпиской всем пациентам проводили УЗИ легких до и после Т6МХ с целью диагностики и оценки тяжести субклинического легочного застоя. При УЗИ легких рассчитывали сумму В-линий по 4 зонам (каждой зоне присваивали балл от 0 [А-линии] до 10 [белое легкое]). На основании количества В-линий выделяли легкий субклинический застой (2-4), умеренный (5-9) и тяжелый (⩾10).

Результаты. УЗИ легких и Т6МХ выполнены 103 пациентам с ОИМ (62,1±11,8 лет; 66,9% мужчин; класс I по Killip у 88,3%, II у 11,7%). Медиана фракции выброса левого желудочка составила 52% (47;57), исходного содержания NT-proBNP — 677,2 пг/мл (227,5;1775,7). При УЗИ легких до Т6МХ у 96,1% пациентов количество В-линий составляло ⩾2. У 75,1% больных субклинический застой крови в легких был легким или умеренным. После Т6МХ медиана количества В-линий увеличилась с 5 (4;8) до 8 (5;12) (на 25%, p=0,000). Доля пациентов с легким застоем уменьшилась с 31,1% до 18,4%, а доля пациентов с тяжелым застоем увеличилась с 20,3% до 42,7%. Предикторами нарастания субклинического легочного застоя после Т6МХ фракция выброса левого желудочка <50%, индекс нарушения локальной сократимости ЛЖ>2, класс II по Killip и фибрилляция предсердий в анамнезе.

Заключение. Сумма В-линий при УЗИ легких после Т6МХ может быть полезным инструментом для выявления и оценки тяжести субклинического застоя у пациентов с ОИМ, перенесших ЧКВ.

Ключевые слова. *Острый инфаркт миокарда, субклинический легочный застой, ультразвуковое исследование легких, В-линии, тест с 6-минутной ходьбой.*

Развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН) после острого инфаркта миокарда (ОИМ) является ведущей причиной инвалидизации и приводит к увеличению риска смерти [1,2], который коррелирует с тяжестью СН или классом по классификации Killip [1,3]. Первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) произвело революцию в лечении ОИМ [4] и привело к снижению внутрибольничной смертности после ОИМ с 20% в конце 1980-х годов до 5-7% в настоящее время [5,6]. Несмотря на этот успех, ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается самой частой причиной СН [7]. В настоящее время влияние ЧКВ на частоту СН обсуждается, а результаты исследований противоречат меняющимся определениям и эпидемиологии как ОИМ, так и СН.

Дополнительные методы визуализации обеспечивают все более детальное фенотипирование повреждения и функции миокарда. Стандартные эхокардиографические показатели, включая фракцию выброса (ФВ) и объемы левого желудочка (ЛЖ), отношение раннего диастолического наполнения ЛЖ к диастолическому движению фиброзного кольца митрального клапана в тканевом режиме (E/e') и параметры функции правого желудочка, а также уровень мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в плазме крови предоставляют прогностическую информацию после ОИМ и преимущественно отражают наличие гемодинамических нарушений [8,9]. Однако, только в комбинации с легочным застоем

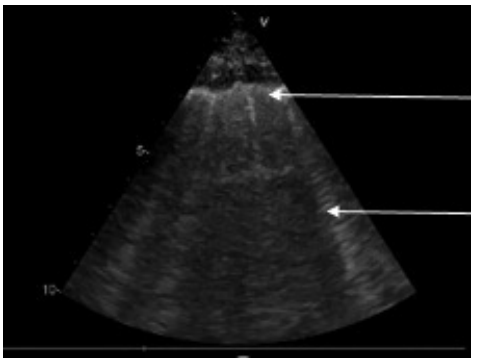


Рис. 2. В-линии на УЗИ легких

крови эти показатели могут быть предикторами развития клинически явной СН.

В последние годы получило распространение применение ультразвукового исследования (УЗИ) легких с целью более точного выявления и классификации интерстициального отека легких без клинических проявлений (субклинического застоя крови) путем полуколичественной оценки содержания внесосудистой жидкости в легких с помощью визуализации В-линий (рис. 1). Последние определяются при утолщении субплевральных интерлобулярных перегородок при накоплении жидкости [10]. В последних рекомендациях данный метод предлагается применять в клинической практике [11,12].

Множественные В-линии указывают на застой крови в легких [13] и ассоциируются с ухудшением исходом у пациентов с СН, ОИМ или ИБС [14-17]. В-линии могут также появляться во время физической нагрузки или фармакологического стресс-теста у пациентов с ИБС [18] и/или СН со сниженной [19] или сохраненной [20] ФВ ЛЖ [21]. Раннее выявление субклинического легочного застоя у пациентов с первичным ОИМ может иметь значение для оптимизации терапии и предотвращения декомпенсации СН.

Целью исследования была оценка частоты, выраженности и ассоциаций субклинического легочного застоя, оцененного с помощью УЗИ легких до и после теста с 6-минутной ходьбой (Т6МХ) при выписке у пациентов с первичным ОИМ.

Материалы и методы.

Наблюдательное исследование было проведено в одном центре в соответствии с положениями Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Комитетом по этике Медицинского института РУДН и ГКБ им. В.В. Виноградова. У всех участников было получено письменное информированное согласие.

Критериями включения были следующие: (1) первичный ОИМ, диагностированный в соответствии с действующими рекомендациями [22,23]; (2) успешное первичное ЧКВ в течение 12 ч после ОИМ, т.е. достижение кровотока TIMI III в пораженном сосуде; (3) отсутствие одышки при поступлении; (4) функциональный класс по Killip ≤2 без применения диуретиков. Критериями исключения были СН в анамнезе, заболевания легких (пневмония, обострения хронической обструктивной болезни легких или бронхиальной астмы), злокачественные опухоли легких, развитие осложнений ОИМ (разрыв межжелудочковой перегородки или папиллярной мышцы), нарушения ритма сердца.

Перед выпиской всем пациентам проводили эхокардиографию с оценкой глобальной продольной деформации ЛЖ (GLS), УЗИ легких до и после Т6МХ. УЗИ легких выполняли на портативном ультразвуковом сканере VIVID iq (GE). С помощью абдоминального датчика проводили ультразвуковое сканирование передней и боковой поверхностей грудной клетки в III межреберье между средне-ключичной и передней подмышечной линиями и между передней и средней подмышечными линиями. В целом исследовали 4 области сканирования, что соответствует рекомендациям исследователей [24]. Для максимально четкой визуализации плевральной линии глубину исследования подбирали с учетом индекса массы тела (ИМТ). В-линии определялись как дискретные вертикальные гиперэхогенные реверберационные артефакты, возникающие от плевральной линии, доходящие до нижнего края экрана без затухания сигнала и двигающиеся синхронно со скольжением легких [25].

ТАБЛИЦА 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатели	Значения
Возраст, годы	62,1±11,8
Мужчины, n (%)	69 (66,9)
Индекс массы тела, кг/м^2	27,4 (25,3;32,0)
Курение, n (%)	35 (33,9)
Злоупотребление алкоголем, n (%)	5 (4,9)
АД при поступлении, мм рт. ст.	
Систолическое	136 (125;150)
Диастолическое	80 (72;87)
ЧСС при поступлении в минуту	80 (70;92)
Артериальная гипертония, n (%)	74 (71,8)
Фибрилляция предсердий в анамнезе, n (%)	11 (10,7)
Заболевание периферических артерий, n (%)	31 (29,6)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	23 (22,3)
Инсульт в анамнезе, n (%)	3 (2,9)
Дислипидемия, n (%)	54 (52,4)
ХОБЛ, n (%)	5 (4,9)
ИМ с подъемом ST, n (%)	75 (72,8)
ИМ без подъема ST, n (%)	28 (27,2)
ИМ передней стенки, n (%)	51 (49,5)
ИМ нижней стенки, n (%)	52 (50,4)
Осложнения ИМ, n (%)	
Аневризма ЛЖ	5 (4,9)
Дисфункция папиллярных мышц ЛЖ	1 (0,9)
Класс по Killip, n (%)	
I	91 (88,3)
II	12 (11,7)
Количество пораженных сосудов, n (%)	
1	33 (32,0)
2	28 (27,2)
3	42 (40,8)
Шкала TIMI	4 (3;5)
Терапия в стационаре, n (%)	
β-адреноблокаторы	103 (100,0)
Ингибиторы АПФ	94 (91,2)
БРА	6 (5,8)
Фуросемид внутрь	13 (12,6)
Индапамид	1 (0,9)
Нитраты внутривенно	8 (7,7)
Спиронолактон/эплеренон	20 (19,4)
Блокаторы кальциевых каналов	9 (8,7)
Статины	103 (100)

Примечание: ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких, БРА - блокаторы рецепторов ангиотензина II

ТАБЛИЦА 2. Результаты лабораторного исследования и эхокардиографии

Показатели	Значения
Лабораторные показатели	
Креатинин, мкмоль/л	91 (78;107)
$СКФ_{CKD-EPI}$, мл/мин/1,73 м^2	70,5 (60,4;82,7)
Глюкоза, ммоль/л	7,1 (6,0;9,8)
Натрий, ммоль/л	138,5±5,4
Калий, ммоль/л	4,2±0,6
Общий холестерин, ммоль/л	5,9±1,3
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	3,6 (2,8;4,7)
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	1,1 (0,9;1,2)
Триглицериды, ммоль/л	1,7 (1,1;2,5)
Гемоглобин, г/л	142±17
NT-proBNP, пг/мл	677,2 (227,5;1775,7)
Тропонин, нг/мл	0,24 (0,05;1,22)
Показатели эхокардиографии	
ФВ ЛЖ, %	52 (47;57)
GLS	-14,0 (-16,5;-12,0)
Конечный диастолический размер ЛЖ, см	4,65±0,62
Конечный систолический размер ЛЖ, см	3,02±0,69
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м^2	123,06±37,97
Относительная толщина стенок ЛЖ	0,51 (0,43;0,59)
MAPSE, см	1,4 (1,2;1,6)
Индекс объема левого предсердия, мл/м^2	28,8 (23,6;34,2)
E/A	0,77(0,60;1,00)
E/e'	7,9 (6,4;9,8)
ДЗЛА, мм рт. ст.	11,5 (9,3;13,8)
СДЛА, мм рт. рт.	25,0 (16,0;30,0)
TAPSE, см	2,3 (2,0;2,6)

Примечание: GLS – глобальная продольная деформация левого желудочка; MAPSE – систолическая экскурсия фиброзного кольца митрального клапана; E/A – отношение скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка к скорости наполнения во время систолы предсердий; E/e' – отношение скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка к скорости движение митрального кольца в режиме тканевого допплера; ДЗЛА – давление заклинивания в легочной артерии; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; TAPSE – систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана

Легочный застой диагностировали, если суммарное количество B-линий составляло 2 и более: легкий – 2-4, умеренный – 5-9 и тяжелый – ⩾10 [26].

Под субклиническим легочным застоем понимали отсутствие клинических признаков легочного застоя при наличии ультразвуковых признаков легочного застоя к моменту выписки.

T6MX проводили в больничном коридоре с разметкой. Функциональный класс (ФК) СН оценивали по пройденной дистанции во время теста: 426-550 м – I, 301–425 м – II, 151-300 – III и менее 150 м – IV.

Для статистической обработки данных использовали программное обеспечение Statistica (версия 8.0; Statsoft) и SPSS (версия 22.0). Количественные переменные приведены в виде среднего арифметического значения (M) и стандартного отклонения среднего значения (SD) (при нормальном распределении) или медианы (Me) и интерквартильного размаха (IQR) (при асимметричном распределении). Достоверность различий количественных переменных между двумя группами оценивали с помощью U-критерия Манна-Уитни. Оценку достоверности различий в одной группе в разных точках проводили по W-критерию Уилкоксона. Качественные переменные представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) значений. Для сравнения частоты качественных переменных использовали критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2). Значимым считали $p<0,05$.

Результаты

В исследование были включены 103 пациента с ОИМ, перенесших ЧКВ, которое во всех случаях позволило достичь восстановления кровотока до TIMI III (табл. 1, 2). Все пациенты находились на стандартной двойной антиагрегантной терапии до и после ЧКВ, а также принимали β-адреноблокаторы и статины. Распределение пациентов по ФК СН представлено в табл. 3. У всех пациентов, включенных в исследование, при выписке отсутствовали клинические признаки застоя крови, в том числе одышка, влажные хрипы в легких, отеки нижних конечностей.

При УЗИ легких до T6MX количество B-линий составляло ⩾2 у 96,1% пациентов. У 75,1% больных субклинический застой в легких был легким или умеренным (рис. 2). После T6MX отмечалось увеличение медианы количества B-линий с 5 (4;8) до 8 (5;12), или на 25% (p=0,000). При этом доля пациентов с легким застоем уменьшилась с 31,1% до 18,4%, а доля пациентов с тяжелым застоем увеличилась с 20,3% до 42,7%.

Данные о взаимосвязи между количеством B-линий до и после T6MX с различными параметрами, которую оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмана, приведены в табл. 4. При проведении множественного логистического регрессионного анализа выявлены факторы, ассоциирующиеся с нарастанием суммы B-линий после T6MX (табл. 5).

Обсуждение

В представленном исследовании впервые изучено значение УЗИ легких для оценки содержания внесосудистой жидкости в легких в покое и после физической нагрузки у пациентов с ОИМ, перенесших ЧКВ, с

ТАБЛИЦА 3. Распределение пациентов по ФК СН после прохождения T6MX

ФК СН	Пройденная дистанция, м	n (%)
0	657±44,3	73 (70,9)
I	492,0±26,2	20 (19,4)
II	357,5±29,8	4 (3,9)
III	110,0±14,1	6 (5,8)

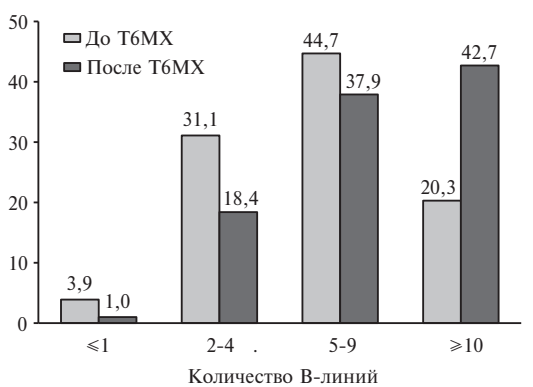


Рис. 2. Распределение пациентов (%) в зависимости от количества B-линий до и после T6MX

ТАБЛИЦА 4. Корреляция количества В-линий до и после Т6МХ с клинико-демографическими и эхокардиографическими параметрами и содержанием NTproBNP

Парамеры	В-линии до Т6МХ	В-линии после Т6МХ
Класс по Killip	R= 0,337, p=0,005	R= 0,299, p=0,014
ФВ ЛЖ	R=-0,339, p=0,009	R=-0,299, p=0,022
Индекс нарушения локальной сократимости ЛЖ	R= 0,369, p=0,004	R= 0,361, p=0,005
E/e'	R= 0,333, p=0,011	R= 0,283, p=0,032
GLS	R= 0,354, p=0,006	R= 0,286, p=0,004
NT-proBNP	R= 0,444, p=0,001	R= 0,312, p=0,017
КДР ЛЖ	R= 0,377, p=0,003	R= 0,312, p=0,017
ДЗЛА	-	R= 0,366, p=0,000

ТАБЛИЦА 5. Факторы, ассоциирующиеся с нарастанием суммы В-линий при УЗИ легких после Т6МХ

Параметр	ОШ	95% ДИ	p
ФВ ЛЖ <50%	2,56	1,14-5,73	0,020
Индекс нарушения локальной сократимости ЛЖ>2	2,58	1,33-11,26	0,001
Класс II по Killip	10,7	2,19-51,94	0,003
Фибрилляция предсердий в анамнезе	5,44	1,25-27,6	0,041

Примечание: ОШ - отношение шансов, 95% ДИ - доверительный интервал.

целью выявления скрытого в покое застоя крови. ОИМ может приводить к систолической и диастолической дисфункции ЛЖ различной степени, увеличению давления наполнения ЛЖ и накоплению внесосудистой жидкости в легких. Традиционно для выявления застоя в малом круге кровообращения применяется рентгенография органов грудной клетки, которая имеет ряд ограничений, таких как отсутствие достаточной чувствительности и радиационное воздействие. При анализе рентгенологических данных у 880 пациентов, жаловавшихся на одышку и поступивших в отделение неотложной помощи, было показано, что, несмотря на высокую специфичность таких ранних признаков, как цефализация легочного кровотока (расширение сосудов верхних долей) и интерстициальный отек (96% и 98%, соответственно), в диагностике острой СН, их чувствительность оказалась низкой (41% и 27%) [27]. В другом исследовании у 18,7% пациентов с подозрением на ОСН при поступлении отсутствовали какие-либо рентгенологические признаки легочного застоя крови [28]. В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов рентгенография органов грудной клетки имеет ограниченное значение в оценке содержания внесосудистой жидкости в легких, однако этот метод может быть использован для исключения других диагнозов [29].

По сравнению с рентгенографией органов грудной клетки УЗИ легких обладало большей чувствительностью (91-96% против 46-70%) и сопоставимой специфичностью [30-33]. Превосходство УЗИ легких можно частично объяснить более быстрым обнаружением В-линий – в экспериментальных исследованиях они появлялись уже через 15 минут после повреждения легочной ткани [34]. В то же время на рентгенограмме органов грудной клетки невозможно достаточно точно отследить небольшие изменения содержания внесосудистой жидкости в легких, которые в одном исследовании определяли с помощью методики разведения индикатора (термохромодилюция) у пациентов, находившихся в критически тяжелом состоянии [35]. Для получения результатов рентгенографии органов грудной клетки требовалось определенное время. Более того, она проводилась при поступлении в положении лежа, что значительно затрудняло интерпретацию результатов из-за низкого качества снимков, поэтому в приведенном исследовании мы не сравнивали данные рентгенографии органов грудной клетки и УЗИ легких.

Улучшение результатов лечения ОИМ привело к снижению продолжительности госпитализации больных до 5 дней, что может затруднить выполнение пробы с физической нагрузкой перед выпиской. Согласно рекомендациям Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца субмаксимальные нагрузочные пробы можно проводить через 3-5 дней после ОИМ [36], хотя данные о безопасности раннего тестирования остаются ограниченными. Т6МХ – простой, недорогой, валидированный и надежный метод оценки функциональной способности, который широко используется у пациентов с хроническими заболеваниями легких [37,38] и сердца [39,40]. Его применение перед выпиской у пациентов с ОИМ мало изучено, хотя каких-либо данных, препятствующих проведению этого исследования после недавно перенесенного ОИМ, нет [41,42]. Кроме того, выявлена высокая корреляция результатов Т6МХ и пробы с максимальной физической нагрузкой в некоторых группах пациентов [43]. Учитывая указанные обстоятельства, для проведения стресс-теста у пациентов с ОИМ был выбран Т6МХ.

В нашем исследовании количество В-линий коррелировало со степенью повреждения миокарда и показателями функции сердца, включая индекс нарушения локальной сократимости и ФВ ЛЖ, глобальную продольную деформацию левого желудочка, отношение раннего диастолического наполнения ЛЖ к диастолическому движению фиброзного кольца митрального клапана в тканевом режиме (E/e') и содержание NT-proBNP. Эта связь уже была описана в предыдущих исследованиях, включавших пациентов с СН. В одном из них у пациентов с СН количество В-линий было связано с содержанием NT-proBNP (r=0,72, p<0,0001) и E/e' (r=0,68, p<0,0001) [14]. В другом исследовании у 82 больных ОСН как с ФВ ЛЖ ⩾50%, так и <50% была выявлена положительная корреляция между количеством В-линий и E/e' (r=0,742 и r=0,520, соответственно) и NT-proBNP (r=0,678 и r=0,417), но отрицательная корреляция с ФВ ЛЖ (r=–0,365 и r=–0,337) [44]. У обследованных нами пациентов наблюдалась корреляция количества В-линий с индексом нарушения локальной сократимости ЛЖ. Это, вероятно, отражает большую степень повреждения мио-

карда, которая была основным предиктором нежелательных событий в других исследованиях [46,47]. К тому же у пациентов с острым коронарным синдромом наличие интерстициального отека легких, установленного при УЗИ легких на основании определения количества В-линий, также является подтвержденным независимым предиктором наступления нежелательных событий в отдаленном периоде [13]. Таким образом, раннее выявление субклинического легочного застоя с помощью высокочувствительного УЗИ, особенно в сочетании с выраженными нарушениями локальной сократимости, позволяет идентифицировать пациентов с ОИМ, у которых повышен риск развития неблагоприятных исходов в отдаленном периоде. В таких случаях целесообразно контролировать изменения количества В-линий в динамике.

Ограничения исследования

Во-первых, количество пациентов с ОИМ, включенных в исследование, было относительно небольшим. Исследуемая популяция была преимущественно представлена пациентами с классом I-II по Killip без значительной дисфункции левого желудочка, поэтому наши результаты не могут быть перенесены на больных с более тяжелыми клиническими проявления. Во-вторых, некоторые В-линии могут иметь некардиальное происхождение. Чтобы избежать ошибочной идентификации В-линий, необходимо внимательно изучать анамнез пациента на предмет наличия болезней легких и оценивать давление наполнения ЛЖ. В дальнейшем мы планируем изучить долгосрочную прогностическую значимость субклинического застоя крови у пациентов с ОИМ в данной популяции пациентов и взаимосвязь между количеством В-линий перед выпиской и частотой госпитализации пациентов по поводу декомпенсации СН.

Заключение

УЗИ легких (сумма В-линий) до и после Т6МХ является простым, информативным и безопасным методом для выявления субклинического легочного застоя у пациентов с первичным ОИМ, перенесших ЧКВ.

Конфликт интересов: нет.

1. Bahit MC, Kochar A, Granger CB. Post-myocardial infarction heart failure. JACC Heart Fail 2018;6:179–86.
2. Sulo G, Igland J, Nygard O, et al. Prognostic impact of in-hospital and post-discharge heart failure in patients with acute myocardial infarction: a nationwide analysis using data from the Cardiovascular Disease in Norway (CVDNOR) project. J Am Heart Assoc 2017;6:e005277.
3. Shouval R, Hadanny A, Shlomo N, et al. Machine learning for prediction of 30-day mortality after ST elevation myocardial infarction: an Acute Coronary Syndrome Israeli Survey data mining study. Int J Cardiol 2017;246:7–13.
4. Smilowitz NR, Feit F. The history of primary angioplasty and stenting for acute myocardial infarction. Curr Cardiol Rep 2016;18:5.
5. Jernberg T, Johanson P, Held C, et al. Association between adoption of evidence-based treatment and survival for patients with ST-elevation myocardial infarction. JAMA 2011; 305:1677–84.
6. Puymirat E, Simon T, Steg PG, et al. Association of changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with ST-elevation myocardial infarction. JAMA 2012; 308:998–1006.
7. Roger VL. Epidemiology of heart failure. Circ Res 2013; 113:646–59.
8. Prastaro M, Pirozzi E, Gaibazzi N, et al. Expert review on the prognostic role of echocardiography after myocardial infarction. J Am SocEchocardiogr 2017;30:431–43.
9. Kruszewski K, Scott AE, Barclay JL, et al. Noninvasive assessment of left ventricular filling pressure after acute myocardial infarction: a prospective study of the relative prognostic utility of clinical assessment, echocardiography, and B-type natriuretic peptide. Am Heart J 2010;159:47–54.
10. Picano E, Pellikka PA. Ultrasound of extravascular lung water: a new standard for pulmonary congestion. Eur Heart J 2016;37:2097–140.
11. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, et al. Recommendations on prehospital and early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. Eur Heart J 2015;36:1958–66.
12. Lancellotti P, Price S, Edvardsen T, et al. The use of echocardiography in acute cardiovascular care: recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Association. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2015;16:119–46.
13. Jambrik Z, Monti S, Coppola V, et al. Usefulness of ultrasound lung comets as a nonradiologic sign of extravascularlung water. Am J Cardiol 2004; 93:1265–70.
14. Miglioranza MH, Gargani L, Sant'Anna RT, et al. Lung ultrasound for the evaluation of pulmonary congestion in outpatients: a comparison with clinical assessment, natriuretic peptides, and echocardiography. J Am Coll Cardiol Img 2013;6:1141–51.
15. Platz E, Lewis EF, Uno H, PeckJ, et al. Detection and prognostic value of pulmonary congestion by lung ultrasound in ambulatory heart failure patients. Eur Heart J 2016;37:1244–51.
16. Bedetti G, Gargani L, Sicari R, et al. Comparison of prognosticvalue of echographic risk score with the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) and Global Registry in Acute Coronary Events (GRACE) risk scores in acute coronary syndrome. Am J Cardiol 2010;106:1709–16.
17. Кобалава Ж.Д., Сафарова А.Ф., Соловьева А.Е. и др. Легочный застой по данным ультразвукового исследования у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности. Кардиология 2019;59(8):5-14 [Kobalava ZD, Safarova AF, Soloveva AE, et al. Pulmonary congestion assessed by lung ultrasound in decompensated heart failure. Kardiologiya 2019;59(8):5-14 (In Russ.)].
18. Agricola E, Picano E, Oppizzi M, et al. Assessment of stress-induced pulmonary interstitialedema by chest ultrasound during exercise echo-cardiography and its correlation with left ventric-ular function. J Am Soc Echocardiogr 2006;19:457–63.
19. Scali MC, Cortigiani L, Simionuc A, et al. Exercise-induced B-lines identify worse functional and prognostic stage in heart failure patients with depressed left ventricular function. Eur J Heart Fail 2017;19:1468–78.
20. Simonovic D, Coiro S, Carluccio E, et al. Exercise elicits dy-namic changes in extravascular lung water andhemodynamic congestion in heart failure patients with preserved ejection fraction [letter]. Eur J Heart Fail 2018;21:1366–9.
21. Reddy YNV, Obokata M, Wiley B, et al. The haemodynamic basis of lung congestion during exercise in heart failure with preserved ejection fraction. Eur Heart J 2019;40:3721–30.
22. Ibanez B, James S, Agewall S, et al, ESC Scientific Document Group, 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Europ Heart J 2018;39(2):119–77.
23. Collet J.-P., Thiele H, Barbato E, et al, ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC), Europ Heart J 2020;ehaa575.
24. Scali MC, Zagatina A, Simova I, et al. B-lines with lung ultrasound: the optimal scan technique at rest and during stress Ultrasound Med Biol 2017;43:2558–66.
25. Picano E, Scali MC, Ciampi Q, Lichtenstein D. Lung ultrasound for the cardiologist. JACC Imaging 2018;12:381–90.
26. Scali MC, Zagatina A, Ciampi Q, et al; Stress Echo 2020 Study Group of the Italian Society of Echocardiography and Cardiovascular Imaging. Lung ultrasound and pulmonary congestion during stress echocardiography. JACC Cardiovasc Imaging 2020;13(10):2085-95.
27. Knudsen CW, Omland T, Clopton P, et al. Diagnostic value of B-type natriuretic peptide and chest radiographic findings in patients with acute dyspnea. Am J Med 2004;116:363–8.
28. Collins SP, Lindsell CJ, Storrow AB, et al. Prevalence of negative chest radiography results in the emergency department patient with decompensated heart failure. Ann Emerg Med 2006;47:13–8.
29. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 2012;14:803–69.
30. Wooten WM, Shaffer LET, Hamilton LA. Bedside ultrasound versus chest radiography for detection of pulmonary edema: A prospective cohort study. J Ultrasound Med 2019;38:967–73.
31. Xirouchaki N, Magkanas E, Vaporidi K, et al. Lung ultrasound in critically ill patients: comparison with bedside chest radiography. Intensive Care Med 2011;37: 1488–93.
32. Pivetta E, Goffi A, Lupia E, et al. Lung ultrasound-implemented diagnosis of acute decompensated heart failure in the Emergency Department – a SIMEU multicenter study. Chest 2015;148:202–10.
33. Pivetta E, Goffi A, Nazerian P. Lung ultrasound integrated with clinical assessment for the diagnosis of acute decompensated heart failure in the emergency department: a randomized controlled trial. Eur J Heart Fail 2019;21:754–66.
34. Gargani L, Lionetti V, Di Cristofano C, et al. Early detection of acute lung injury uncoupled to hypoxemia in pigs using ultrasound lung comets. Crit Care Med 2007;35:2769–74.
35. Halperin BD, Feeley TW, Mihm FG, et al. Evaluation of the portable chest

roentgenogram for quantitating extravascular lung water in critically ill adults. Chest 1985;88:649–52.
36. Ryan TJ, Anderson JL, Antman EM, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). J Am Coll Cardiol 1996;28:1328-428.
37. Plata VM, Cote C, Cabral H, et al. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. Eur Respir J 2004; 23:28–33.
38. Anderson J, Dal Corso S. Reproducibility of the six-minute walk test and Glittre ADL-test in patients hospitalized for acute and exacerbated chronic lung disease. Braz J Phys Ther 2015;19:235–42.
39. Cahalin LP, Mathier NA, Semigran M, et al. The six-minute walk test predicts peak oxygen uptake and survival in patients with advanced heart failure. Chest 1996;110:325–32.
40. Santos BFA, Souza HCD, Miranda APB, et al. Performance in the 6-minute walk test and postoperative pulmonary complications in pulmonary surgery: an observational study. Braz J Phys Ther 2016;20(1):66–72.
41. Diniz LS, Neves VR, Starke AC, et al. Safety of early performance of the six-minute walk test following acute myocardial infarction: a cross-sectional study. Braz J Phys Ther 2017;21(3):167-74.
42. Sancho AG, Bacelar SC, Cader SA. Significance of in-hospital evaluation of functional capacity in acute coronary syndrome. Rev Bras Cardiol 2011;24(5): 282–290.
43. Ramírez Meléndez A, Arias Vázquez PI, Lucatero Lecona I, Luna Garza R. Correlation between the six-minute walk test and maximal exercise test in patients with type ii diabetes mellitus. Rehabilitacion (Madr) 2019;53(1):2-7.
44. Yang F, Wang Q, Zhi G, et al. The application of lung ultrasound in acute de-compensated heart failure in heart failure with pre- served and reduced ejection fraction. Echocardiography 2017;34:1462–9.
45. Møller JE, Hillis GS, Oh JK, et al. Wall motion score index and ejection fraction for risk stratification after acute myocardial infarction. Am Heart J 2006;151:419–25.
46. Jarnert C, Edner M, Persson HE. Prognosis in myocardial infarction patients with heart failure and normal or mildly impaired systolic function. Int J Cardiol 2007;117:184–90.
47. Bauters C, Fertim M, Delhaye, et al. Late recovery in left ventricular systolic function after discharge of patients with a first anterior myocardial infarction. Arch Cardiovasc Dis 2010;103:538–45.

Clinical associations of subclinical pulmonary congestion in patients with primary acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention

A.F. Safarova[1], Zh.D. Kobalava[1], S.V. Mamedov[1], T.M. Timofeeva[1], F.E. Cabello[1], I.A. Meray[1,2], L.A. Babaeva[1,2], M.A. Teterina[1,2]

[1]RUDN University, Moscow, [2] Vinogradov Clinical Hospital, Moscow, Russia

Aim. To evaluate the frequency, severity and associations of subclinical pulmonary congestion assessed with lung ultrasound before and after 6-minute walk test (6MWT) at discharge of patients with primary acute myocardial infarction (AMI).

Material and methods. In a single-center observational study, 103 patients with AMI after percutaneous coronary intervention (PCI) (average age 62.1±11.8 years, 66.9% males, Killip I in 88.3% and Killip II in 11.7%) underwent lung ultrasound before and after 6MWT at discharge from the hospital to evaluate the presence and severity of subclinical pulmonary congestion. The sum of B-lines was counted in 4 zones (each zone was assigned a score of 0 [A-lines] to 10 [white lung]). Subclinical congestion was assessed as mild (2-4 B-lines), moderate (5-9) or severe (⩾10).

Results. The number of B-lines was ⩾2 in 96.1% of patients. Most of them (75.1%) had mild or moderate subclinical pulmonary congestion. After 6MWT there was an increase in the median of B-lines from 5 (4; 8) to 8 (5; 12), or by 25% (p=0.000). The number of patients with mild congestion decreased from 31.1% up to 18.4%, whereas the number of patients with severe congestion increased from 20.3% up to 42.7%. Left ventricular (LV) ejection fraction <50%, LV wall motion abnormality, Killip class II and a history of atrial fibrillation predicted the increase in pulmonary congestion after 6-minute walk test.

Conclusion. Sum of B-Lines on lung ultrasound after 6MWT can be a useful tool for identifying and assessing the severity of subclinical congestion in patients with AMI after PCI.

Key words. *Acute myocardial infarction, subclinical pulmonary congestion, B-lines, 6-minute walk test.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: A. Safarova. Vavilova, 61, Moscow 117292, Russia. aytensaf@mail.ru.

To cite: Safarova AF, Kobalava ZhD, Mamedov SV, et al. Clinical associations of subclinical pulmonary congestion in patients with primary acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(1):43-50 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2021-1-43-50.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Ингибиторы янус-киназ: фармакологические свойства и сравнительные клиническая эффективность и безопасность

П.И. Новиков, Т.П. Шевцова, Е.М. Щеголева, С.В. Моисеев

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

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

Ингибиторы янус-киназ блокируют внутриклеточную сигнальную систему JAK/STAT, которая опосредует действие различных цитокинов, принимающих участие в развитии ревматоидного артрита (РА) и других иммуновоспалительных заболеваний. Целью обзора литературы было сравнение результатов клинических исследований трех ингибиторов янус-киназ, отличающихся по селективности действия (тофацитиниба, барицитиниба и упадацитиниба), при РА. Хотя прямые сравнительные исследования этих препаратов не проводились, тем не менее, в контролируемых клинических исследованиях все они по эффективности достоверно превосходили плацебо, а частота ответа на лечение была сопоставимой. Спектр нежелательных эффектов ингибиторов янус-киназ также был сходным.

Ключевые слова. *Ингибиторы янус-киназ, тофацитиниб, барицитиниб, упадацитиниб.*

Для цитирования: Новиков П.И., Шевцова Т.П., Щеголева Е.М., Моисеев С.В. Ингибиторы янус-киназ: фармакологические свойства и сравнительные клиническая эффективность и безопасность. Клин фармакол тер 2021;30(1):51-60 [Novikov P, Shevtsova T, Shchegoleva E, Moiseev S. JAK-inhibitors: pharmacological properties and comparative clinical efficacy and safety. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(1):51-60 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2021-1-51-60.

Ингибиторы янус-киназ относятся к группе пероральных таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (тсБПВП), которые оказывают действие на внутриклеточную систему JAK/STAT, опосредующую эффекты различных цитокинов и других молекул, в частности факторов роста гемопоэза и некоторых гормонов. В Российской Федерации для лечения ревматических заболеваний зарегистрированы три ингибитора янус-киназ – тофацитиниб (ревматоидный артрит [РА], псориатический артрит), барицитиниб (ревматоидный артрит) и упадацитиниб (ревматоидный артрит). Система JAK/STAT включает в себя четыре янус-киназы (JAK1, JAK2, JAK3 и тирозинкиназу 2 – TYK2), которые при взаимодействии цитокинов с рецепторами I и II типов фосфорилируют белки STAT (signal transducer and activator of transcription), в том числе STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B и STAT6 (рис. 1). Последние индуцируют транскрипцию генов, опосредующих действие цитокинов. Рецепторы I типа связываются с различными интерлейкинами (ИЛ), колониестимулирующими факторами и гормонами, такими как эритропоэтин, пролактин и гормон роста, рецепторы II типа – с интерферонами и цитокинами семейства ИЛ-10 [1].

В отличие от генно-инженерных биологических препаратов, полностью блокирующих функцию определенного провоспалительного цитокина, например, ИЛ-6, ингибиторы янус-киназ модулируют активность различных биологически активных молекул, полная блокада которых может привести к развитию тяжелого иммунодефицита и нарушению гомеостаза [2]. Соответственно, целью применения ингибиторов янус-киназ является обратимое снижение активности одного или нескольких изоферментов, а не полное “выключение” JAK/STAT системы в целом. Эффективность ингибиторов янус-киназ связывают в первую очередь с подавлением активности JAK1, в связи с чем разрабатываются препараты, которые обладают более высокой селективностью в отношении этого фермента по сравнению с первыми тсБПВП – тофацитинибом и барицитинибом. К ним относятся филготиниб, упадацитиниб, итацитиниб, солцитиниб и др. Полагают, что применение селективных ингибиторов JAK1 может привести к улучшению результатов лечения РА и других аутоиммунных заболеваний, прежде всего за счет повышения его безопасности, так как

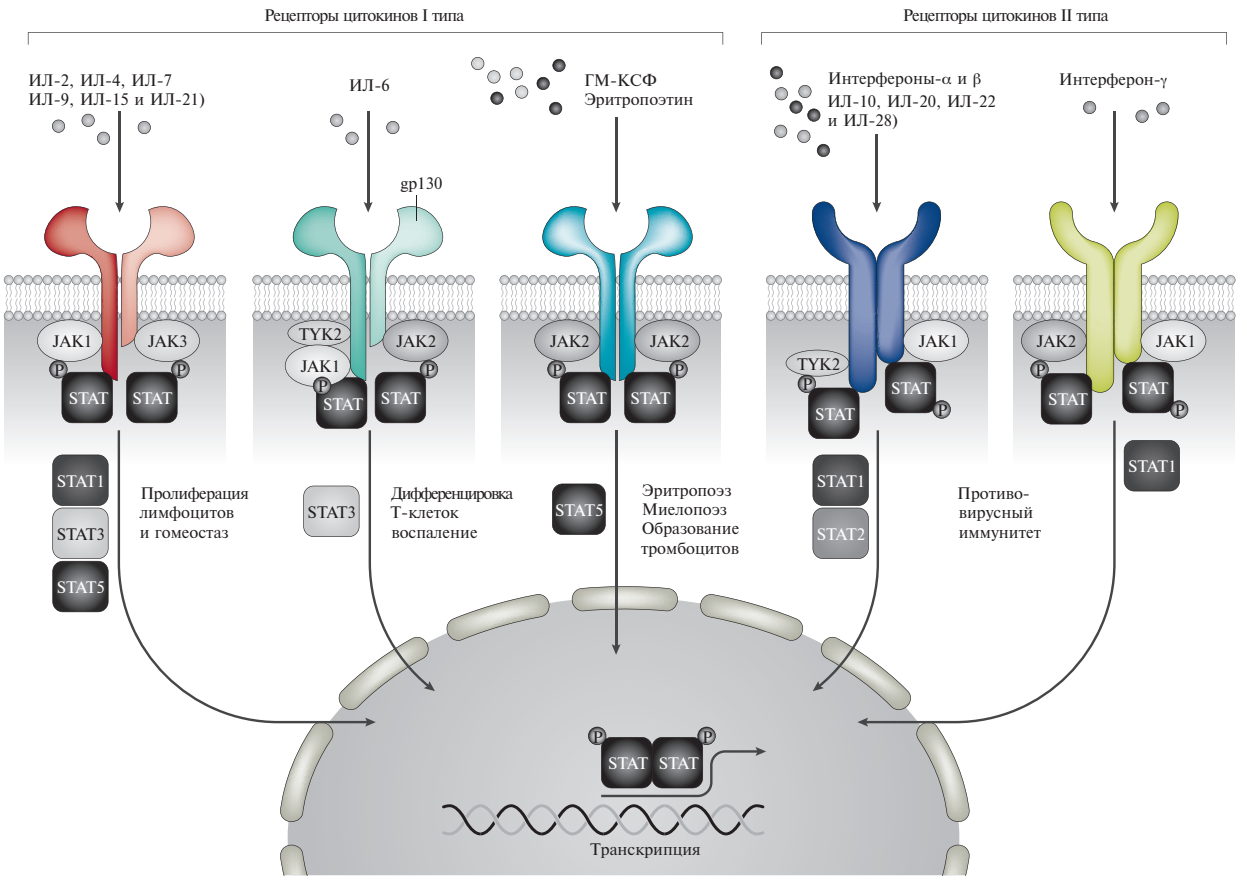


Рис. 1. Система JAK/STAT, включающая в себя 4 янус-киназы - JAK1, JAK2, JAK3 и TYK1 [1]

некоторые побочные эффекты тсБПВП развиваются в результаты блокады других янус-киназ. Например, цитопении могут быть следствием подавления активности JAK2, которая опосредует действие факторов роста гемопоэза. С другой стороны, селективность ингибиторов янус-киназ гипотетически может привести к снижению эффективности лечения аутоиммунных заболеваний, которые характеризуются дисбалансом многочисленных цитокинов. В частности, ингибирование JAK2 может усилить противовоспалительный эффект ингибитора янус-киназ за счет блокады гранулоцитно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), обладающего провоспалительной активностью. JAK3 также опосредует действие провоспалительных цитокинов и рассматривается как самостоятельная мишень при разработке новых тсБПВП. Эффективность первых препаратов, избирательно действующих на этот фермент, таких как децернотиниб и пефицитиниб, была показана в плацебо-контролируемых клинических исследованиях II фазы у пациентов с РА [3].

Необходимо учитывать, что селективность действия ингибиторов янус-киназ является относительной и зависит от дозы препарата и его концентрации в крови, метода исследования (биохимический или клеточный), степени проникновения лекарственного вещества в ткани, генетических факторов и т.д. [2]. Например, увеличение концентрации препарата в крови, которая зависит не только от дозы, но и особенностей фармакокинетики у конкретного пациента, обычно сопровождается уменьшением селективности действия любых лекарственных средств. I. McInnes и соавт. в опытах *in vitro* показали, что тофацитиниб, барицитиниб и упадацитиниб подавляли активность JAK1, 2, и 3, хотя и в разной степени [4]. При этом упадацитиниб, который считается селективным ингибитором JAK1, оказывал действие на JAK2/2-зависимые цитокины ИЛ-3 и ГМ-СКФ. Сходные данные получили M. Dowty и соавт., которые выявили сопоставимое подавление активности различных цитокинов под действием терапевтических доз тофацитиниба, барицитиниба, упадацитиниба и филготиниба [5].

С клинической точки зрения большее значение имеет не селективность действия ингибиторов янус-киназ как таковая, а ее потенциальное влияние на эффективность и безопасность препаратов этой группы. В связи с этим целью обзора литературы было сравнение результатов клинических исследований тофацитиниба, барицитиниба и упадацитиниба при ревматических заболеваниях. Тофацитиниб оказывает

ТАБЛИЦА 1. Рандомизированные контролируемые исследования ингибиторов янус-киназ у больных РА

Группы пациентов	Тофацитиниб	Барицитиниб	Упадацитиниб
Не получавшие МТ	ORAL Start	RA-BEGIN	SELECT-EARLY
Неудовлетворительный ответ на МТ	ORAL-Standard ORAL-Scan ORAL-Strategy	RA-BEAM	SELECT-COMPARE SELECT-MONOTHERAPY
Неудовлетворительный ответ на БПВП	ORAL-Solo	RA-BUILD	SELECT-NEXT
Неудовлетворительный ответ на ГИБП	ORAL-Sync ORAL-Step	RA-BEACON	SELECT-BEYOND SELECT-CHOICE

действие на JAK1, JAK2 и JAK3 и в меньшей степени на тирозинкиназу 2 (TYK2), в то время как барицитиниб обладает наибольшей активностью в отношении JAK1 и JAK2, а упадацитиниб – в отношении JAK1 [3]. Соответственно, тофацитиниб и барицитиниб считают неселективными ингибиторами янус-киназ, а упадацитиниб – селективным ингибитором JAK1.

Клиническая эффективность ингибиторов янус-киназ при РА

Среди зарегистрированных в Российской Федерации ингибиторов янус-киназ только тофацитиниб имеет дополнительные показания к применению помимо РА (псориатический артрит, псориаз и язвенный колит). В связи с этим ниже анализируются результаты клинических исследований тсБПВП у больных РА. Программы разработки ингибиторов янус-киназ при этом заболевании были сходными и предполагали изучение их эффективности в различных популяциях пациентов, в том числе не получавших метотрексат (МТ) или не отвечающих на лечение МТ, другими БПВП или генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП; табл. 1). В настоящее время лечение РА начинают со стандартных БПВП, прежде всего МТ, в то время как применение ингибиторов янус-кинус в качестве препаратов первой линии не рекомендуется [6]. Соответственно, результаты клинических исследований, в которых тсБПВП применяли у пациентов, не получавших МТ или другие стандартные БПВП (ORAL Start, RA-BEGIN и SELECT-EARLY), в данной статье не обсуждаются. В большинстве исследований лечение ингибиторами янус-киназ проводили в комбинации с МТ и/или другими стандартными БПВП, однако в исследованиях ORAL-Solo и SELECT-MONOTHERAPY изучалась эффективность монотерапии тофацитинибом и упадацитинибом, соответственно. В то же время комбинированная терапия ингибиторами янус-киназ и ГИБП не рекомендуется, а эффективность и безопасность такой стратегии лечения РА в клинических исследованиях не изучались. Во всех исследованиях определяли многочисленные первичные и вторичные конечные точки, позволяющие всесторонне оценить противовоспалительную активность тсБПВП и их влияние на прогрессирование РА. Однако ниже эффективность тсБПВП анализируется только на основании одного первичного критерия, который был общим для всех соответствующих исследований (в основном частоты ответа по критериям Американской коллегии ревматологов – АКР 20)

Необходимо отметить, что сопоставление данных, полученных в разных клинических исследованиях, не позволяет адекватно сравнить эффективность ингибиторов янус-киназ, учитывая неизбежные различия выборок пациентов по демографическим показателям, длительности и тяжести РА и другим факторам, влияющим на результаты лечения. При комбинированной терапии ключевое значение имеет также доза МТ, которую при хорошей переносимости препарата сегодня увеличивают до более высоких значений (25-30 мг/нед), чем в прошлом. При оценке сопоставимости выборок плацебо-контролируемых исследований ориентиром в определенной степени может служить частота ответа на прием плацебо.

Пациенты, не отвечающие на лечение МТ и/или другими БПВП. Эффективность комбинированной терапии тофацитинибом 5 и 10 мг два раза в сутки, барицитинибом 4 мг один раз в сутки или упадацитинибом 15 мг один раз в сутки с МТ у пациентов с активным РА, не отвечающих на монотерапию МТ, изучали в плацебо-контролируемых исследованиях ORAL-Standard (n=717), RA-BEAM (n=1307) и SELECT-COMPARE (n=1629), соответственно [7-9]. Во всех трех исследованиях была выделена также группа больных, получавших

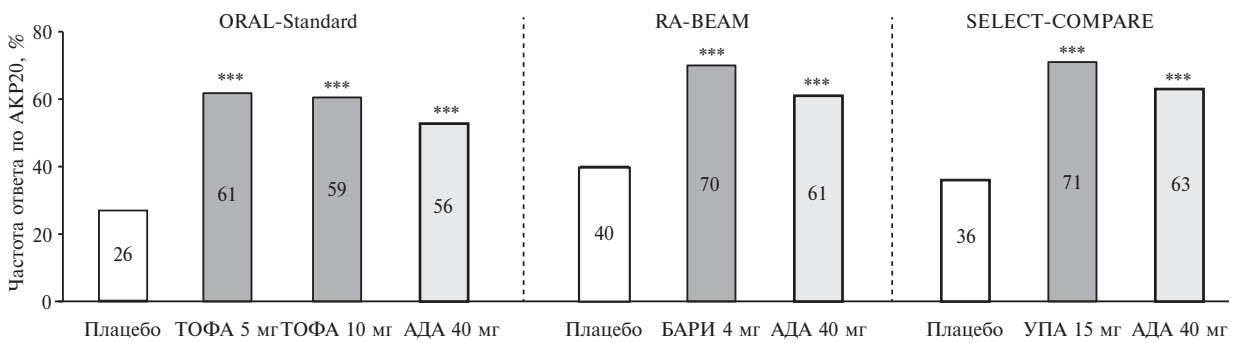


Рис. 2. Частота ответа на лечение ингибиторами янус-киназ в комбинации с МТ у пациентов, не отвечающих на терапию МТ. ***p<0,001

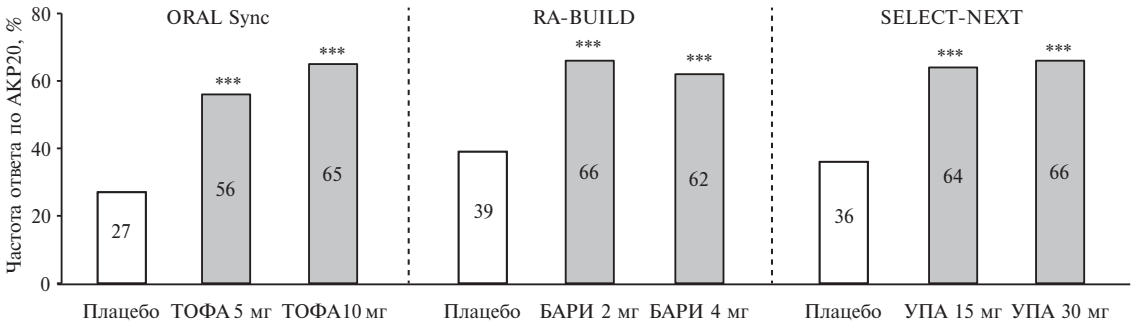


Рис. 3. Частота ответа на лечение ингибиторами янус-киназ в комбинации с БПВП у пациентов, не отвечающих на терапию БПВП. ***p<0,001

адалимумаб 40 мг каждые 2 недели. Одной из первичных конечных точек была частота ответа по критериям АКР 20, которую оценивали через 6 мес в исследовании ORAL-Standard и через 3 мес в исследованиях RA-BEAM и SELECT-COMPARE. По частоте ответа по критериям АКР 20 через 3 мес как тофацитиниб и барицитиниб, не обладающие селективностью действия на янус-киназы, так и упадацитиниб, избирательно подавляющий JAK1, достоверно превосходили плацебо (p<0,001). Частота ответа на лечение была практически одинаковой при лечении барицитинибом и упадацитинибом (70% и 71%, соответственно) и несколько ниже при применении тофацитиниба (59-61%). Однако частота ответа на прием плацебо в исследовании ORAL-Standard, в котором изучался тофацитиниб, также была ниже, чем в двух других исследованиях (26% против 40% и 36%; рис. 2). Это могло отражать как более высокую резистентность больных к лечению, так и меньшие дозы МТ в исследовании ORAL-Standard, которое проводилось около 10 лет назад. Сопоставимые достоверные преимущества всех ингибиторов янус-киназ перед плацебо были выявлены и при анализе других показателей эффективности.

В клинической практике больным активным РА препараты второй линии (тсБПВП или ГИБП) назначают обычно после безуспешных попыток лечения не только МТ, но и другими стандартными БПВП (лефлуномидом, сульфасалазином, гидроксихлорохином), в том числе в виде различных комбинаций. Эффективность тофацитиниба 5 и 10 мг два раза в сутки, барицитиниба 2 и 4 мг один раз в сутки и упадацитиниба 15 и 30 мг один раз в сутки у пациентов, не отвечающих на различные стандартные БПВП, изучалась в плацебо-контролируемых исследованиях ORAL-Sync (n=792), RA-BUILD (n=684) и SELECT-NEXT (n=661), соответственно [10-12]. Во время исследований пациенты продолжали прием стандартного БПВП, чаще всего МТ. У части больных проводилась комбинированная терапия БПВП. Доля таких пациентов была выше в исследовании RA-BUILD (более половины) и ниже в исследованиях ORAL-Sync и SELECT-NEXT (около 20-30%). Как и в предыдущих исследованиях, одной из основных первичных конечных точек была частота ответа по критериям АКР 20 через 3 мес (или через 6 мес в исследовании тофацитиниба). По этому критерию все три препарата достоверно превосходили плацебо (рис. 3). Частота ответа на лечение ингибиторами янус-киназ была сопоставимой, хотя частота ответа на прием плацебо в исследовании тофацитиниба была ниже, чем в двух других исследованиях.

Как и ГИБП, ингибиторы янус-киназ рекомендуется применять в сочетании с МТ, однако на практике значительная часть пациентов с РА по тем или иным причинам, в частности из-за плохой переносимости стандартных БПВП, получают монотерапию тсБПВП. Эффективность монотерапии тофацитинибом 5 или 10 мг два раза в сутки и упадацитинибом 15 или 30 мг один раз в сутки у пациентов с активным РА, не ответивших на стандартные БПВП, изучалась в плацебо-контролируемых исследованиях ORAL-Solo (n=611) и SELECT-MONOTHERAPY (n=648), соответственно [13,14]. Одной из общих первичных конечных точек была частота ответа по критериям АКР 20, которую оценивали через 12 недель в ORAL-Solo и через 14 недель в SELECT-MONOTHERAPY. По этому показателю как тофацитиниб, так и упадацитиниб в обеих дозах достоверно превосходили плацебо (рис. 4). Частота ответа на тофацитиниб (60-66%) была несколько ниже частоты

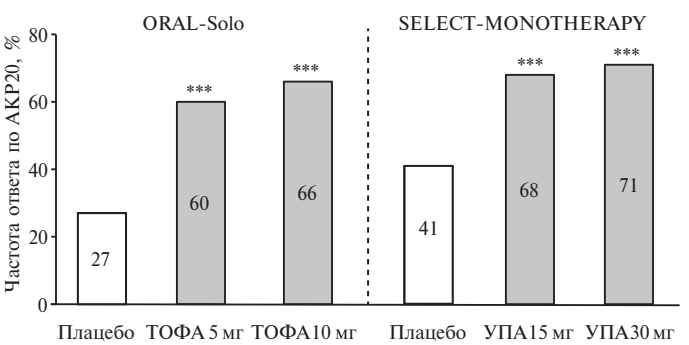


Рис. 3. Частота ответа на монотерапию тофацитинибом и упадацитинибом. ***p<0,001

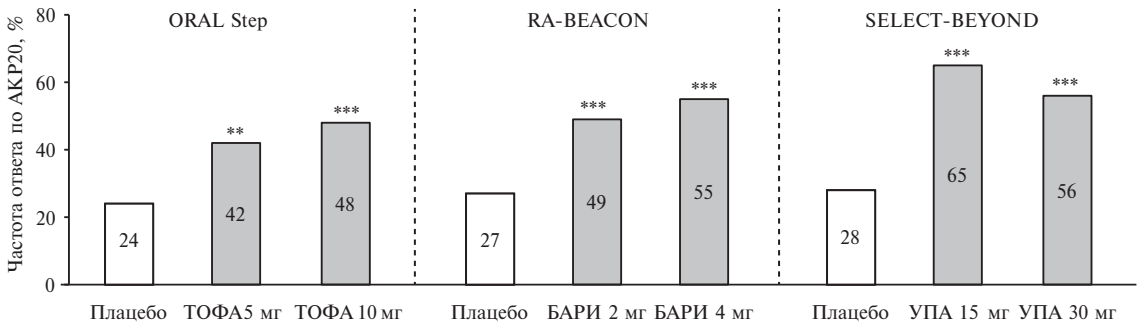


Рис. 2. Частота ответа на лечение ингибиторами янус-киназ в комбинации с БПВП у пациентов, не отвечающих на терапию ГИБП. **p<0,01, ***p<0,001

ответа на лечение упадацитинибом (68-71%), однако сходные различия между двумя исследованиями отмечались и при анализе частоты ответа на плацебо (27% и 41%, соответственно).

Эффективность монотерапии тофацитинибом в дозе 5 мг два раза в сутки изучалась также в двойном слепом рандомизированном исследовании ORAL-Strategy у 1146 больных активным РА, не ответивших на МТ [15]. Больным основной группы проводилась монотерапия тофацитинибом, а пациенты двух групп сравнения получали комбинированную терапию тофацитинибом с МТ или адалимумабом с МТ. Частота ответа по критериями АКР 50 через 6 мес была сопоставимой в трех группах – 38,3%, 46,0% и 43,8%, соответственно. Однако статистический анализ не подтвердил, что монотерапия тофацитинибом не уступает по эффективности комбинации двух препаратов, в то время как обе схемы комбинированной терапии тофацитинибом/МТ или адалимумабом/МТ обладали сопоставимой эффективностью. Полученные данные свидетельствуют о том, что больным тяжелым и среднетяжелым РА, не отвечающим на МТ или другие стандартные БПВП, тофацитиниб лучше назначать в комбинации с МТ, хотя монотерапия тсБПВП все же возможна, если пациент не переносит МТ и другие стандартные БПВП или имеет противопоказания к их применению [16].

Пациенты, не отвечающие на лечение ГИБП. В настоящее время увеличивается доля больных активным РА, не отвечающих на лечение не только стандартными БПВП, но и ингибиторами фактора некроза опухоли альфа и другими ГИБП. Эффективность тофацитиниба, барицитиниба и упадацитиниба у пациентов, которым потребовалась замена ГИБП в связи с недостаточной эффективностью или плохой переносимостью, изучалась в плацебо-контролируемых исследованиях ORAL-Step (n=399), RA-BEACON (n=527) и SELECT-BEYOND (n=497), соответственно [17-19]. Все больные получали ингибиторы янус-киназ в комбинации с МТ или другими стандартными БПВП в стабильных дозах. Три тсБПВП во всех изученных дозах по эффективности достоверно превосходили плацебо (рис. 5). При сопоставимой частоте ответа по критериям АКР 20 на прием плацебо в трех исследованиях (24-28%) частота ответа через 12 недель была несколько выше при лечении упадацитинибом в рекомендуемой дозе 15 мг один раз в сутки, хотя при применении препарата в дозе 30 мг один раз в сутки она приближалась к таковой при лечении тофацитинибом и барицитинибом. Эффективность упадацитиниба в дозе 15 мг один раз в день в комбинации со стандартными БПВП у 612 пациентов, не ответивших на ГИБП, оценивали также в исследовании SELECT-CHOICE, в котором ингибитор янус-киназ сравнивали с абатацептом [20]. По первичным критериям эффективности, включавшим в себя изменение счета DAS28-СРБ и частоту ремиссии через 12 недель, упадацитиниб достоверно превосходил ингибитор костимуляции Т-лимфоцитов.

Таким образом, результаты рандомизированных плацебо-контролируемых исследований подтвердили эффективность всех трех зарегистрированных в России ингибиторов янус-киназ в лечении средне-тяжелого и тяжелого РА в различных популяциях пациентов, в том числе не ответивших на МТ, другие стандартные БПВП и ГИБП. Хотя эффективность тсБПВП не изучали в прямых сравнительных рандомизированных исследованиях, тем не менее приведенные данные свидетельствуют об их сопоставимых преимуществах перед плацебо по частоте ответа по критериям АКР 20, которая была одной из первичных конечных точек в программах 3 фазы.

Безопасность ингибиторов янус-киназ

Безопасность ингибиторов янус-киназ изучалась в двойных слепых рандомизированных исследованиях и открытых исследованиях, которые проводились в продолжение первых, а также в послерегистрационных исследованиях. Например, безопасность тофацитиниба, который был зарегистрирован для лечения РА раньше других ингибиторов янус-киназ (в США препарат был одобрен к применению в 2012 г.), оценивали в программе ORAL, состоявшей из нескольких рандомизированных контролируемых исследований, которые предполагали изучение различных схем терапии в разных популяциях больных РА. После завершения исследований 1-3 фаз часть больных продолжили лечение тофацитинибом в рамках двух международных откры-

ТАБЛИЦА 2. Основные нежелательные явления при лечении ингибиторами янус-киназ

	Тофацитиниб	Барицитиниб	Упадацитиниб
Число больных	7061	3492	3834
Опыт применения, пациенто-лет	22875	6637	4020
Максимальная длительность лечения, лет	9,6	5,5	2,5
Частота на 100-пациенто-лет*			
Серьезные инфекции	2,5	2,9	3,8/6,2
Опоясывающий герпес	3,6	3,2	3,7/7,0
Злокачественные опухоли**	0,8	0,8	0,9/1,4
ВТЭО	0,3	0,5	0,6/0,3
Сердечно-сосудистые исходы	0,4	0,5	0,6/1,0
Перфорация кишечника	0,1	0,05	0,2/0,3

Примечание: *приведены обобщенные показатели при лечении тофацитинибом в дозах 5 и 10 мг два раза в сутки и барицитинибом в дозах 2 и 4 мг один раз в сутки; для упадацитиниба указана частота нежелательных явлений при применении препарата в дозах 15 и 30 мг один раз в сутки. **исключая немеланомный рак кожи. ВТЭО - венозные тромбоэмболические осложнения

тых исследований (длительность наблюдения до 9,5 лет). Кроме того, в настоящее проводится исследование 4 фазы ORAL Surveillance, в котором сравнивается профиль безопасности тофацитиниба и ингибиторов фактора некроза опухоли альфа более чем у 4300 больных в возрасте старше 50 лет по крайней мере с одним сердечно-сосудистым фактором риска (NCT02092467). Опубликованы также данные наблюдательных исследований, проводившихся в обычной клинической практике, в частности US Corrona Registry и Swiss Registry, которые дополняют результаты рандомизированных контролируемых исследований [21,22].

Данные о безопасности тсБПВП у пациентов с РА и другими заболеваниями постоянно обновляются по мере публикации результатов новых исследований. Основой для настоящего анализа послужили статьи, опубликованные в рецензируемых журналах [23-25]. В них обобщен опыт применения тофацитиниба у 7061 больного РА (22875 пациенто-лет), барицитиниба у 3492 пациентов с РА (6637 пациенто-лет) и упадацитиниба у 3834 больных РА (4020 пациенто-лет). Медиана длительности наблюдения пациентов, получавших три препарата, составила 3,1 года (до 9,6), 2,1 года (до 5,5) и около 1 года (до 2,5), соответственно (табл. 2). Как и в случае эффективности, непосредственно сравнивать частоту нежелательных явлений при применении ингибиторов янус-киназ в разных клинических исследованиях некорректно, так как риск их развития может зависеть от многих факторов, таких как возраст больных, сопутствующий прием глюкокортикостероидов и других иммуносупрессивных препаратов, длительность лечения, дизайн исследования и т.п. Оценить истинный риск развития потенциальных отдаленных нежелательных эффектов ингибиторов янус-киназ сложно, учитывая относительно непродолжительный срок приема плацебо в рандомизированных контролируемых исследованиях препаратов этой группы.

Инфекции. Как и другие БПВП и ГИБП, ингибиторы янус-киназ обладают иммуносупрессивной активностью и могут способствовать развитию инфекций, в том числе серьезных [26]. При лечении этими препаратами чаще всего встречаются бактериальные инфекции – внебольничная пневмония, инфекции мочевых путей, кожи и мягких тканей. В клинических исследованиях тофацитиниба частота серьезных инфекций составила 2,5 на 100 пациенто-лет [23]. Она постепенно снижалась по мере увеличения длительности терапии. Факторами риска серьезных инфекционных осложнений были доза препарата, пожилой возраст, мужской пол, лимфопения, лечение глюкокортикостероидами и некоторые сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет и хроническая обструктивная болезнь легких. При применении барицитиниба частота серьезных инфекций была сходной и составила 2,9 на 100 пациенто-лет [24]. Риск их увеличивался примерно в два раза при одновременном лечении глюкокортикостероидами, однако такой же эффект наблюдался и у пациентов, получавших плацебо. Частота развития серьезных инфекций при лечении упадацитинибом в дозе 15 мг/сут равнялась 3,8 на 100 пациенто-лет и увеличилась до 6,2 на 100 пациенто-лет при назначении препарата в незарегистрированной дозе 30 мг/сут [25]. В целом риск серьезных инфекций при применении ингибиторов янус-киназ был сопоставимым с таковым при лечении ГИБП. По данным мета-анализа 88 исследований, частота серьезных инфекций при назначении абатацепта, ритуксимаба, тоцилизумаба и ингибиторов ФНО-α варьировалась от 3,04 до 5,45 на 100 пациенто-лет, а при применении тофацитиниба в дозах 5 и 10 мг два раза в сутки составляла 3,02 и 3,00 на 100 пациенто-лет, соответственно [27].

Опоясывающий герпес. В отличие от бактериальных инфекций, частота которых была сходной при лечении тсБПВП и ГИБП, терапия ингибиторами янус-киназ ассоциировалась с увеличением риска опоясывающего герпеса, что может быть связано с подавлением активности интерферона и ИЛ-15, которые играют ключевую роль в защите от вирусных инфекций [2]. Следует отметить, что у больных РА опоясывающий герпес встречается чаще, чем в общей популяции. Частота развития опоясывающего герпеса при применении тофацитиниба у пациентов с РА составила в среднем 3,6 на 100 пациенто-лет [23], а в плацебо-контролируемых исследованиях примерно в 1,5-2 раза превышала таковую при назначении плацебо [26]. Риск развития опоясывающего герпеса не увеличивался при более длительной тера-

пии тофацитинибом. У 90% больных наблюдалось поражение одного дерматома, в то время как случаи поражения внутренних органов или смерти от герпетической инфекции зарегистрированы не были [23]. Дополнительными факторами риска опоясывающего герпеса при лечении тофацитинибом были возраст и сопутствующая терапия глюкокортикостероидами и/или МТ, а также этническая принадлежность (в Японии и Корее частота герпетической инфекции оказалась выше, чем в США и Европе) [28]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании тофацитиниб не влиял на безопасность и иммуногенность вакцины против герпеса у пациентов с РА [29]. В клинических исследованиях частота опоясывающего герпеса при лечении барицитинибом была выше, чем при приеме плацебо, и составила в среднем 3,2 на 100 пациенто-лет, т.е. была сопоставимой с таковой при лечении тофацитинибом [24]. Только у 9% больных наблюдалось поражение нескольких дерматомов, а случаев поражения внутренних органов отмечено не было. Сходные данные были получении и при изучении безопасности упадацитиниба [25]. Таким образом, все зарегистрированные в Российской Федерации ингибиторы янус-киназ вызывали увеличение риска развития опоясывающего герпеса у пациентов с РА. В подавляющем большинстве случаев герпетическая инфекция характеризовалась легким течением и поражением одного дерматома.

Оппортунистические инфекции. При применении всех ингибиторов янус-киназ отмечались случаи оппортунистических инфекций, таких как криптококкоз, диссеминированный герпес, бронхо-легочный аспергиллез и др., однако частота их, как и туберкулеза, была низкой [23-25]. Случаи туберкулеза в основном регистрировались в странах, эндемичных по этому заболеванию. Тем не менее, перед началом лечения ингибиторами янус-киназ необходимо исключить туберкулезную инфекции, а при наличии латентного или активного туберкулеза показана стандартная антимикобактериальная терапия.

Злокачественные опухоли. Ингибиторы янус-киназ могут оказывать влияние на активность цитокинов и клеток, опосредующих противоопухолевый ответ иммунной системы человека [26]. Риск развития злокачественных опухолей при длительном лечении препаратами этой группы недостаточно изучен. Тем не менее, частота злокачественных опухолей (исключая немеланомный рак кожи) в клинических исследованиях тофацитиниба составила 0,8 на 100 пациенто-лет и не отличалась от таковой в общей популяции у больных РА [23]. В длительных открытых исследованиях риск развития злокачественных опухолей, который анализировали с 6-месячными интервалами, существенно не менялся. Сходные результаты были получены при изучении барицитиниба и упадацитиниба, хотя следует отметить меньшую длительность их применения в клинической практике [24,25].

Венозные тромбоэмболические осложнения. РА, как и другие иммуновоспалительные заболевания, ассоциируется с повышенным риском венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). В когортных исследованиях частота ВТЭО у пациентов с РА варьировалась от 0,3 до 0,8 на 100 пациенто-лет и по крайней мере в 2 раза превышала таковую в общей популяции [30-32]. При применении ингибиторов янус-киназ в клинических исследованиях частота ВТЭО была сходной и составила 0,3-0,6 на 100 пациенто-лет [23-25]. В контролируемых исследованиях она не отличалась между группами тофацитиниба, плацебо и адалимумаба [33]. При мета-анализе 26 рандомизированных контролируемых исследований неселективных и селективных ингибиторов янус-киназ у больных РА также не было выявлено увеличения риска развития ВТЭО по сравнению с контролем (отношение рисков 1,16; 95% доверительный интервал 0,48-2,81) [34]. Тем не менее, в инструкциях по применению ингибиторов янус-киназ, одобренных в США и Европейском Союзе, содержится предостережение о том, что препараты этой группы повышают риск ВТЭО, поэтому их следует применять с осторожностью у пациентов с известными факторами рисками венозного тромбообразования. Основанием для внесения изменений в инструкции по применению препаратов этой группы послужили промежуточные результаты открытого клинического исследования A3921133, в котором сравнивали безопасность тофацитиниба и ингибиторов ФНО-α у 4362 больных в возрасте 50 лет и старше с РА и по крайней мере одним сердечно-сосудистым фактором риска [35]. В этом исследовании частота тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) при лечении тофацитинибом в дозах 5 и 10 мг два раза в сутки и ингибиторами ФНО-α составила 0,54, 0,27 и 0,09 на 100-пациенто-лет, соответственно, а частота тромбоза глубоких вен – 0,38, 0,30 и 0,18 на 100-пациенто-лет. Наиболее значительное увеличение риска развития ТЭЛА наблюдалось у пациентов с факторами риска ВТЭО. Следует отметить, что в наблюдательном когортном исследовании, проводившемся на основании анализа медицинских баз данных (Truven и Medicare), риск развития ВТЭО у больных РА, получавших тофацитиниб или ингибиторы ФНО-α, был сопоставимым [36]. Механизмы потенциальной связи терапии ингибиторами янус-киназ с повышенным риском ВТЭО остаются неясными и нуждаются в дополнительном изучении.

Сердечно-сосудистые исходы. Частота сердечно-сосудистых исходов при лечении тофацитинибом составила 0,4 на 100 пациенто-лет, существенно не отличалась при применении препарата в двух дозах и не менялась при увеличении длительности лечения [23]. Основными сердечно-сосудистыми событиями были фибрилляция предсердий, инфаркт миокарда и коронарная болезнь сердца. Частота сердечно-сосудистых осложнений была низкой и в клинических исследованиях барицитиниба и упадацитиниба [24,25]. При мета-анализе результатов рандомизированных клинических исследований не было выявлено увеличения риска сердечно-сосудистых исходов при лечении ингибиторами янус-киназ (отно-

шение рисков 0,80; 95% доверительный интервал 0,36-1,75) [34].

Перфорация стенки кишечника. Лечение тоцилизумабом, ингибирующим рецепторы ИЛ-6, в редких случаях осложняется перфорацией кишечника, факторами риска которой является также прием нестероидных противовоспалительных препаратов и глюкокортикостероидов [37]. Ингибиторы янус-киназ подавляют активность ИЛ-6, поэтому в клинических исследованиях специально контролировали риск развития такого осложнения. При применении тофацитиниба были зарегистрированы немногочисленные случаи перфорации стенки желудочно-кишечного тракта, в основном нижних отделов кишечника (n=28) [23]. У большинства пациентов (93%) имелись различные факторы риска, такие как одновременная терапия НПВП или глюкокортикостероидами и другие состояния (дивертикулит, перфорация желудка в анамнезе, полип толстой кишки и т.д.). Отдельные случаи перфорации стенки кишечника были зарегистрированы и при лечении барицитинибом и упадацитинибом [24,25].

Изменения лабораторных показателей. В инструкциях по применению трех ингибиторов янус-киназ указано, что лечение этими препаратами может сопровождаться сходными изменениями лабораторных показателей, в том числе снижением числа нейтрофилов и лейкоцитов в крови, содержания гемоглобина, повышением активности аминотрансфераз, концентраций липидов и активности креатинфосфокиназы [38-40].

Гепатотоксичность при лечении ингибиторами янус-киназ встречалась редко. В контролируемых клинических исследованиях, в которых изучали эффективность и безопасность тофацитиниба в комбинации с БПВП, частота повышения активности АЛТ и АСТ по крайней мере в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы в течение первых 3 мес составила, соответственно, 1,2% и 0,5% в группе тофацитиниба 5 мг два раза в сутки и 0,9% и 0,7% в группе плацебо. При более длительной комбинированной терапии тофацитинибом 5 мг два раза в сутки и БПВП повышение активности АЛТ и АСТ наблюдали в 1,8% и <1,0% случаев, соответственно [38]. При монотерапии барицитинибом в дозе 4 мг один раз в сутки у больных РА частота повышения активности АЛТ и АСТ по крайней мере в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (1,0% и 0,8%, соответственно) была сопоставимой с таковой при приеме плацебо (1,0% и 0,8%), однако она увеличивалась при комбинированной терапии барицитинибом и гепатоксичными БПВП, такими как МТ (7,5% и 3,8%) [39]. В плацебо-контролируемых исследованиях увеличение активности АЛТ и АСТ по крайней мерез в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы при комбинированной терапии упадацитинибом в дозе 15 мг один раз в сутки и БПВП было выявлено в 2,1% и 1,5% случаев, соответственно, а в группе плацебо – в 1,5% и 0,7% [40].

Все ингибиторы янус-киназ вызывали относительно небольшое повышение уровней липидов, в том числе общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой (ЛНП) и высокой (ЛВП) плотности. В контролируемых клинических исследованиях при лечении тофацитинибом в дозе 5 мг два раза в сутки уровень холестерина ЛНП увеличился в среднем на 15% через 12 мес и на 16% через 24 мес, а уровень холестерина ЛВП – на 17% и 19%, соответственно [38]. При этом коэффициенты ЛНП/ЛВП и АпоВ/АпоА1 существенно не изменились. В длительных исследованиях тофацитиниба доля пациентов, получавших статины, постепенно увеличилась с 12,9% до 25,0% через 90-96 мес [23]. В контролируемых клинических исследованиях у больных РА частота повышения концентрации общего холестерина (⩾5,17 ммоль/л) при применении барицитиниба в дозе 4 мг один раз в сутки и плацебо составила 49,1% и 15,8%, соответственно, холестерина ЛНП (⩾3,36 ммоль/л) – 33,6% и 10,3%, холестерина ЛВП (⩾1,55 ммоль/л) – 42,7% и 13,8% [39]. Сходные результаты были получены и при применении упадацитиниба в дозе 15 мг один раз в сутки [40]. Так, повышение уровня общего холестерина (⩾5,17 ммоль/л) наблюдалось у 62% и 31% больных групп упадацитиниба и плацебо, соответственно, холестерина ЛНП (⩾3,36 ммоль/л) – у 42% и 19%, холестерина ЛВП (⩾1,03 ммоль/л) – у 89% и 61%. Следует отметить, что повышение содержания холестерина ЛВП при лечении ингибиторами янус-киназ может нивелировать возможный атерогенный увеличения концентрации холестерина ЛНП.

В контролируемых клинических исследованиях у больных РА при лечении тофацитинибом в дозах 5-10 мг два раза в сутки снижение абсолютного числа лимфоцитов в крови менее 500 в мм^3 отмечалось у 0,3% больных, а до 500-750 в мм^3 – у 1,9%, в длительных клинических исследованиях – у 1,3% и 8,4%, соответственно [38]. Частота нейтропении <1000 в мм^3 в контролируемых клинических исследованиях тофацитиниба составила 0,08%. При этом случаев снижения числа нейтрофилов менее 500 мм^3 зарегистрировано не было. При более длительной терапии препаратом увеличения частоты нейтропении не отмечено. При лечении барицитинибом в клинических исследованиях частота нейтропении (<1000 в мм^3), лимфопении (<500 в мм^3) и анемии (<8 г/дл) была менее 1% [39]. При применении этого препарата у 2,0% больных РА отмечалось повышение числа тромбоцитов в крови >600000 в мм^3, однако ассоциации тромбоцитоза с тромботическими осложнениями выявлено не было. Нейтропения, лимфопения и анемия в редких случаях (⩽1%) регистрировались и в клинических исследованиях упадацитиниба [40]. Возможность снижения уровня гемоглобина при лечении селективным ингибитором янус-киназ может свидетельствовать о том, что он оказывает действие на JAK2, опосредующей активность факторов роста гемопоэза [25].

В редких случаях (<1%) при лечении ингибиторами янус-киназ отмечалось также увеличение активности КФК более чем 5 раз по сравнению с верхней границей нормы. Обычно оно было преходящим и бессимптомным и не требовало прекращения терапии [38-40].

Заключение

При отсутствии прямых сравнительных исследований судить о сопоставимости или различиях клинических эффектов неселективных (тофацитиниба и барицитиниба) и селективных (упадацитиниб) ингибиторов янус-киназ у больных РА сложно. Тем не менее, в контролируемых клинических исследованиях все три препарата по эффективности достоверно превосходили плацебо, а частота ответа на лечение была сходной. При применении трех ингибиторов янус-киназ были зарегистрированы одинаковые побочные эффекты, т.е. по безопасности они также существенно не отличались. Определенным недостатком тофацитиниба является необходимость приема два раза в день, однако в настоящее время зарегистрирована пролонгированная форма препарата, которую назначают один раз в день. Необходимы прямые сравнительные исследования ингибиторов янус-киназ для оценки возможных преимуществ отдельных препаратов этой группы. В настоящее время нет оснований считать, что селективность действия на определенные янус-киназы ассоциируется с повышением эффективности и/или безопасности у больных РА.

Конфликт интересов: нет.

1. Shuai K, Liu, B. Regulation of gene-activation pathways by PIAS proteins in the immune system. Nat Rev Immunol 2005;5:593–605.
2. Choy EH. Clinical significance of Janus kinase inhibitor selectivity. Rheumatology (Oxford) 2019;58(6):953-62.
3. Virtanen AT, Haikarainen T, Raivola J, Silvennoinen O. Selective JAKinibs: prospects in inflammatory and autoimmune diseases. BioDrugs 2019;33:15–32.
4. McInnes IB, Byers NL, Higgs RE, et al. Comparison of baricitinib, upadacitinib, and tofacitinib mediated regulation of cytokine signaling in human leukocyte subpopulations. Arthritis Res Ther 2019;21(1):183.
5. Dowty ME, Lin TH, JessonMI, et al. Janus kinase inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis demonstrate similar profiles of in vitro cytokine receptor inhibition. Pharmacol Res Perspect 2019;7(6):e00537.
6. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. Ann Rheum Dis 2020;79(6):685-99.
7. van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2012;367(6):508-519.
8. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, et al. Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2017;376(7):652-62.
9. Fleischmann R, Pangan AL, Song IH, et al. Upadacitinib versus placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results of a phase III, double-blind, randomized controlled trial. Arthritis Rheumatol 2019;71(11):1788-800.
10. Kremer J, Li ZG, Hall S, et al. Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trial. Ann Intern Med 2013;159:253–61.
11. Dougados M, van der Heijde D, Chen YC, et al. Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study. Ann Rheum Dis 2017;76(1):88-95.
12. Burmester GR, Kremer JM, Van den Bosch F, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2018;391 (10139):2503-12.
13. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2012;367(6):495-507.
14. Smolen JS, Pangan AL, Emery P, et al. Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study. Lancet 2019;393(10188):2303-11.
15. Fleischmann R, Mysler E, Hall S, et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, doubleblind, head-to-head, randomised controlled trial. Lancet 2017;390(10093):457-68.
16. Новиков П.И., Моисеев С.В. Исследование ORAL Strategy – стратегия лечения ревматоидного артрита. Клин фармакол тер 2017;26(5):66-72 [Novikov P, Moiseev S. ORAL Strategy trial: the choice of the strategy of treatment for rheumatoid arthritis. Clin Pharmacol Ther = Klinicheskaya farmakologiya i terapiya 2017;26(5):66-72 (In Russ.)].
17. Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. Lancet 2013;381(9865):451-60.
18. Genovese MC, Kremer J, Zamani O et al. Baricitinib in patients with refractory rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2016;374:1243-52.
19. Genovese MC, Fleischmann R, Combe B, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial. Lancet 2018;391(10139):2513-24.
20. Rubbert-Roth A, Enejosa J, Pangan AL, et al. Trial of upadacitinib or abatacept in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2020;383(16):1511-21.
21. Kremer J, Bingham C, Cappelli L, et al. Post-approval comparative safety study of tofacitinib and biologic DMARDS: five-year results from a US-based rheumatoid arthritis registry. Ann Rheum Dis 2019;78:82–3.
22. Kyburz D, Riek M, Herzog L, et al. Real-world use of tofacitinib in rheumatoid arthritis: data from the Swiss clinical quality management RA registry. Arthritis Rheumatol 2016;68:1637
23. Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X, et al Long-term safety of tofacitinib up to 9.5 years: a comprehensive integrated analysis of the rheumatoid arthritis clinical development programme RMD Open 2020;6:e001395.
24. Smolen JS, Genovese MC, Takeuchi T, et al. Safety profile of baricitinib in patients with active rheumatoid arthritis with over 2 years median time in treatment. J Rheumatol 2019;46(1):7-18.
25. Cohen SB, van Vollenhoven RF, Winthrop KL, et al. Safety profile of upadacitinib in rheumatoid arthritis: integrated analysis from the SELECT phase III clinical programme. Ann Rheum Dis 2020; published online ahead of print, 2020 Oct 28.
26. Winthrop KL. The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease. Nat Rev Rheumatol 2017;13(4):234-43.
27. Strand V, Ahadieh S, French J, et al. Systematic review and meta-analysis of serious infections with tofacitinib and biologic disease-modifying antirheumatic drug treatment in rheumatoid arthritis clinical trials. Arthritis Res Ther 2015;17:362
28. Winthrop KL, Yamanaka H, Valdez H, et al. Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheumatol 2014;66:2675–84.
29. Winthrop KL, Wouters AG, Choy EH et al. The safety and immunogenicity of live zoster vaccination in patients with rheumatoid arthritis before starting tofacitinib: a randomized phase II trial. Arthritis Rheumatol 2017;69:1969-77.
30. Holmqvist ME, Neovius M, Eriksson J, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis and association with disease duration and hospitalization. JAMA 2012;308(13):1350–6.
31. Choi HK, Rho YH, Zhu Y, et al. The risk of pulmonary embolism and deep vein thrombosis in rheumatoid arthritis: a UK population-based outpatient cohort study. Ann Rheum Dis 2013;72(7):1182–7.
32. Ogdie A, Kay McGill N, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a general population-based cohort study. Eur Heart J 2018;39(39):3608–14.
33. Mease PJ, Kremer J, Cohen S, et al. Incidence of thromboembolic events in the tofacitinib rheumatoid arthritis, psoriasis, psoriatic arthritis and ulcerative colitis development programs [abstract]. Arthritis Rheumatol 2017;69(suppl 10).
34. Xie W, Huang Y, Xiao S, et al. Impact of Janus kinase inhibitors on risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Ann Rheum Dis 2019;78(8):1048-54.
35. Direct Healthcare Professional Communication. XELJANZ (tofacitinib): increased risk of venous thromboembolism and increased risk of serious and fatal infections. 7th February 2020.
36. Desai RJ, Pawar A, Weinblatt ME, Kim SC. Comparative risk of venous thromboembolism in rheumatoid arthritis patients receiving tofacitinib versus those receiving tumor necrosis factor inhibitors: an observational cohort study. Arthritis Rheumatol 2019;71(6):892–900.
37. Curtis JR, Lanas A, John A, et al. Factors associated with gastrointestinal perforation in a cohort of patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012;64:1819–28.
38. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_en.pdf.
39. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_en.pdf.
40. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_en.pdf.

JAK-inhibitors: pharmacological properties and comparative clinical efficacy and safety

P. Novikov, T. Shevtsova, E. Shchegoleva, S. Moiseev

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

JAK-inhibitors interrupt the intracellular JAK-STAT signalling pathway that mediates action of various cytokines which are involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA) and other immune-mediated inflammatory diseases. The objective

of literature review was to compare the results of clinical trials of three JAK-inhibitors, that is, tofacitinib, baricitinib and upadacitinib, that differ in selectivity against JAK, in patients with RA. We have found no direct head-to-head clinical trials of JAK-inhibitoris. However, in the randomized controlled trials both non-selective (tofacitinib and baricitinib) and selective (upadacitinib) JAK-inhibitors were proved to be more effective than placebo and were associated with the similar response rates. Safety profiles of JAK-inhibitors were also comparable.

Key words. *JAK-inhibitors, tofacitinib, baricitinb, upadacitinib.*

Conflict of interest: none declared.

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

To cite: Novikov P, Shevtsova T, Shchegoleva E, Moiseev S. JAK-inhibitors: pharmacological properties and comparative clinical efficacy and safety. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(1):51-60 (In Russ). DOI 10.32756/0869-5490-2021-1-51-60.

Клинико-фармакологическое обоснование тройной терапии двумя длительно действующими бронходилататорами и ингаляционным глюкокортикостероидом у пациентов с ХОБЛ

О.Н. Титова[1], С.В. Моисеев[2]

[1]НИИ пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, [2]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: Титова О.Н., Моисеев С.В. Клинико-фармакологическое обоснование тройной терапии двумя длительно действующими бронходилататорами и ингаляционным глюкокортикостероидом у пациентов с ХОБЛ. Клин фармакол тер 2021;30(1):61-69 [Titova ON, Moiseev SV. Clinical and pharmacological justification of triple therapy with two long-acting bronchodilators and inhaled corticosteroid in patients with COPD. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(1):61-69 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2021-1-61-69.

Основой лечения хронической обструктивной болезни легких является регулярное применение длительно действующих β_2-агонистов (ДДБА) и/или антагонистов холинергических рецепторов (ДДАХ). При неэффективности комбинированной терапии препаратами двух групп, особенно при наличии частых обострений, в том числе требующих госпитализации, эозинофилии крови и/или сопутствующей бронхиальной астмы, к лечению добавляют ингаляционный глюкокортикостероид (ИГКС). В экспериментальных исследованиях показано, что ДДБА, ДДАХ и ИГКС усиливают действие друг друга на бронхи среднего и малого диаметра, что может быть следствием более значительного повышения концентрации цАМФ — ключевого медиатора, опосредующего расслабление гладких мышц бронхов. Признаки синергизма действия ДДБА и ДДАХ были выявлены и в небольших клинических исследованиях, а в рандомизированных контролируемых исследованиях тройная комбинированная терапия двумя бронходилататорами и ИГКС по эффективности достоверно превосходила различные схемы двойной комбинированной терапии (ДДБА/ДДАХ или ИГКС/ДДБА). Приведенные данные обосновывают целесообразность тройной комбинированной терапии у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ, характеризующимся выраженной бронхиальной обструкцией и частыми обострениями, при отсутствии ответа на лечение двумя препаратами. В настоящее время разработаны фиксированные комбинированные препараты, содержащие ИГКС/ДДБА/ДДАХ в одном ингаляторе. Их применение позволяет сделать лечение более удобным для пациента.

Ключевые слова. *ХОБЛ, тройная комбинированная терапия, длительно действующие β_2-агонисты, длительно действующие антихолинергические препараты, ингаляционные глюкокортикостероиды.*

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — это ведущая причина заболеваемости, нетрудоспособности и смертности в общей популяции [1]. Общее число больных с ХОБЛ в мире приближается к 400 млн, а в 2010 г. распространенность заболевания составляла 14,3% среди мужчин в возрасте старше 30 лет и 7,6% среди женщин [2]. Хронические заболевания системы дыхания, прежде всего ХОБЛ, находятся на третьем месте среди причин смертности, уступая только сердечно-сосудистым заболеваниям и злокачественным опухолям [1]. В 2015 г. от ХОБЛ умерли 3,2 млн человек (в 8 раз больше, чем от бронхиальной астмы) [3]. Следует отметить, что за последние 25 лет стандартизированные по возрасту показатели распространенности ХОБЛ и смертности от этого заболевания снизились на 14,7% и 41,9%, соответственно, однако эти позитивные сдвиги нивелируются ростом численности и постарением населения, поэтому общее число больных и смертность от ХОБЛ продолжают увеличиваться [3]. Основными факторами риска развития ХОБЛ остаются курение, в том числе пассивное, и загрязнение окружающей среды.

Основой лечения ХОБЛ является применение ингаляционных бронходилататоров — длительно действующих β_2-агонистов (ДДБА) и длительно действующих антихолинергических препаратов (ДДХА), которые назначают на регулярной основе для уменьшения симптомов, увеличения толерантности к физической нагрузке и улучшения качества жизни [4]. ДДБА применяют два (формотерол, салметерол) или один (индакатерол, олодатерол, вилантерол) раз в день. ДДАХ также оказывают действие в течение около 12 ч (аклидиний) или 24 ч (гликопирроний, тиотропий, умеклидиний) [5].

В двух прямых сравнительных исследованиях тиотропий, обладающий антихолинер-

гической активностью, превосходил ДДБА по эффективности в профилактике обострений ХОБЛ [6,7]. Соответственно, на первом этапе терапии предпочтение следует отдавать ДДАХ. Лечение стабильной ХОБЛ обычно начинают с монотерапии ДДАХ или ДДБА, хотя при наличии выраженных симптомов и повторных обострений возможна и стартовая комбинированная терапия препаратами двух групп. Альтернативой длительно действующему бронходилататору в составе комбинированной терапии может быть ингаляционный глюкокортикостероид (ИГКС; беклометазон, будесонид, флутиказон, мометазон). Следует подчеркнуть, что длительная монотерапия ИГКС пациентам с ХОБЛ не рекомендуется. В последних рекомендациях GOLD к основным показаниям к включению противовоспалительного препарата в схему терапии отнесены следующие [4]:

- госпитализации по поводу обострений ХОБЛ несмотря на адекватную терапию длительно действующим бронходилататором;
- по крайней мере два средне-тяжелых обострения ХОБЛ за предыдущий год несмотря на лечение длительно действующим бронходилататором;
- эозинофилия крови >300 в мкл;
- сопутствующая бронхиальная астма.

Лечение ИГКС возможно также при наличии одного средне-тяжелого обострения ХОБЛ за год и/или эозинофилии крови 100-300 в мкл, но нецелесообразно у пациентов с повторными пневмониями или микобактериальной инфекцией в анамнезе или количеством эозинофилов в крови <100 в мкл.

При неэффективности терапии двумя препаратами, в том числе ДДБА/ДДАХ или ДДБА/ИГКС, пациенты с ХОБЛ могут быть переведены на лечение двумя длительно действующими бронходилататорами в комбинации с ИГКС [4]. Помимо комбинированных ингаляционных препаратов, в состав которых входят ДДБА/ИГКС или ДДБА/ДДАХ, разработаны тройные комбинированные препараты, содержащие ДДБА/ДДАХ/ИГКС, в том числе беклометазона дипропионат/формотерола фумарат/гликопиррония бромид, флутиказона фуроат/вилантерол/умеклидиний и будесонид/формотерола фумарат/гликопиррония бромид [5]. Первый представляет собой экстрамелкодисперсный аэрозоль, средний аэродинамический диаметр частиц которого составляет 1,1 мкм. Ингаляция частиц малого размера позволяет увеличить отложение лекарственного вещества в легких и уменьшить его депозицию в ротоглотке. Благодаря этому содержание ИГКС в составе комбинированного препарата уменьшено в 2,5 раза (до 100 мкг) по сравнению со стандартными дозированными аэрозольными ингаляторами.

Фармакологическое обоснование тройной комбинированной терапии

В контролируемых клинических исследованиях установлено, что комбинированная терапия двумя длительно действующими бронходилататорами по эффективности достоверно превосходит монотерапию и вызывает более значительное улучшение качества жизни, увеличение толерантности к физической нагрузки, уменьшение одышки и риска обострений ХОБЛ [8]. ДДБА и ДДАХ оказывают действие на два основных механизма регуляции тонуса гладких мышц дыхательных путей, поэтому комбинированная терапия может оказывать не только аддитивное действие, но и обеспечивать синергизм эффектов двух препаратов. Активация β_2-адренорецепторов приводит к стимуляции аденилатциклазы и увеличению внутриклеточного содержания циклоаденозинмонофосфата (цАМФ) – ключевого внутриклеточного медиатора, опосредующего расслабление гладких мышц бронхов. ДДАХ блокируют в основном M_3-ацетилхолиновые рецепторы, экспрессирующиеся на поверхности гладкомышечных клеток дыхательных путей и блокируют их сокращение под действием ацетилхолина.

Синергизм действия различных ДДБА и ДДАХ, в том числе гликопиррония/индакатерола, аклидиния/формотерола и тиотропия/олодатерола, был продемонстрирован в исследованиях *ex vivo* на изолированных бронхах человека [9-11]. В одном из таких исследований как гликопирроний, так и индакатерол вызывали дозозависимое подавление бронхоконстрикции, вызванной ацетилхолином. Комбинация двух препаратов в низких концентрациях (гликопирроний: 0,4-3,4 нмоль/л, индакатерол: 0,1-40,0 нмоль/л) индуцировала более выраженное расслабление средних (+32,51±7,86%) и мелких (+28,46±5,35%) бронхов, чем можно было ожидать при аддитивном действии двух препаратов, которое оценивали с помощью математической модели независимости Блисса ($p<0,05$) [9]. В других исследованиях также была выявлена достоверная разница между фактическим эффектом комбинации ДДБА и ДДАХ и рассчетным эффектом при аддитивном их действии.

Синергизм бронхорасширяющего действия ДДБА и ДДАХ был продемонстрирован и в небольших клинических исследованиях. M. Cazzola и соавт. изучали бронхорасширяющие эффекты однократного применения индакатерола 150 мкг и гликопиррония 50 мкг по отдельности и в комбинации друг с другом у 16 больных с ХОБЛ [12]. Полученные данные свидетельствовали об аддитивном действии двух препаратов в течение 180 мин после ингаляции, однако через 15 мин был выявлены признаки синергизма в виде более выраженного увеличения $ОФВ_1$ по сравнению с ожидаемым. Сходные данные были получены теми же авторами при изучении взаимодействия аклидиния и формотерола у больных с ХОБЛ [13]. В этом исследовании динамика $ОФВ_1$ после ингаляции двух препаратов указывала на их синергизм через 5 мин и 120-240 мин и аддитивное действие через 30-60 мин. Синергизм, вероятно, свойственен всем ДДБА и ДДАХ и не является специфичным для какой-то определенной комбинации препаратов двух групп [14].

Приведенные данные следует интерпретировать

осторожно, так как результаты экспериментальных исследований не всегда позволяют предсказать действие лекарственных средств у человека, в то время как в указанных выше клинических исследованиях изучались эффекты однократной ингаляции длительно действующих бронходилататоров, а не длительного регулярного их применения. В недавно проведенном исследовании, опубликованном в виде тезисов, было показано, что различные комбинации ДДБА и ДДАХ уменьшали индекс одышки по сравнению с монотерапией. При применении всех комбинаций двух длительно действующих бронходилататоров был выявлен синергизм, хотя степень его была небольшой и существенно не отличалась при назначении различных схем терапии (в среднем +4,6% по сравнению с расчетным аддитивным эффектом; $p<0,05$) [15]. По мнению авторов, это могло свидетельствовать о том, что дозы отдельных компонентов фиксированных комбинированных препаратов могут превышать оптимальные значения.

Молекулярные механизмы взаимодействия ДДБА и ДДАХ сложные и недостаточно изучены [14]. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что ключевое значение имеет повышение концентрации цАМФ, участвующего в расслаблении бронхов. В опытах на изолированных бронхах человека ДДБА (индакатерол) вызывал увеличение концентрации цАМФ примерно в 3 раза, в то время как ДДАХ (гликопиррония) не оказывал влияния на содержание этого медиатора [9]. В то же время применение комбинации двух препаратов привело к увеличению концентрации цАМФ примерно в 7 раз. Агонисты β_2-адренорецепторов вызывает активацию кальций-зависимых калиевых каналов (KCa^{++}), что приводит к гиперполяризации клеточной мембраны и расслаблению гладких мышц бронхов. В экспериментах показано, что не только цАМФ может влиять на активность KCa^{++} каналов, но и сами они модулируют увеличение концентрации цАМФ при одновременной активации β_2-адренорецепторов и ингибировании мускариновых рецепторов [9]. Бета$_2$-адренорецепторы и мускариновые рецепторы экспрессируются не только в гладкомышечных клетках, но и в эпителии бронхов [16]. В исследовании *ex vivo* ДДБА и ДДАХ в низких концентрациях не оказывали существенного влияния на содержание цАМФ в эпителиальных клетках бронхов, в то время как их комбинация вызывала увеличение концентрации этого медиатора [9]. Эти данные свидетельствуют о том, что взаимодействие ДДБА и ДДАХ на уровне эпителия бронхов может вносить вклад в синергизм эффектов препаратов двух групп. Следует отметить, что ацетилхолин, выделяющийся эпителиальными клетками бронхов, играет важную роль в регуляции тонуса терминальных бронхиол в отличие от бронхов среднего диаметра, тонус которых регулируется в основном волокнами парасимпатической нервной системы.

ИГКС обладают противовоспалительной активностью, но сами по себе не оказывают расширяющее действие на бронхи. Тем не менее, в ряде экспериментальных исследований ИГКС усиливали бронхорасширяющий эффект как ДДБА, так и ДДАХ. В этих исследованиях изучали *ex vivo* бронходилатирующее действие комбинаций беклометазона дипропионата/формотерола и беклометазона дипропионата/гликопиррония [17,18]. Полагают, что глюкокортикостероиды увеличивают экспрессию β_2-адренорецепторов, в частности путем восстановления сцепления G-белка с рецепторами и подавления их десенситизации [19]. В исследованиях *in vitro* глюкокортикостероиды препятствовали снижению количества и функции β_2-адренорецепторов в гладких мышцах бронхов при длительной их инкубации с β_2-агонистами [20]. Кроме того, глюкокортикостероиды увеличивали синтез β_2-адренорецепторов в клетках легких, нейтрофилах и лимфоцитах [21]. В свою очередь, ДДБА могут оказывать действие на ядерную локализацию глюкокортикостероидных рецепторов и усиливать действие ИГКС [19].

Недавно было опубликовано интересное исследование, целью которого было изучение *ex vivo* возможного синергизма действия беклометазона дипропионата, формотерола фумарата и гликопиррония бромида, которые входят в состав экстрамелкодисперсного комбинированного препарата, предназначенного для лечения ХОБЛ и бронхиальной астмы [22]. Авторы использовали бронхи человека, которые выделяли из образцов ткани легкого, полученной во время лобэктомии по поводу рака у больных с ХОБЛ. Контролем служили бронхи, взятые у больных, которые не страдали ХОБЛ. Ткань бронхов инкубировали с беклометазоном, а затем обрабатывали формотеролом и гликопирронием по отдельности или в комбинации друг с другом. Соотношение концентраций трех лекарственных средств составляло 100:6:12,5 и соответствовало таковому в составе комбинированного препарата. Определяли влияние трех лекарственных средств на бронхоконстрикцию, вызванную карбахолом (в процентах от максимального расслабления бронхов, индуцированного папаверином и атропином). Взаимодействие трех препаратов оценивали с помощью математических моделей и рассчитывали индекс, отражающий синергизм (<1), аддитивное действие (1) или антагонизм (>1) лекарственных средств [23]. Значение этого индекса позволяет также количественно оценить степень возможного синергизма действия лекарственных веществ: небольшой (+) – 0,85-0,90, умеренный (++) – 0,70-0,85, средний (+++) – 0,30–0,70, выраженный (+++) – 0,10–0,30, резко выраженный (+++++) – <0,10.

Как формотерол, так и гликопирроний оказывали выраженное расширяющее действие на бронхи, выделенные у пациентов с ХОБЛ, в то время как беклометазона дипропионат практически не обладал такой активностью. При этом бронхорасширяющее действие комбинации беклометазона/формотерола/гликопиррония значительно превосходило расчетный аддитивный эффект трех препаратов. Наиболее выраженный синергизм на уровне бронхов среднего диаметра был достиг-

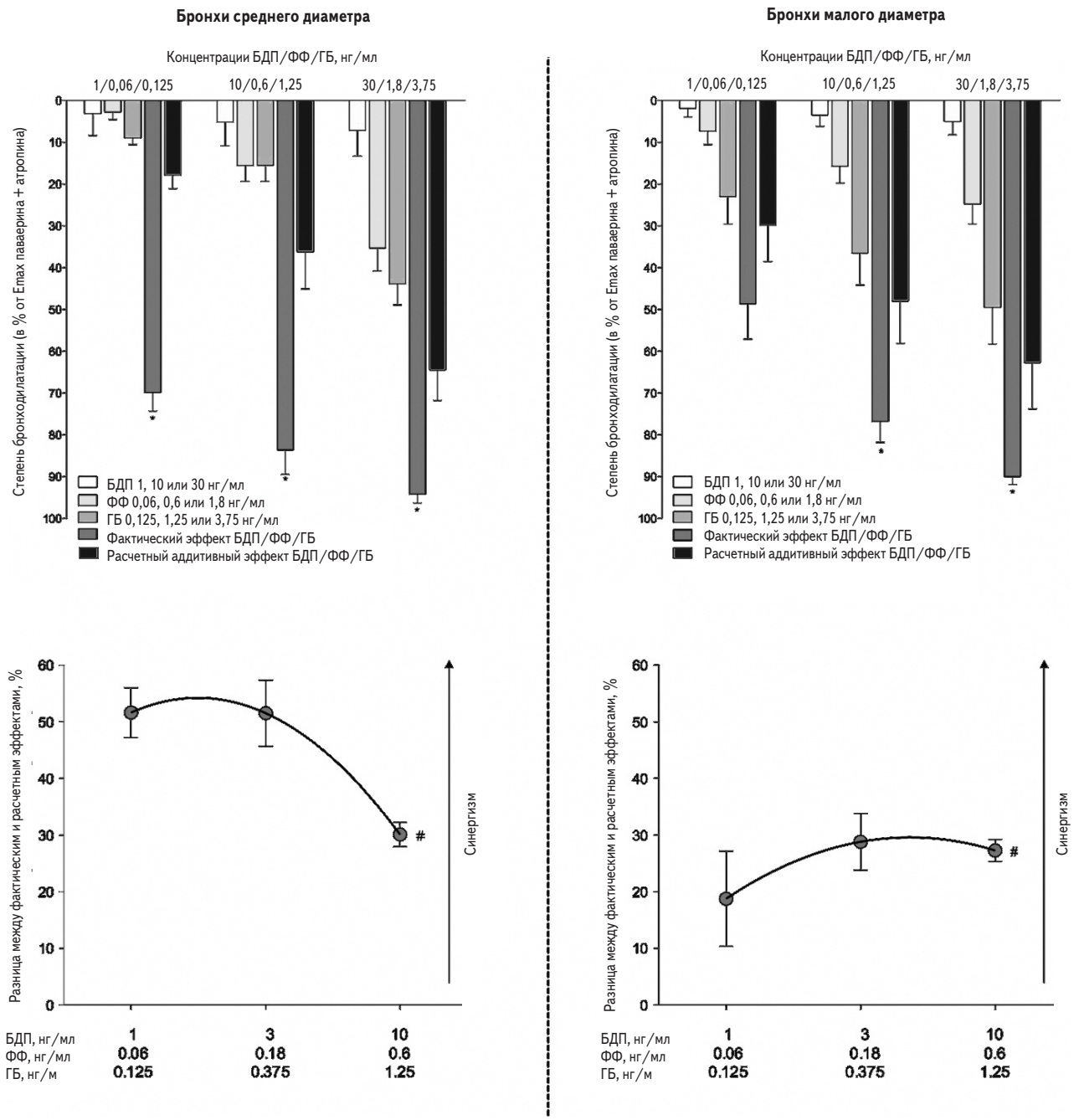


Рис. 1. Вверху: бронхорасширяющее действие беклометазона дипропионата (БДП), формотерола фумарата (ФФ) и гликопиррония бромида (ГБ) по отдельности и в комбинации друг с другом (100:6:12,5). Внизу: разница между фактическим и расчетным аддитивным эффектами БДП/ФФ/ГБ. Emax - максимальный эффект. *p<0,05 по сравнению с аддитивным эффектом, рассчитанным с помощью модели независимости Блисса (непарный тест Стьюдента); #p<0,05 по сравнению с расчетным аддитивным эффектом (модель ANOVA).

нут при применении комбинации трех препаратов в концентрациях 1,0/0,06/0,125 нг/мл (+51,6% по сравнению с аддитивным действием), а на уровне бронхов малого диаметра – в концентрациях 3,0/0,18/0,375 нг/мл (+28,9%) (рис. 1). Степень синергизма на уровне бронхов среднего диаметра была очень высокой при всех концентрациях трех препаратов, в то время как на уровне бронхов малого калибра она увеличивалась от средней до очень высокой по мере роста концентраций изученных лекарственных средств. В целом общая концентрация трех препаратов, необходимая для субмаксимального расширения бронхов среднего и малого диаметра, была очень низкой. Хотя беклометазона дипропионат сам по себе не вызывал существенного

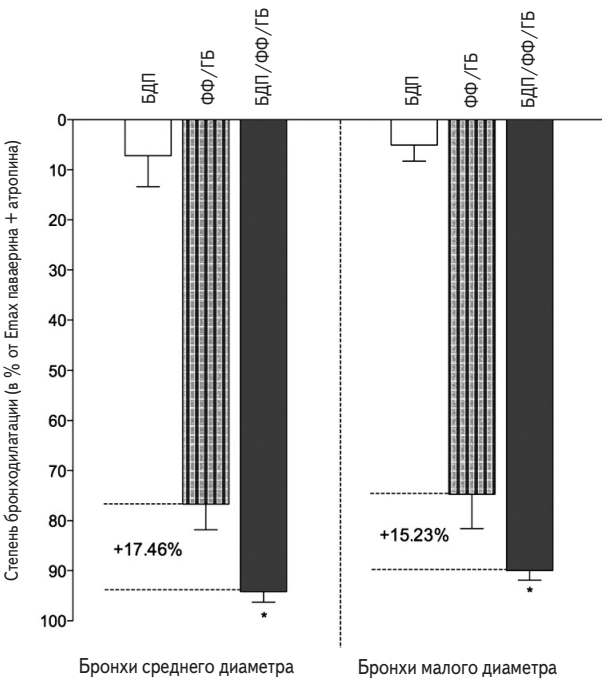


Рис. 2. Эффект присоединения беклометазона дипропионата (БДП, 10 нг/мл) на бронхорасширяющее действие формотерола фумарата/гликопиррония бромида (ФФ/ГБ, 0,6:1,25 нг/мл). *p<0.05 по сравнению с комбинацией ФФ/ГБ (непарный тест Стьюдента)

расширения бронхов, его включение в состав комбинации приводило к значительному усилению бронхорасширяющего эффекта примерно на 15% (рис. 2). В дополнительном эксперименте блокада внутриклеточных глюкокортикостероидных рецепторов путем инкубации бронхов с RU486 нивелировала синергизм действия трех препаратов. При этом достигнутый бронхорасширяющий эффект не отличался от расчетного аддитивного действия формотерола/гликопиррония.

В целом результаты этого исследования показали, что комбинация беклометазона дипропионата/формотерола фумарата/гликопиррония бромида (100:6:12,5) обладает синергизмом расширяющего действия на бронхи как среднего, так и малого диаметра. В бронхах малого диаметра синергизм трех препаратов достигал максимума при более высоких концентрациях лекарственных средств. Приведенные данные указывают на важность увеличения доставки ингаляционных препаратов в терминальные бронхиолы (диаметром менее 2 мм), дисфункция которых ассоциируется с тяжестью течения ХОБЛ [24]. Обструкция бронхов малого диаметра не определяется с помощью стандартной спирометрии. При этом она тесно коррелирует с более быстрым снижением $ОФВ_1$ у пациентов с ХОБЛ [25]. Кроме того, дисфункция бронхов малого диаметра предшествует развитию эмфиземы, поэтому восстановление проходимости терминальных бронхиол потенциально может препятствовать прогрессированию эмфиземы легких [26].

Одним из основных факторов, определяющих распределение ингаляционного препарата в легких, является размер частиц дисперсии лекарственного вещества [27]. Мелкие частицы (средний аэродинамический диаметр менее 2 мкм) лучше проникают в периферические отделы легких и в меньшей степени откладываются в ротоглотке [28], что позволяет уменьшить риск локальных побочных эффектов и системного всасывания. O. Usmani и соавт. сравнивали отложение ИГКС, ДДБА и ДДАХ в легких при применении двух комбинированных ингаляционных препаратов – экстрамелкодисперсного аэрозоля беклометазона дипропионата/формотерола фумарата/гликопиррония бромида в виде дозированного ингалятора и неэкстрамелкодисперсного флутиказона фуроата/вилантерола/умеклидиния в виде ингалятора сухого порошка [29]. Для анализа распределения лекарственных веществ использовали функциональную визуализацию дыхательных путей (Functional respiratory imaging) – новый метод исследования на основе компьютерной томографии высокого разрешения и 3D-моделирования [30]. При применении экстрамелкодисперсного препарата отложение всех трех компонентов, особенно ИГКС, в периферических отделах легких достоверно превышало таковое при использовании препарата сравнения (рис. 3). Увеличение поступления ингаляционных лекарственных средств в

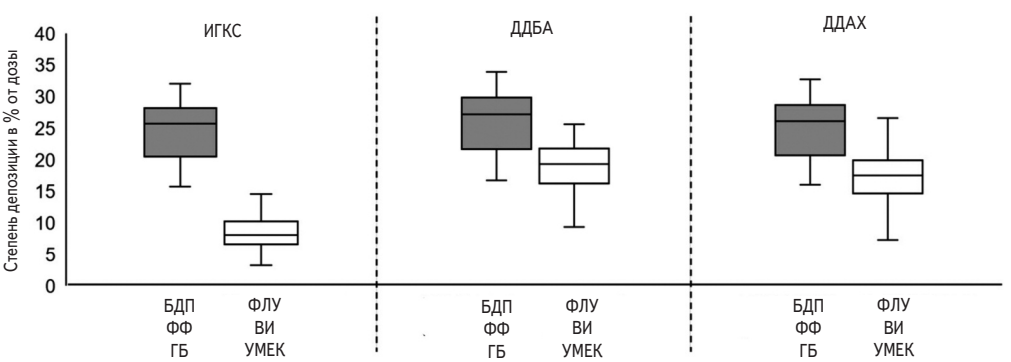


Рис. 3. Степень депозиции компонентов комбинированных препаратов в периферических дыхательных путях при применении экстрамелкодисперсной комбинации беклометазона дипропионата (БДП)/формотерола фумарата (ФФ)/гликопиррония бромида (ГБ) и порошка флутиказона фуроата (ФЛУ)/вилантерола (ВИ)/умеклидиния (УМЕК)

ТАБЛИЦА 1. Клинические исследования фиксированных комбинаций ДДБА, ДДАХ и ИГКС у пациентов с ХОБЛ

Авторы	Название исследования	n	Тройной комбинированный препарат	Препараты сравнения	Длит., нед
Singh et al [31]	TRILOGY	1368	Беклометазон/формотерол/гликопирроний	Беклометазон/формотерол	52
Lipson et al [35]	FULFIL	1810	Флутиказон/умеклидиний/вилантерол	Будесонид/формотерол	24
Vestbo et al [36]	TRINITY	2691	Беклометазон/формотерол/гликопирроний	Беклометазон/формотерол + тиотропиум или тиотропиум	52
Papi et al [32]	TRIBUTE	1532	Беклометазон/формотерол/гликопирроний	Индакатерол/гликопирроний	52
Lipson et al [33]	IMPACT	10355	Флутиказон/умеклидиний/вилантерол	Флутиказон/вилантерол или умеклидиний/вилантерол	52
Bremner et al [37]	NCT02729051	1055	Флутиказон/умеклидиний/вилантерол	Флутиказон/вилантерол + умеклидиний	24
Ferguson et al [38]	KRONOS	3047	Будесонид/формотерол/гликопирроний	Гликопирроний/формотерол или будесонид/формотерол	24
Rabe et al [39]	ETHOS*	8509	Будесонид**/формотерол/гликопирроний	Гликопирроний/формотерол или будесонид/формотерол	52

Примечание: *Исследование ETHOS не вошло в мета-анализ, **будесонид изучали в двух дозах 160 и 320 мкг

бронхи малого диаметра может способствовать повышению эффективности лечения у пациентов с ХОБЛ, однако для подтверждения преимуществ экстрамелкодисперсного комбинированного препарата перед другими комбинированными ингаляционными препаратами необходимы прямые сравнительные клинические исследования.

Клинические исследования тройной комбинированной терапии у пациентов с ХОБЛ

При переходе на тройную комбинированную терапию пациенты вынуждены пользоваться по крайней мере двумя ингаляторами – ИГКС/ДДБА + ДДАХ или ДДБА/ДДАХ + ИГКС. Чтобы сделать лечение более удобным, разработаны ингаляторы, в состав которого входят все три препарата. Их эффективность и безопасность изучались в рандомизированных контролируемых исследованиях, целью которых было подтвердить преимущество фиксированных тройных комбинаций перед комбинированной терапией двумя препаратами (ДДБА/ДДАХ или ИГКС/ДДБА) и по крайней мере сопоставимую эффективность с тремя препаратами в виде отдельных ингаляторов (табл. 1).

В одном из первых таких исследований (TRILOGY) были сопоставлены эффективность и безопасность фиксированных комбинаций ИГКС/ДДБА/ДДАХ и ИГКС/ДДБА у 1368 пациентов с тяжелой ХОБЛ, которую не удавалось контролировать бронходилататорами ± ИГКС [31]. Пациенты двух групп в течение 52 недель получали комбинацию беклометазона дипропионата/формотерола фумарата/гликопиррония бромида или комбинацию беклометазона дипропионата/формотерола фумарата. Через 26 недель тройная терапия по сравнению с применением двух препаратов привела к значительному увеличению ОФВ$_1$ до ингаляции ($p<0,001$) и через 2 ч после ингаляции ($p<0,001$). Достигнутое преимущество сохранялось через 52 недели. Выраженность одышки уменьшилась в обеих группах в сопоставимой степени, однако через 26 недель вероятность ответа на лечение была выше при проведении тройной комбинированной терапии (отношение шансов 1,28, $p=0,027$). У больных, получавших фиксированную комбинацию трех препаратов, было также отмечено достоверное снижение частоты средне-тяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ на 23% ($p=0,005$) и увеличение времени до первого обострения ($p=0,020$). Эффективность тройной комбинированной терапии в профилактике обострений ХОБЛ была выше всего у пациентов, перенесших по крайней мере два обострения ХОБЛ в течение предыдущего года.

В другом рандомизированном исследовании TRIBUTE были сопоставлены эффективность и безопасность терапии фиксированными комбинациями ИГКС/ДДБА/ДДАХ и двумя длительно действующими бронходилататорами у 1532 пациентов с ХОБЛ тяжелого или очень тяжелого течения, перенесших по крайней мере одно средне-тяжелое или тяжелое обострение в течение предыдущего года несмотря на ингаляционную терапию [32]. Пациенты двух групп получали терапию беклометазона дипропионатом/формотерола фуроатом/гликопиррония бромидом или индакатеролом/гликопиррония бромидом. В целом риск развития обострения ХОБЛ при тройной комбинированной терапии снизился на 15% ($p=0,043$) по сравнению с таковым при лечении ДДБА/ДДАХ. Риск средне-тяжелых и тяжелых обострений снизился на 13% и 21%, соответственно, хотя разница между группами не достигла статистической значимости. Более выраженное снижение частоты обострений (на 25%) наблюдалось у пациентов с преобладающим хроническим бронхитом, а также у пациентов с числом эозинофилов в крови ≥2% (на 19%). В обеих группах было отмечено снижение ОФВ$_1$, хотя негативная динамика этого показателя была менее выраженной на фоне тройной комбинированная терапии терапии. Последняя привела также к достоверному улучшению среднего индекса качества жизни (SGRQ) при всех визитах.

Сходные результаты были получены в рандомизированное клиническом исследовании IMPACT, в котором у 10355 больных с ХОБЛ сравнивали эффективность и безопасность фиксированных комбинаций трех (ИГКС/ДДБА/ДДАХ) и двух (ИГКС/ДДБА и ДДБА/ДДАХ) препаратов [33]. Пациенты основной группы получали флутиказона фуроат/умеклидиний/

Исследование	Тройная терапия (n)	Контроль (n)	Вес	Отношение частоты (95% ДИ)
Фиксированная тройная комбинация по сравнению с ДДБА/ДДАХ				
KRONOS	639	625	26,6%	0,48 (0,37, 0,62)
IMPACT	4145	2069	39,3%	0,75 (0,70, 0,80)
TRIBUTE	764	768	34,0%	0,85 (0,72, 0,99)
Итого	**5548**	**3462**	**100,0%**	**0,69 (0,55, 0,87)**
Значимость эффекта: Z=3,313 (p=0,002)				
Фиксированная тройная комбинация по сравнению с ИГКС/ДДАХ				
KRONOS	639	314	9,7%	0,82 (0,58, 1,16)
FULFIL	210	220	7,1%	0,56 (0,37, 0,85)
IMPACT	4145	4133	55,7%	0,85 (0,80, 0,90)
TRILOGY	687	680	27,5%	0,77 (0,65, 0,91)
Итого	**5681**	**5437**	**100,0%**	**0,80 (0,71, 0,90)**
Значимость эффекта: Z=3,74 (p=0,002)				
Фиксированная тройная комбинация по сравнению с тремя препаратами по отдельности				
NCT02729051	527	528	41,0%	0,91 (0,74, 1,12)
TRINITY	1077	538	59,0%	1,01 (0,85, 1,20)
Итого	**1604**	**1066**	**100,0%**	**0,97 (0,85, 1,10)**
Значимость эффекта: Z=0,49 (p=0,63)				

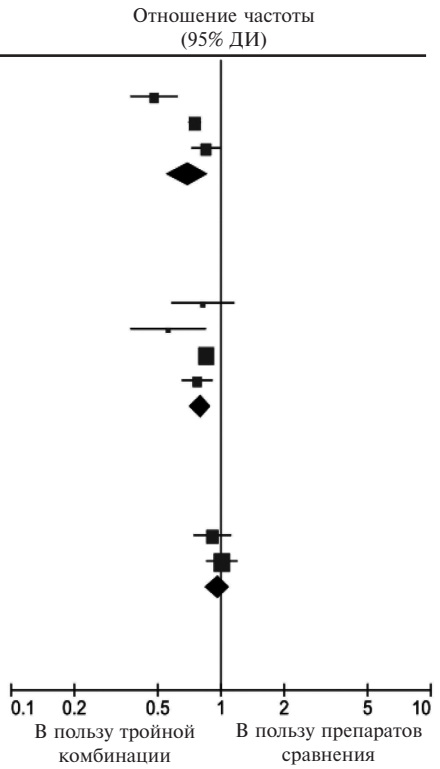


Рис. 4. Влияние тройной комбинированной терапии ИГКС/ДДБА/ДДАХ на частоту средне-тяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ по сравнению с терапией двумя препаратами (ДДБА/ДДАХ или ИГКС/ДДБА) или тремя препаратами в виде отдельных ингаляторов

вилантерол, а больные двух групп сравнения – флутиказона фуроат/вилантерол или умеклидиний/вилантерол. Частота средне-тяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ при тройной комбинированной терапии снизилась на 15% и 25% по сравнению с таковой при лечении ИГКС/ДДБА и ДДБА/ДДАХ, соответственно (p<0,001 в обоих случаях). Ежегодная частота тяжелых обострений, потребовавших госпитализации, в основной группе снизилась на 34% по сравнению с таковой при применении ДДБА/ДДАХ (p<0,001). Кроме того, тройная комбинированная терапия оказывала более выраженное благоприятное влияние на функцию легких ($ОФВ_1$) и качество жизни, но ассоциировалась с увеличением риска развития пневмонии по сравнению с терапией ДДБА/ДДАХ.

C-C. Lai и соавт. провели мета-анализ 7 рандомизированных контролируемых исследований, в которых изучались эффективность и безопасность фиксированных комбинаций ИГКС/ДДБА/ДДАХ у больных ХОБЛ (рис. 4) [34]. В трех исследованиях применяли экстрамелкодисперсную комбинацию беклометазона дипропионата/формотерола фумарата/гликопиррония бромида, в трех – комбинацию флутиказона фуроата/умеклидиния/ вилантерола, в одном – будесонида/формотерола фумарата/гликопиррония бромида. В пяти исследованиях пациенты групп сравнения получали терапию двумя препаратами (ИГКС/ДДБА или ДДБА/ДДАХ), в двух – тремя препаратами в виде двух ингаляторов (ИГКС/ДДБА + ДДАХ). Тройная комбинированная терапия привела к достоверному снижению риска развития обострений ХОБЛ на 31% по сравнению с терапией ДДБА/ДДАХ (отношение рисков 0,69; 95% доверительный интервал 0,55-0,87) и на 19% по сравнению с терапией ИГКС/ДДБА (0,81; 0,73-0,89). При тройной комбинированной терапии было отмечено также значительное снижение риска госпитализаций по поводу ХОБЛ на 32% и 13%, соответственно, по сравнению с группами сравнения. В то же время частота обострений ХОБЛ, в том числе потребовавших госпитализации, существенно не отличалась у больных, получавших два бронходилататора и ИГКС с помощью одного ингалятора или отдельных ингаляторов. Тройная комбинированная терапия привела также к более выраженному улучшению функции легких и индекса качества жизни по сравнению с терапией ИГКС/ДДБА или ДДБА/ДДАХ. Риск развития пневмонии при тройной комбинированной терапии был выше, чем при лечении ДДБА/ДДАХ (отношение рисков 1,38, 95% доверительный интервал 1,14-1,67), но сопоставимым с таковым при лечении ИГКС/ДДБА или тремя препаратами по отдельности. Общая смертность достоверно не отличалась между группами сравнения.

Следует отметить, что в двух крупных рандомизированных исследованиях IMPACT и ETHOS (последнее

было опубликовано недавно и не вошло в описанный выше мета-анализ) было выявлено снижение смертности на фоне тройной комбинированной терапии ИГКС/ДДБА/ДДАХ по сравнению с терапией двумя длительно действующими бронходилататорами [39,40]. В исследовании IMPACT (n=10355) риск смерти при лечении флутиказона фуроатом/умеклидинием/вилантеролом снизился на 28% по сравнению с таковым при лечении умеклидинием/вилантеролом [40], в то время как в исследовании ETHOS (n=8509) снижение риска смерти при лечении будесонидом (в более высокой дозе)/гликопиррония бромидом/формотерола фумаратом составило 46% по сравнению с таковым при применении гликопиррония бромида/формотерола фумарата [39]. При этом в обоих исследованиях не было выявлено достоверных различий смертности между группами больных, получавших ИГКС в комбинации с двумя или одним длительно действующим бронходилататором.

Заключение

Результаты экспериментальных исследований *ex vivo* продемонстрировали синергизм действия ДДБА, ДДАХ и ИГКС на бронхи среднего и малого диаметра. Хотя ИГКС не обладают существенной бронхорасширяющей активностью, тем не менее, их включение в состав комбинации приводило к усилению эффекта двух бронходилататоров, что может быть связано с увеличением экспрессии β_2-адренорецепторов. Результаты рандомизированных клинических исследований и их мета-анализа показали, что у больных с тяжелым течением ХОБЛ с выраженной бронхообструкцией и частыми обострениями терапия двумя длительно действующими бронходилататорами и ИГКС в виде фиксированной комбинации вызывает достоверное снижение риска развития обострений ХОБЛ и улучшение функции легких и качества жизни по сравнению с терапией ИГКС/ДДБА или ДДБА/ДДАХ и по эффективности не отличается от терапии тремя препаратами в виде отдельных ингаляторов. В двух рандомизированных контролируемых исследованиях тройная комбинированная терапия сопровождалась снижением смертности больных с ХОБЛ по сравнению с терапией ДДБА/ДДАХ.

Конфликт интересов: нет.

1. GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet Respir Med 2020;8(6):585-96.
2. Adeloye D, Chua S, Lee C, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. J Global Health 2015;5(2):020415.
3. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet Respir Med 2017;5(9):691-706.
4. Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD. 2021 Report. www.goldcopd.org.
5. Авдеев С.Н., Трушенко Н.В. Тройная терапия в лечении хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология 2019;29(2):199-206 [Avdeev SN, Trushenko NV. Triple therapy in chronic obstructive pulmonary disease. Pulmonlogiya 2019;29(2):199-206 (In Russ.)].
6. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. N Engl J Med 2011;364(12):1093-103.
7. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. Lancet Respir Med 2013;1(7):524-33.
8. Calzetta L, Rogliani P, Matera MG, Cazzola M: A systematic review with meta-analysis of dual bronchodilation with LAMA/LABA for the treatment of stable COPD. Chest 2016;149:1181-96.
9. Cazzola M, Calzetta L, Puxeddu E, et al. Pharmacological characterisation of the interaction between glycopyrronium bromide and indacaterol fumarate in human isolated bronchi, small airways and bronchial epithelial cells. Respir Res 2016;17:70.
10. Cazzola M, Calzetta L, Page CP, et al. Pharmacological characterization of the interaction between aclidinium bromide and formoterol fumarate on human isolated bronchi. Eur J Pharmacol 2014;745:135-43.
11. Calzetta L, Rogliani P, Facciolo F, et al. Interaction between tiotropium bromide and olodaterol in human bronchial smooth muscle. Am J Respir Crit Care Med 2017;195:A6274.
12. Cazzola M, Calzetta L, Segreti A, et al. Translational study searching for synergy between glycopyrronium and indacaterol. COPD 2015;12(2):175-81.
13. Cazzola M, Calzetta L, Ora J, et al. Searching for the synergistic effect between aclidinium and formoterol: From bench to bedside. Respir Med 2015;109(10):1305-11.
14. Calzetta L, Matera MG, Cazzola M. Pharmacological mechanisms leading to synergy in fixed-dose dual bronchodilator therapy. Curr Opin Pharmacol 2018, 40:95–103
15. Rogliani P, Calzetta L, Ora J, et al. Clinical synergism of LABA/LAMA combinations in COPD patients. Eur Respir J 2017;50:PA1814.
16. Barnes PJ. Distribution of receptor targets in the lung. Proc Am Thorac Soc 2004;1(4):345–51.
17. Calzetta L, Matera MG, Facciolo F, et al. Beclomethasone dipropionate and formoterol fumarate synergistically interact in hyperresponsive medium bronchi and small airways. Respir Res 2018;19(1):65.
18. Cazzola M, Calzetta L, Rogliani P, et al. Interaction between corticosteroids and muscarinic antagonists in human airways. Pulm Pharmacol Ther 2016;36:1–9.
19. Adcock IM, Maneechotesuwan K, Usmani O. Molecular interactions between glucocorticoids and long-acting beta2-agonists. J Allergy Clin Immunol 2002;110(6 Suppl):S261-8.].
20. Hauck RW, Harth M, Schulz C, et al. Effects of beta 2-agonist- and dexamethasone-treatment on relaxation and regulation of beta-adrenoceptors in human bronchi and lung tissue. Br J Pharmacol 1997;121:1523-30.
21. Davies AO, Lefkowitz RJ. Regulation of β-adrenergic receptors by steroid hormones. Ann Rev Physiol 1984;46:119-30.
22. Rogliani P, Matera MG, Facciolo F, et al. Beclomethasone dipropionate, formoterol fumarate and glycopyrronium bromide: Synergy of triple combination therapy on human airway smooth muscle ex vivo. Br J Pharmacol 2020;177: 1150–63.
23. Chou TC. Theoretical basis, experimental design, and computerized simulation of synergism and antagonism in drug combination studies. Pharmacol Rev 2006;58(3):621–81.
24. Timmins SC, Diba C, Farrow CE, et al. The relationship between airflow obstruction, emphysema extent, and small airways function in COPD. Chest 2012;142(2):312–9.
25. Bhatt SP, Soler X, Wang X, et al. Association between functional small airway disease and FEV1 decline in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2016;194(2):178–84.
26. Higham A, Quinn AM, Cançado JED, Singh D. The pathology of small airways disease in COPD: historical aspects and future directions. Respir Res 2019;20(1):49.
27. Lipworth B, Manoharan A, Anderson W. Unlocking the quiet zone: the small airway asthma phenotype. Lancet Respir Med. 2014;2(6):497–506.
28. Lavorini F, Pedersen S, Usmani OS. Aerosol Drug Management Improvement Team (ADMIT). Dilemmas, confusion, and misconceptions related to small airways directed therapy. Chest 2017;151(6):1345–55.
29. Usmani OS, Scichilone N, Mignot B, et al. Airway deposition of extrafine inhaled triple therapy in patients with COPD: A model approach based on functional respiratory imaging computer simulations. Int J COPD 2020;15:2433-40.
30. De Backer JW, Vos WG, Vinchurkar SC, et al. Validation of computational fluid dynamics in CT-based airway models with SPECT/CT. Radiology 2010;257(3):854–62.
31. Singh D, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting beta2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. Lancet 2016;388:963–73.
32. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. Lancet 2018;391: 1076–84.
33. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. N Engl J Med 2018;378:1671–80.
34. Lai C-C, Chen C-H, Lin C, et al. The effects of single inhaler triple therapy vs single inhaler dual therapy or separate triple therapy for the management of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Intern J COPD 2019;14:1539–48.
35. Lipson DA, Barnacle H, Birk R, et al. FULFIL trial: once-daily triple therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2017;196:438–46.
36. Vestbo J, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. Lancet 2017;389:1919–29.
37. Bremner PR, Birk R, Brealey N, et al. Single-inhaler fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol versus fluticasone furoate/vilanterol plus umeclidinium using

two inhalers for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized non-inferority study. Respir Res 2018;19:19.
38. Ferguson GT, Rabe KF, Martinez FJ, et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Respir Med 2018;6:747–58.
39. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, et al. Triple inhaled therapy at two glucocorticoid doses in moderate-to-very-severe COPD. N Engl J Med 2020;383(1):35-48.
40. Lipson DA, Crim C, Criner GJ, et al. Reduction in all-cause mortality with fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2020;201(12):1508-16.

Clinical and pharmacological justification of triple therapy with two long-acting bronchodilators and inhaled corticosteroid in patients with COPD

O.N. Titova[1], S.V. Moiseev[2]

[1]Research Insitute of Pulmonology, Pavlov First St-Petersburg State Medical University, St-Petersburg, [2]Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Long-acting β_2 adrenoceptor agonists (LABA) and/or long-acting muscarinic antagonists (LAMA) should be used as monotherapy or in combination for the initial treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Triple inhaled therapy with LABA, LAMA, and inhaled corticosteroid (ICS) has been recommended for COPD patients who still have clinically significant symptoms following the use of a dual inhaler with LABA plus LAMA, particularly for those who present with frequent exacerbations, blood eosinophilia and/or concomitant bronchial asthma. Experimental studies on human isolated airways suggested that LABA, LAMA, and ICS synergistically relax the medium and small bronchi probably as a result of enhanced elevation of the cyclic adenosine monophosphate (cAMP) that mediates relaxation of airway smooth muscle cells. Synergy of LABA and LAMA was also shown in a few clinical studies, whereas in the randomized controlled trials triple therapy with two long-acting bronchodilatators and ICS was more effective than various dual combinations (LABA/LAMA or ICS/LABA) in patients with severe COPD. These findings justify triple therapy in patients with severe COPD who have frequent exacerbations and do not respond to dual therapy. Recently, a single inhalers containing ICS, LABA, and LAMA have been developed as a more practical alternative, which may improve therapy compliance.

Key words. *COPD, triple therapy, long-acting β_2 adrenoceptor agonists, long-acting muscarinic antagonists, inhaled corticosteroids.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: S. Moiseev. Rossolimo, 11/5, Moscow, 119435, Russia.

To cite: Titova ON, Moiseev SV. Clinical and pharmacological justification of triple therapy with two long-acting bronchodilators and inhaled corticosteroid in patients with COPD. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(1):61-69 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2021-1-61-69.

Распространенность и прогностическое значение поражения печени при хронической сердечной недостаточности

О.С. Аришева, И.В. Гармаш, Б.К. Сарлыков

Российский университет дружбы народов, Москва

Для корреспонденции:
О.С. Аришева. Москва, 117198, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.
olga.arisheva@yandex.ru

Для цитирования:
Аришева О.С., Гармаш И.В., Сарлыков Б.К. Распространенность и прогностическое значение поражения печени при хронической сердечной недостаточности. Клин фармакол тер 2021;30(1):70-74 [Arisheva O, Garmash I, Sarlykov B. The prevalence and prognostic significance of liver disease in chronic heart failure. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(1):70-74 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2021-1-70-74.

Сердечная недостаточность (СН) представляет собой конечную стадию всех болезней сердца и характеризуется системными гемодинамическими изменениями, отрицательно влияющими на состояние всех органов и систем, в том числе печени. Крупные рандомизированные клинические исследования, в которые включали преимущественно пациентов с хронической СН со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка, продемонстрировали высокую частоту изменений печеночных показателей и их неблагоприятное влияние на жизненный прогноз. Особый интерес представляют пациенты с СН и сохраненной фракцией выброса левого желудочка, имеющие такие сопутствующие заболевания, как ожирение, сахарный диабет и артериальная гипертония. Эти же заболевания часто наблюдаются у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). У пациентов с ожирением, сахарным диабетом и артериальной гипертонией наличие НАЖБП ассоциируется с субклинической СН. Методы диагностики кардиогенного поражения печени, в том числе фиброза, не разработаны. Наиболее изучена непрямая эластометрия. В многочисленных исследованиях выявлена достоверная корреляция между плотностью печени и лабораторными параметрами ее поражения у пациентов с декомпенсацией СН, а сама плотность печени рассматривается в качестве предиктора неблагоприятных исходов. В то же время не определены пороговые значения плотности печени у пациентов с хронической СН, что ограничивает применение непрямой эластометрии для оценки истинного фиброза печени при этом состоянии. На сегодняшний момент интерпретация изменений активности печеночных ферментов при хронической СН остается неоднозначной, отсутствуют номенклатура и четкая классификация поражения печени при СН. Роль НАЖБП у пациентов с клинически явной ХСН изучена плохо.

Ключевые слова. *ХСН, поражение печени, эластометрия печени.*

Сердечная недостаточность (СН) представляет собой конечную стадию всех болезней сердца и одну из главных причин заболеваемости и смертности населения во всем мире. Несмотря на достигнутый прогресс в разработке фармакологических и электрофизиологических методов лечения пациентов с данной патологией, декомпенсация СН остается ведущей причиной госпитализации, что определяет необходимость выявления предикторов неблагоприятного исхода и их коррекции.

СН характеризуется системными гемодинамическими и нейрогуморальными изменениями и отрицательно влияет на работу всех органов и систем, в том числе печени. Взаимосвязи сердца и печени объединяют в себе множество состояний – острую или хроническую дисфункцию печени при острой или хронической СН (ХСН), острое и хроническое поражение сердца у пациентов с поражением печени, а также одновременное вовлечение сердца и печени при системных заболеваниях [1-3]. Кроме того, пациенты с СН представляют собой неоднородную когорту со множественными сопутствующими некардиальными заболеваниями. Около 40% пожилых пациентов с СН имеют 5 и более других состояний, которые могут затруднять диагностику СН, осложнять ее

ТАБЛИЦА. Распространенность маркеров повреждение печени у пациентов с ХСН

Автор, год	Название исследование, ФВ	n	Частота отклонения от нормы, %				
			АСТ	АЛТ	ЩФ	ОБ	Альбумин
Nikolaou M, 2013 [15]	SURVIVE, <30%	1134	26*	26*	11*	нд	нд
Biegus J, 2016 [16]	PROTECT, <40%	2033	20*	12*	нд	нд	40*
Allen LA, 2009 [17]	CHARM, 36% [26–50]	2679	4,1	3,1	14,0	13,0*	18,3
Ambrosy A, 2012 [4]	EVEREST, ФВ ⩽40%	2061	21	21	23	26*	17*
Samsky M, 2015 [18]	ASCEND-HF, ФВ <40% у 80,8%	4228	30	22	нд	42*	нд

Примечание: ФВ – фракция выброса левого желудочка, ОБ – общий билирубин, нд – нет данных. * показано прогностическое значение

клиническое течение и ограничивать подходы к лечению. Доказано, что наличие сопутствующих некардиальных состояний ухудшает прогноз пациентов с СН [4-7].

Считается, что при ХСН нарушение перфузии тканей в результате снижения сердечного выброса вызывает гепатоцеллюлярный некроз ("ишемический гепатит"), сопровождающийся повышением, главным образом, активности аминотрансфераз [8], а застой крови в печени из-за повышенного центрального венозного давления вызывает нарастание содержания как прямого, так и непрямого билирубина в сыворотке ("застойная гепатопатия"). Фиброз ("кардиальный цирроз") формируется в результате длительных гемодинамических нарушений, приводящих к нарушению функции печени с нарушением коагуляции и снижением синтеза альбумина [9]. Как правило, нарушение функции печени при ХСН протекает бессимптомно и выявляется лишь при лабораторном исследовании, при этом степень повышения печеночных маркеров невысокая.

В зависимости от лабораторных изменений выделяют 4 типа печеночно-сердечных взаимодействий: (1) гепатоцеллюлярный тип, характеризующийся синдромом цитолиза (повышением активности аминотрансфераз), (2) холестатический тип (повышение активности γ-глутамилтранспептидазы [ГГТ] и щелочной фосфатазы [ЩФ]), (3) повышение уровня общего билирубина, (4) смешанный тип [10-14]. У пациентов с длительным анамнезом СН может наблюдаться снижение синтетической функции печени – гипоальбуминемия, гипопротромбинемия, снижение активности холинэстеразы (ХЭ).

Печеночно-сердечные взаимосвязи изучались при ретроспективном анализе крупных рандомизированных клинических исследований, в которые включали пациентов с декомпенсаций ХСН (табл. 1). Большинство работ продемонстрировали сходную распространенность изменений печеночных показателей и умеренное их повышение (не более трех раз по сравнению с верхней границей нормы). Однако изменение печеночных показателей ассоциировалось с неблагоприятным прогнозом для жизни. В исследовании SURVIVE у пациентов с повышенной активностью АЛТ и/или АСТ смертность в течение 31 и 180 дней была достоверно выше, чем у больных с нормальной активностью аминотрансфераз, в то время как высокая активность ЩФ ассоциировалась с увеличением смертности в течение 180 дней [15]. В исследовании PROTECT повышение активности аминотрансфераз и гипоальбуминемия при поступлении в стационар были связаны с более высоким риском как госпитальной смерти, так и смерти от всех причин в течение 180 дней [16]. В программе CHARM повышенный уровень общего билирубина был самым сильным независимым предиктором смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализации по поводу декомпенсации ХСН. [17]. Неблагоприятное прогностическое значение уровней общего билирубина и альбумина было продемонстрировано в исследовании EVEREST, в котором оба показателя были достоверно связаны с риском достижения первичных конечных точек [4]. В исследовании ASCEND-HF гипербилирубинемия была связана с 30-дневной смертностью и частотой повторной госпитализации [18]. В отдельных работах не было выявлено достоверных корреляций между повышением печеночных маркеров и ФВ, а также значимых взаимосвязей между печеночными показателями и конечными точками в зависимости от ФВ [17,18].

ГГТ является одним из признаков холестаза и считается маркером злоупотребления алкоголем и заболеваний желчевыводящих путей. Эти состояния, как правило, были критериями исключения пациентов с ХСН из крупных исследований. Тем не менее, в исследовании EVEREST более чем у половины пациентов с ХСН наблюдалось повышение активности ГГТ в сыворотке крови [4]. G. Poelzl и соавт. продемонстрировали высокую частоту повышения активности ГГТ у пациентов с ХСН – 42,9% у мужчин (>65 Ед/л) и 50,2% у женщин (>38 Ед/л). Активность ГГТ ассоциировалась с тяжестью заболевания и была прогностическим фактором, не зависившим от возраста, индекса массы тела, ишемической этиологии, тяжести ХСН по NYHA и содержания NT-proBNP [19]. M. Ess и соавт. при обследовании 1087 амбулаторных пациентов со стабильной ХСН выявили увеличение активности ГГТ у 43% мужчин и 48% женщин. Активность ГГТ была независимым фактором, ассоциировавшимся с неблагоприятными исходами у этих пациентов [20].

Интересные результаты были получены в исследовании, в которое были включены 274 пациента с ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (возраст 71,3±8,4 лет, 69,3% женщин). Средняя длительность наблюдения составила 21,5±18,6 мес. Комбинированная конечная точка, включавшая в себя госпитализацию по поводу СН и/или смерть от любой

причины, была достигнута у 97 (35,4%) больных. У этих пациентов активность ГГТ была достоверно выше, чем у остальных больных (p<0,001), в то время как уровни других показателей холестаза, в том числе ЩФ и общего билирубина, не отличались между двумя группами (p=0,126 и p=0,774, соответственно). У пациентов с активностью ГГТ в сыворотке более 36 Ед/л число неблагоприятных событий значительно превышало таковое у больных с более низкой активностью фермента (p=0,012). Полученные данные показали, что активность ГГТ может служить независимым предиктором клинического исхода при ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка [21].

В российском ретроспективном исследовании повышение по крайней мере одного маркера повреждения печени было выявлено у 85,1% из 322 пациентов, госпитализированных с декомпенсацией СН, в том числе повышение активности аминотрансфераз у 21,1%, содержания билирубина у 82,0%, активности ЩФ у 27,2% и ГГТ у 37,2% [22,23]. Высокая частота изменений печеночных показателей могла быть связана с тяжелым течением СН (у половины пациентов IV ФК), выраженными симптомами застоя крови и низким значением средней фракции выброса левого желудочка.

В настоящее время особый интерес вызывают пациенты с ХСН и сохраненной фракцией выброса левого желудочка, страдающими такими сопутствующими заболеваниями, как ожирение, сахарный диабет и артериальная гипертония. Эти же заболевания часто наблюдаются у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Предполагается, что СН и НАЖБП имеют одни и те же факторы риска, сходный патофизиологический процесс (например, фиброз органов, системное воспаление низкой активности) и могут иметь некоторые потенциальные корреляции. У пациентов с ожирением, сахарным диабетом и артериальной гипертонией наличие НАЖБП ассоциируется с различной степенью субклинической СН [24-28]. Кроме того, при НАЖБП могут поражаться сердечные клапаны за счет тесной связи этого заболевания с повышенным риском распространенного атеросклероза [29]. Хотя некоторые исследования были небольшими (менее 100 пациентов), их результаты оставались достоверными после внесения поправки на кардиометаболические факторы риска. Следует отметить, что в большинстве исследований диагноз НАЖБП устанавливали с помощью различных визуализирующих методов, в том числе ультразвукового исследования, компьютерной или магнитно-резонансной томографии, и не подтверждали при биопсии печени.

Взаимосвязь НАЖБП и клинически явной ХСН в настоящее время изучена недостаточно. Мы наши только одно исследование, в котором оценивали значение НАЖБП при декомпенсации ХСН с низкой фракцией выброса левого желудочка у 102 пациентов (71 мужчина) в возрасте в среднем 53,99±16,97 лет. Стеатоз печени диагностировали с помощью ультразвукового исследования. НАЖБП была выявлена у 37 (36,3%) пациентов, т.е. чаще, чем в общей популяции [30]. Средняя фракция выброса левого желудочка была сопоставимой у пациентов с НАЖБП и без НАЖБП (24,11±8,54% и 25,05±10,58%, соответственно). Больные с НАЖБП были достоверно моложе, имели более высокие индекс массы тела и индекс массы миокарда левого желудочка. Комбинированную конечную точку, включавшую в себя повторную госпитализацию по поводу СН, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, трансплантацию сердца и сердечную ресинхронизирующую терапию, оценивали через 1, 3, 6 и 12 мес после первичной госпитализации. Частота ее достоверно не отличалась между двумя группами. Обращает на себя внимание, что среди маркеров повреждения печени изучалась только активность АСТ и АЛТ. Ни у одного пациента не было выявлено синдрома цитолиза, а по средней активности аминотрансфераз исследуемые группы не отличались [31].

В конечном итоге у пациентов с ХСН развивается фиброз печени со снижением ее синтетической функции, проявляющимся гипоальбуминемией и повышением международного нормализованного отношения (МНО). Однако содержание альбумина и МНО могут меняться вследствие гемодилюции, застойной энтероколонопатии и применения антикоагулянтов. Изменения лабораторных маркеров поражения печени на поздних стадиях СН неспецифичны для фиброза печени, и, наоборот, нормальные лабораторные показатели функции печени могут наблюдаться при наличии тяжелого фиброза [32-34].

Диагностика фиброза печени у пациентов с декомпенсацией ХСН представляет сложную задачу. Визуализирующие методы (компьютерная томография, ультразвуковое исследование) имеют низкую чувствительность (30%) и прогностическую ценность (21%) по сравнению с биопсией печени [35]. Однако последняя имеет ограниченное применение в обычной клинической практике в связи с инвазивностью (риск инфекции, кровотечения, пневмоторакса, гемоторакса или повреждения соседних органов) и высокой стоимостью [36]. Среди неинвазивных методов диагностики фиброза печени наибольшую распространенность получила непрямая эластометрия печени, хотя результаты этого исследования в большей степени отражают изменения плотности/жесткости печени, обусловленные гиперволемией при ХСН. Кроме того, в настоящее время нет рекомендованных пороговых уровней плотности печени у таких пациентов, что ограничивает применение непрямой эластометрии для оценки истинного фиброза печени при ХСН.

Тем не менее, в многочисленных исследованиях были выявлены достоверные корреляции между плотностью печени и лабораторными параметрами поражения печени у пациентов с декомпенсацией СН [37-40]. Плотность печени, оцененная с помощью непрямой эластометрии, рассматривается в качестве предиктора неблагоприятных исходов у пациентов с СН [41]. В данной работе была установлена большая вероятность

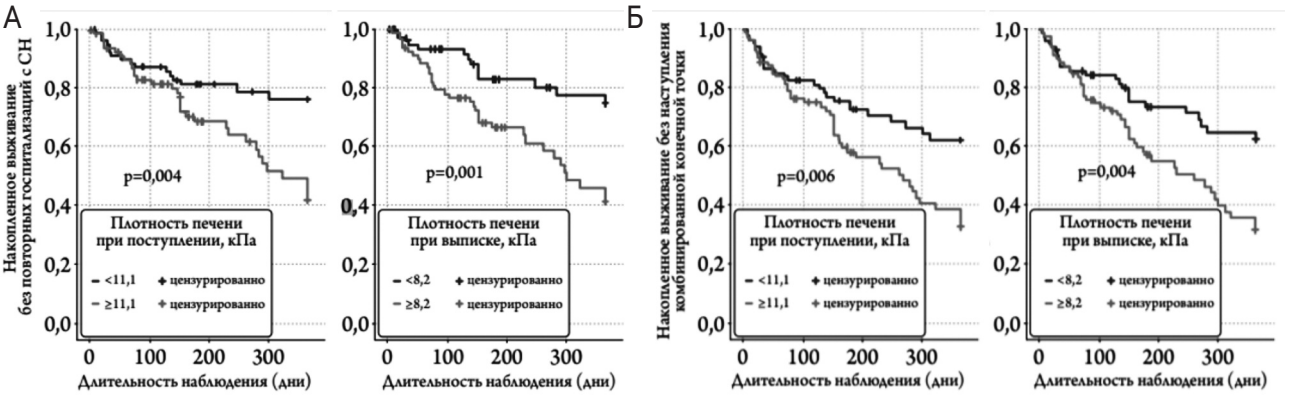


Рис. 1. Кривые Каплана-Мейера кумулятивной вероятности выживания без повторных госпитализаций с ухудшением сердечной недостаточности (А) и без комбинированной конечной точки (Б) в зависимости от значений плотности печени при поступлении и выписке [41 с изменениями].

повторных госпитализаций и наступления комбинированной конечной точки при плотности печени ⩾11,1 кПа при поступлении и ⩾8,2 кПа при выписке (рис. 1). Кроме того, плотность печени может быть маркером остаточного застоя крови даже у пациентов, получающих оптимизированной терапию, у которых отсутствуют явные признаки перегрузки объемом или повышенные лабораторные показатели повреждения печени [42]. Следует отметить, что проспективные исследования, в которых изучалось значение непрямой эластометрии у больных ХСН, обладали незначительной статистической мощностью и были одноцентровыми.

Таким образом, изменение лабораторных показателей поражения печени часто наблюдается у пациентов с СН и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. В современных руководствах рекомендуется оценивать уровень печеночных маркеров у всех пациентов с острой СН [43,44], однако интерпретация изменений активности печеночных ферментов остается неоднозначной. На сегодняшний день методы диагностики кардиогенного поражения печени, в том числе фиброза, не разработаны, отсутствует номенклатура и четкая классификация поражения печени при СН. Мало изучена роль НАЖБП у пациентов с клинически явной ХСН.

Конфликт интересов: нет.

1. Naschitz JE, Slobodin G, Lewis RJ, et al. Heart diseases affecting the liver and liver diseases affecting the heart. Am Heart J 2000;140:111–20.
2. Laribi S, Mebazaa A. Cardiohepatic syndrome: liver injury in decompensated heart failure. Curr Heart Fail Rep 2014;11(3):236-40.
3. Samsky M, Patel C, DeWald T, et al. Cardiohepatic interactions in heart failure. J Am Coll Cardiol 2013;61(24):2397-405.
4. Ambrosy AP, Vaduganathan M, Huffman MD, et al; EVEREST Trial Investigators. Clinical course and predictive value of liver function tests in patients hospitalized for worsening heart failure with reduced ejection fraction: an analysis of the EVEREST trial. Eur J Heart Fail 2012;14(3):302-11.
5. Mentz RJ, Felker GM. Noncardiac comorbidities and acute heart failure patients. Heart Fail Clin 2013;9(3):359-67.
6. O'Connor CM, Abraham WT, Albert NM, et al. Predictors of mortality after discharge in patients hospitalized with heart failure: an analysis from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). Am Heart J 2008;156(4):662-73.
7. Braunstein JB, Anderson GF, Gerstenblith G, et al. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2003;42(7):1226-33.
8. Seeto RK, Fenn B, Rockey DC. Ischemic hepatitis: clinical presentation and pathogenesis. Am J Med 2000;109(2):109-13.
9. Giallourakis CC, Rosenberg PM, Friedman LS. The liver in heart failure. Clin Liver Dis 2002;6(4):947-67.
10. Killip T, Payne MA. High serum transaminase activity in heart disease. Circulatory failure and hepatic necrosis. Circulation 1960;21:646-60.
11. Kubo SH, Walter BA, John DH, et al. Liver function abnormalities in chronic heart failure. Influence of systemic hemodynamics. Arch Intern Med 1987;147(7):1227-30.
12. Lau GT, Tan HC, Kritharides L. Type of liver dysfunction in heart failure and its relation to the severity of tricuspid regurgitation. Am J Cardiol 2002;90(12):1405-9. .
13. Batin P, Wickens M, McEntegart D, et al. The importance of abnormalities of liver function tests in predicting mortality in chronic heart failure. Eur Heart J 1995 Nov;16(11):1613-8.
14. Naschitz JE, Slobodin G, Lewis RJ, et al. Heart diseases affecting the liver and liver diseases affecting the heart. Am Heart J 2000;140(1):111-20.
15. Nikolaou M, Parissis J, Yilmaz M, et al. Liver function abnormalities, clinical profile, and outcome in acute decompensated heart failure. Eur Heart J 2012;34(10):742-9.
16. Biegus J, Hillege HL, Postmus D, et al. Abnormal liver function tests in acute heart failure: relationship with clinical characteristics and outcome in the PROTECT study. Eur J Heart Fail 2016;18(7):830-9.
17. Allen LA, Felker GM, Pocock S, et al. Liver function abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure: data from the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. Eur J Heart Fail 2009;11:170–7.
18. Samsky MD, Dunning A, DeVore AD, et al. Liver function tests in patients with acute heart failure and associated outcomes: insights from ASCEND-HF. Eur J Heart Fail 2016;18(4):424-32.
19. Poelzl G, Eberl C, Achrainer H, et al. Prevalence and prognostic significance of elevated gamma-glutamyltransferase in chronic heart failure. Circ Heart Fail 2009;2(4):294-302.
20. Ess M, Mussner-Seeber C, Mariacher S, et al. Gamma-glutamyltransferase rather than total bilirubin predicts outcome in chronic heart failure. J Card Fail 2011;17:577–84.
21. Dalos D, Binder C, Duca F, et al. Serum levels of gamma-glutamyltransferase predict outcome in heart failure with preserved ejection fraction. Sci Rep 2019;9:18541.
22. Соловьева А.Е. Сердечно-печеночный синдром при декомпенсации сердечной недостаточности: Распространенность, предикторы, прогностическое значение. Эффекты и безопасность серелаксина. Дисс. ... канд. мед. наук, М., 2017.
23. Соловьева А.Е., Виллевальде С.В., Кобалава Ж.Д. Фенотипы и прогностическое значение сердечно-печеночного синдрома при декомпенсации сердечной недостаточности. Неотложная кардиология 2018;1:32-9 [Solovyeva AE, Villevalde SV, Kobalava ZD. Phenotypes and prognostic value of cardiohepatic syndrome in decompensated heart failure. Neotlozhnaya kardiologiya 2018;1:32-9 (In Russ.)].
24. Goland S, Shimoni S, Zornitzki T. Cardiac abnormalities as a new manifestation of nonalcoholic fatty liver disease: echocardiographic and tissue Doppler imaging assessment. J Clin Gastroenterol 2006;40:949–55.
25. Stefano B, Gianluca P, Giulio M. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2012;35:389.
26. Nan HK, Park J, Kim SH. Non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and subclinical cardiovascular changes in the general population. Heart 2014;100:938.
27. Fintini D, Chinali M, Cafiero G. Early left ventricular abnormality/dysfunction in obeses children affected by NAFLD. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2014;24:72.
28. Bekler A, Gazi E, Erbağ G, et al. Right ventricular function and its relationship with grade of hepatosteatosis in non-alcoholic fatty liver disease. Cardiovasc J Afr 2015;26:109–13.
29. Bonapace S, Valbusa F, Bertolini L, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with aortic valve sclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus. PloS One

2014;9:e88371.
30. Sîrbu O, Floria M, Dăscălița P, et al. Non-alcoholic fatty liver disease-From the cardiologist perspective Anatol J Cardiol 2016;16(7):534-41.
31. Zhang Z, Wang P, Guo F, et al. Chronic heart failure in patients with nonalcoholic fatty liver disease: prevalence, clinical features, and relevance. J Intern Med Res 2018;46(9):3959–69.
32. Gelow JM, Desai AS, Hochberg CP, et al. Clinical predictors of hepatic fibrosis in chronic advanced heart failure. Circ Heart Fail 2010;3(1):59-64.
33. Myers RP, Cerini R, Sayegh R, et al. Cardiac hepatopathy: clinical, hemodynamic, and histologic characteristics and correlations. Hepatology 2003;37(2):393-400.
34. Park Y, Kim SU, Koh MJ, Lee S. Compensated heart failure does not always alleviate overestimation of liver stiffness by transient elastography. Eur J Gastroenterol Hepatol 2013;25(3):385-7.
35. Gelow JM, Desai AS, Hochberg CP, et al. Clinical predictors of hepatic fibrosis in chronic advanced heart failure. Circ Heart Fail 2010;3(1):59-64.
36. Аришева О.С., Гармаш И.В., Кобалава Ж.Д., Моисеев В.С. Методы диагностики фиброза печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2013;7:49-55 [Arisheva OS, Garmash IV, Kobalava ZhD, Moiseev VS. Diagnosis of liver fibrosis. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya 2013;7:49-55 (In Russ.)].
37. Мунхцэцэг Б. Клинико-прогностическое значение непрямой эластометрии печени при декомпенсации сердечной недостаточности. Дисс. ... канд. мед. наук, М., 2019.
38. Taniguchi T, Sakata Y, Ohtani T, et al. Usefulness of transient elastography for noninvasive and reliable estimation of right-sided filling pressure in heart failure. Am J Cardiol 2014;113(3):552-8.
39. Hopper I, Kemp W, Porapakkham P, et al. Impact of heart failure and changes to volume status on liver stiffness: non-invasive assessment using transient elastography. Eur J Heart Fail 2012;14(6):621-7.
40. Saito Y, Kato M, Nagashima K, et al. Prognostic relevance of liver stiffness assessed by transient elastography in patients with acute decompensated heart failure. Circ J 2018;82(7):1822-9.
41. Соловьева А.Е., Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В., Баярсайхан М. Прогностическое значение плотности печени при декомпенсации сердечной недостаточности: результаты проспективного наблюдательного исследования, основанные на данных непрямой эластометрии. Кардиология 2018;58 (10S):20-32 [Solovyeva AE, Kobalava ZD, Villevalde SV, et al. Prognostic value of liver stiffness in decompensated heart failure: results of prospective observational transient elastography-based study. Kardiologiia 2018;58(10S):20-32 (In Russ.)].
42. Taniguchi T, Ohtani T, Kioka H, et al. Liver stiffness reflecting right-sided filling pressure can predict adverse outcomes in patients with heart failure. JACC Cardiovasc Imaging 2019;12(6):955-64.
43. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. 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. Guidelines for heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologiia. 2018;58(6S):8-158. (In Russ.)].
44. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Eur J Heart Fail 2016;18(8):891–975.

The prevalence and prognostic significance of liver disease in chronic heart failure

O. Arisheva, I. Garmash, B. Sarlykov

Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow

Heart failure (HF) is characterized by systemic hemodynamic changes that negatively affect all organs, including liver. Large-scale clinical trials, which involved mostly patients with heart failure and reduced ejection fraction, showed the high prevalence of abnormal liver function tests that had poor prognosis. Patients with common comorbidities, such as obesity, diabetes mellitus, and arterial hypertension, frequently present with both non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and subclinical HF. The association between these two conditions, both leading to hepatic injury, was shown in several studies. The criteria for non-invasive diagnosis of cardiogenic liver damage, including fibrosis, are not established. Studies suggested the correlation between liver stiffness measured by elastography and liver function test abnormalities in patients with decompensated HF. Moreover, liver stiffness was a predictor of worse outcomes. However, liver stiffness thresholds are not defined for patients with HF. The interpretation of liver function test alterations in HF also remains ambiguous, and there is no unified classification of hepatic injury in HF. The role of NAFLD in patients with symptomatic HF is not well understood and requires future research.

Key words. *Chronic heart failure, liver disease, transient elastometry.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: O. Arisheva. 6 Miklukho-Maklaya Street, Moscow, 117198, Russian Federation. olga.arisheva@yandex.ru.

To cite: Arisheva O, Garmash I, Sarlykov B. The prevalence and prognostic significance of liver disease in chronic heart failure. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(1):70-74 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2021-1-70-74.

Преимущество комбинированной терапии нестероидным противовоспалительным препаратом и миорелаксантом при боли в спине

Е.С. Филатова

ФГБНУ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва.

Для корреспонденции: Е.С. Филатова. Москва, 115522, Каширское ш., 34А. es-filatova@mail.ru

Боль — важнейший физиологический механизм защиты организма от различных неблагоприятных воздействий. Дифференциальная диагностика типов боли имеет очень важное значение для выбора тактики терапии. Основная цель терапии боли в нижней части спины (БНЧС) — быстрое купирование болевого синдрома и возвращение пациента к обычному образу жизни. Комбинированная терапия нестероидным противовоспалительным препаратом и миорелаксантом дает более быстрый терапевтический эффект у пациентов с БНЧС, обусловленной мышечно-тоническим синдромом, и позволяет быстрее восстановить нормальную активность.

Ключевые слова. *Боль в спине, миорелаксант, комбинированная терапия, НПВП, толперизон, ацеклофенак.*

Для цитирования: Филатова Е.С. Преимущество комбинированной терапии нестероидным противовоспалительным препаратом и миорелаксантом при боли в спине. Клин фармакол тер 2021;30(1):75-79 [Filatova ES. Advantages of combination treatment with nonsteroid antiinflammatory drug and myorelaxant for low back pain. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(1):75-79 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2021-1-75-79.

Боль является одной из самых распространенных жалоб на приеме у врача или у фармацевта при покупке лекарственного препарата [1]. Согласно многолетнему исследованию “Глобальное бремя болезни” (1990-2013) среди основных 10 причин, снижающих качество жизни населения, боль в нижней части спины (БНЧС) занимает первое место и опережает по распространенности другие болевые синдромы, в том числе боль в шейном отделе позвоночника (4-е место), мигрень (6-е место), другие скелетно-мышечные боли (10-е место). БНЧС является одной из основных причин ограничения или утраты трудоспособности [2,3]. До 25-30% людей, испытывающих БНЧС, обращаются к врачу, в то время как остальные занимаются самолечением [4] Согласно международным исследованиям каждый день до 5,6% взрослого населения в США испытывают БНЧС [5], а не менее 80% — хотя бы раз в жизни [6,7]. Болевой синдром одинаково часто встречается во всех возрастных и этнических группах независимо от культурных особенностей отдельно взятой страны

Условный термин “боль в нижней части спины” подразумевает под собой боль, мышечное напряжение и/или скованность, локализующиеся между XII парой ребер и нижними ягодичными складками [8] Необходимо понимать, что БНЧС — это только симптом, а не клинический диагноз. Из-за высокой распространенности в популяции, влияния на трудоспособность и колоссальных расходов для общества БНЧС является актуальной медицинской проблемой и требует междисциплинарного подхода.

В 2010 г. в НИИ ревматологии им В.А. Насоновой было проведено эпидемиологическое исследование “Изучение БНЧС в клинической практике на амбулаторном приеме” [9], в котором проводилась оценка БНЧС в зависимости от ее длительности. В исследовании приняли участие 1300 пациентов трудоспособного возраста (средний возраст 39,3±10,3 лет), обратившихся амбулаторно на прием к терапевтам, неврологам и ревматологам. 324 пациента испытывали боль в спине. Чаще всего встречалась острая боль (49,4%), реже — подострая (17,9%) и хроническая (5,5%), а у 27,2% пациентов в день обращения БНЧС отсутствовала. Таким образом, именно острая боль была основной причиной обращения за медицинской помощью, причем если боль возникла повторно через 6 и более месяцев, она расценивалась как рецидив острой боли, если возникла в течение менее 6 месяцев — обострение хронической боли.

С практической точки зрения выделяют три основные причины БНЧС: 1) неспецифическая (скелетно-мышечная) боль; 2) специфическая боль, связанная с “серьезной патологией” (опухоли, травмы, инфекции и др.); 3) боль, вызванная компрессионной

радикулопатией или стенозом спинномозгового канала. Чаще всего (в 85% случаев) в клинической практике встречается неспецифическая (скелетно-мышечная) боль. Компрессионная радикулопатия и поясничный стеноз отмечаются в 4–7% случаев, в то время как доля других причин, включая опухоль, травму, инфекции, ревматическое поражение, в целом составляет менее 7% от всех случаев БНЧС [10-12].

Дифференциальная диагностика типов боли является необходимым и важным этапом в обследовании больного и выборе дальнейшей тактики терапии. В этом врачу помогает система “красных флажков” или “симптомов опасности”. Это комплекс симптомов, которые позволяют усомниться в доброкачественном (неспецифическом, первичном) характере боли и предположить наличие серьезного заболевания – онкологического или инфекционного и др., а также требуют дальнейшего обследования пациента. Для выявления подобных симптомов необходимо уточнить анамнестические данные, характер болевого синдрома, наличие или отсутствие выраженных ограничений движения, оценить данные объективного осмотра, а также эффективность и адекватность ранее проводимой терапии. К “красным флажкам” при болях в спине относят следующие:

- возникновение боли в возрасте менее 20 или старше 55 лет,
- перенесенная в недавнем прошлом травма спины,
- нарастание боли с течением времени,
- отсутствие облегчения боли или ее усиление после пребывания в положении лежа,
- перенесенные онкологические заболевания,
- длительный прием глюкокортикостероидов, в том числе в виде ингаляций,
- злоупотребление наркотическими препаратами,
- длительное недомогание,
- лихорадка,
- необъяснимое снижение массы тела,
- наличие очагового неврологического дефицита.

Наиболее частым источником неспецифической боли в спине являются мышцы спины, межпозвоночный диск (нервные окончания обнаружены в наружной трети фиброзного кольца), фасеточные суставы, крестцово-подвздошные суставы [11]. У одного и того же пациента источником боли может быть поражение нескольких структур, а выделить ведущую причину зачастую сложно. Некоторые авторы считают, что поражение мышц (спазм, небольшие травмы, растяжение) является наиболее частой причиной боли в спине [13]. Спазмированная мышца не утрачивает свою функцию, однако при участии в определенных движениях, за которые отвечает мышца, она провоцирует болевой синдром.

Причинами неспецифической мышечно-скелетной боли могут быть чрезмерные физические нагрузки или сидячий образ жизни, переохлаждение, ожирение, стресс и др. Рецидивом боли в спине считается ее возобновление после 6 месяцев ремиссии. Выделяют ряд факторов, способных привести к рецидиву болевого синдрома: (1) неизбежное развитие дегенеративного процесса, приводящего к структурным изменениям хрящевой ткани; (2) ортопедические проблемы/анатомические аномалии скелета; (3) чрезмерные нагрузки и микротравматизация; (4) неадекватное лечение острой боли в дебюте заболевания; (5) “неадекватное” отношение пациента к болевому синдрому.

Основная цель терапии острой БНЧС – своевременное купирование болевого синдрома и возвращение пациента к обычному активному образу жизни. Важное значение имеет коррекция поведения и отношения человека к боли. С этой целью используется когнитивно-поведенческая психотерапия, направленная на осознание пациентом особенностей текущего состояния, определение наиболее значимых целей по изменению самочувствия [14]. Когнитивно-поведенческая психотерапия является ведущим методом терапии хронической боли, однако и при острых болевых состояниях важное значение имеют образование пациента (представление о природе болевого ощущения и возможности его модуляции, которая включает в себя примеры биологических, психологических и социальных факторов, оказывающих действие на восприятие боли); постановка целей; когнитивный компонент (выявление и преобразование связанных с болью знаний, представлений, страхов и ожиданий, а также развитие стратегий преодоления боли) [15]. Если пациент нуждается в покое для уменьшения болевого синдрома, то его необходимо мотивировать к более быстрому возвращению к активному образу жизни.

Препаратами выбора для лечения острой БНЧС, обусловленной мышечно-тоническим синдромом, являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и миорелаксанты. Немедикаментозные методы при острой боли, в отличии от подострой и особенно хронической, оказались неэффективными. Мануальная терапия дает кратковременный и умеренный эффект. Лечебную физкультуру предлагают начинать после 2-6 недель. Монотерапия перестала быть стандартом лечения БНЧС, так как применение препаратов нескольких классов, действующих на разные патогенетические звенья болевого синдрома, обеспечивает наиболее эффективное и быстрое купирование боли.

В клинической практике при острой БНЧС чаще всего применяют НПВП, оказывающие противовоспалительное и выраженное обезболивающее действие. Эффективность препаратов этой группы при острой неспецифической боли в спине была неоднократно подтверждена в различных плацебо-контролируемых исследованиях [16-18]. Однако, применение НПВП ассоциируется с широким спектром нежелательных явлений как со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), так и сердечно-сосудистой системы [19]. Поэтому вопросы оптимизации применения НПВП и снижения риска развития нежелательных явлений стали целью разработки новых подходов к лечению болевых синдромов, в частности комбинированной терапии.

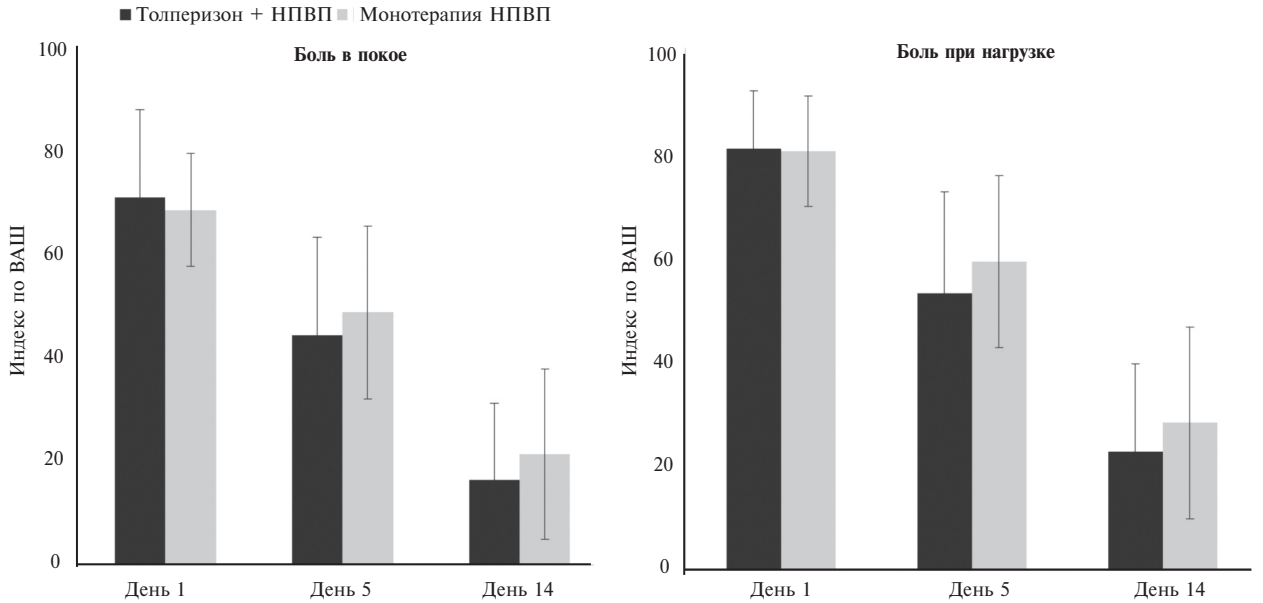


Рис. 1. Динамика интенсивности болевого синдрома по ВАШ в покое и при движении на фоне двух схем терапии

В конце XX века препаратом с наилучшим соотношением эффективности и безопасности считали диклофенак – "золотой стандарт" обезболивающей терапии. Однако последующие клинические исследования свидетельствовали о том, что диклофенак все же достаточно часто вызывает осложнения со стороны ЖКТ и оказывает негативное действие на сердечно-сосудистую систему [20,21]. Мета-анализ 28 рандомизированных клинических исследований, в которых оценивали безопасность НПВП в отношении ЖКТ, показал, что наиболее эффективным и безопасным препаратом этой группы является ацеклофенак (Аэртал) [22]. Ацеклофенак хорошо известен практикующим врачам, проверен множеством клинических исследований и длительной реальной практикой и с успехом используется во многих странах мира уже более четверти века [23-28]. Рекомендованная доза препарата составляет 100 мг 2 раза в сутки строго после еды (утром и вечером). Максимальная рекомендованная доза – 200 мг в сутки.

Для усиления обезболивающего действия НПВП при мышечно-тонических расстройствах используют адьювантную терапию – миорелаксанты, которые снижают тонус скелетной мускулатуры [29]. Наиболее популярным и широко используемым препаратом из этой группы является толперизон (Мидокалм) – препарат центрального действия для нормализации тонуса в спазмированной мышце. Он обладает высокой безопасностью и может широко использоваться в различных возрастных группах, оказывает минимальное влияние на АД и не противопоказан при вождении автомобиля. Терапевтическая доза препарата для взрослых составляет 450 мг в сутки (по 150 мг 3 раза в сутки после еды). Длительность курса лечения варьируется от 2 до 3 недель, однако в отдельных случаях возможно более длительное применение препарата. Чтобы достичь более быстрого эффекта, препарат можно вводить по 1 мл (100 мг) внутримышечно два раза в сутки.

Эффективность комбинации НПВП и миорелаксанта при лечении болевого синдрома в спине была не раз доказана в различных исследованиях. М.Л. Кукушкин и соавт. (2017 г.) [30] оценили эффективность и безопасность совместного применения толперизона (Мидокалма) с НПВП и монотерапии НПВП в лечении острой неспецифической БНЧС. В рандомизированное двойное слепое исследование были включены 239 пациентов. Первые 5 дней пациенты получали толперизон или плацебо в виде инъекций с последующим их применением в таблетированной форме. Общая длительность терапии составила 14 дней. НПВП (диклофенак) применяли в обеих группах на протяжении всего исследования. По эффективности комбинированная терапия достоверно превосходила монотерапию НПВП. Через 14 дней в основной группе было отмечено уменьшение интенсивности болевого синдрома в покое на 76% и при движении на 73% (рис. 1). По безопасности две схемы терапии существенно не отличались. Основываясь на полученных результатах, толперизон в лекарственных формах для парентерального введения и приема внутрь можно считать эффективным и безопасным препаратом для комбинированной терапии у пациентов с острой БНЧС.

В.А. Парфенов и соавт. (2006 г.) [31] изучали эффективность толперизона (Мидокалма) в комплексной терапии у амбулаторных пациентов с рефлекторным мышечно-тоническим и миофасциальным болевым синдромом в спине. В исследовании приняли участие 60 пациентов в возрасте 18-60 лет, которые были разделены на две группы. Пациенты контрольной группы (n=30) получали НПВП в сочетании с лечебной гимнастикой, а больные основной группы (n=30) дополни-

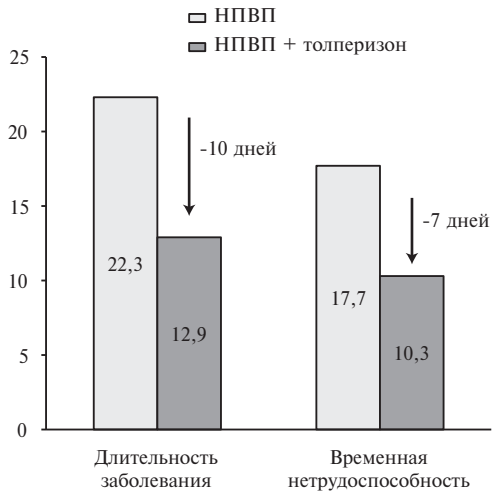


Рис. 2. Длительность болевого синдрома и временной нетрудоспособности (дни) при монотерапии НПВП и комбинированной терапии НПВП и толперизоном

тельно принимали толперизон (Мидокалм) в дозе 150 мг 3 раза в сутки после еды. Положительный результат лечения был отмечен в обеих группах. Интенсивность болевого синдрома, которую оценивали с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), в контрольной группе снизилась с 7,2±1,2 до 4,3±1,0 ($p<0,01$), в основной группе – с 7,3±1,8 до 3,4±1,2 ($p<0,01$). Однако средняя длительность временной нетрудоспособности в контрольной группе (17,7±3,3 дня) достоверно превышала таковую в основной (10,3±1,0 дня; $p<0,05$) (рис. 2). Авторы сделали вывод о том, что комбинированная терапия НПВП и толперизоном дает более быстрый терапевтический эффект у пациентов с БНЧС, обусловленной мышечно-тоническим синдромом, и позволяет им быстрее вернуться к повседневной активности.

В отличие от других миорелаксантов, толперизон (Мидокалм) не обладает седативным эффектом, не вызывает мышечную слабость и не оказывает гипотензивное действие. Переносимость препарата в низкой (150 мг/сут) и высокой (450 мг/сут в три приема) дозах в течение 8 дней у добровольцев не отличалась [32], что позволяет рекомендовать наиболее эффективную дозировку 450 мг/сут для амбулаторной клинической практики.

Комбинированная терапия НПВП и миорелаксантом широко используется неврологами, ревматологами, терапевтами и врачами общей практики у пациентов с острой БНЧС и миофасциальным болевым синдромом различной локализации. Применение ацеклофенака (Аэртала), эффективного НПВП с незначительным воздействием на ЖКТ, в сочетании с толперизоном (Мидокалмом) представляется оптимальным для более быстрого, безопасного и эффективного купирования болевого синдрома.

Конфликт интересов: нет.

1. Давыдов О.С. Распространенность болевых синдромов и их влияние на качество жизни в мире и России по данным исследования глобального бремени болезней за период с 1990 по 2013 гг. Российский журнал боли 2015;40(3-4):11-9 [Davydov OS. The prevalence of pain syndromes and their impact on quality of life in the world and Russia according to the data of the Global Burden of Disease Study in the period 1990 to 2013. Rossiyskiy Zhurnal Boli 2015;40(3–4):11–8 (In Russ.)].
2. Vos T, Flaxman A, 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(9859):2163-96.
3. Buchbinder R, Blyth FM, March LM, et al. Placing the global burden of low back pain in context. Best Pract Res Clin Rheumatol 2013;27(5):575-89
4. Wolsko PM, Eisenberg DM, Davis RB, et al. Patterns and perceptions of care for treatment of back and neck pain: results of a national survey. Spine (Phila Pa 1976) 2003;28(3):292-8.
5. Loney PL, Stratford PW. The prevalence of low back pain in adults: a methodological review of the literature. Phys Ther 1999;79(4):384-96.
6. van Tulder M, Koes B, Bombardier C. Low back pain. Best Pract Res Clin Rheumatol 2002;16(5):761-75.
7. Hart LG, Deyo RA, Cherkin DC. Physician office visits for low back pain. Frequency, clinical evaluation, and treatment patterns from a U.S. national survey. Spine (Phila Pa 1976) 1995;20(1):11-9.
8. Поясничная боль. Предложения по ведению больных. ВОЗ 1999;115.
9. Дубинина Т.В., Эрдес Ш.Ф. Причины поздней диагностики анкилозирующего спондилита в клинической практике. Научно-практическая ревматология 2010;48(2):43-8 [Dubinina TV, Erdes SF. Reasons for late diagnosis of ankylosing spondylitis in clinical practice. Rheumatology Science and Practice 2010;48(2):43-8 (In Russ.)].
10. Van Tulder MW, Becker A, Bekkering T, et al. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. Eur Spine J 2006;15(Suppl. 2):S169-91.
11. Chou R, Qaseem A, Snow V, et al. Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. Ann Intern Med 2007;147:478-91.
12. Chou R, Atlas SJ, Stanos SP, et al. Nonsurgical interventional therapies for low back pain: a review of the evidence for an American Pain Society clinical practice guideline. Spine (Phila Pa 1976) 2009;34:1078-93.
13. Deyo RA, Mirza SK, Turner JA, Martin BI. Overtreating chronic back pain: Time to back off? J Am Board Fam Med 2009;22:62-8
14. Livneh H. Psychosocial adaptation to heart diseases: the role of coping strategies. J Rehabil 1999;65(3):24-33.
15. Field BJ, Swarm RA. Chronic pain (Advances in psychotherapy - evidence-based practice). Hogrefe, 2008,
16. Bogduk N, McGuirk B. Medical management of acute at chronic low back pain. Amsterdam: Elsevier; 2002, 94.
17. Bogduk N. Why I pursue discogenic pain? In: Bogduk N (editor). Practice Guidelines for Spinal Diagnostic and Treatment Procedures. Intervetional Spine 2005,15-27.
18. Burton AK, Balague F, Cardon G, et al, for the COST B13 Working Group on European Guidelines for Prevention in Low Back Pain. How to prevent low back pain? Best Pract Res Clin Rheumatol 2005;19:541-55.
19. Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, et al. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. Circulation 2006;113(25):2906-13.
20. Каратеев А.Е. Оценка популяционной безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов в рамках общеевропейской программы SOS: фокус на ацеклофенак. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2020;12(2):109–13 [Karateev AE. Evaluation of the population safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the framework of the Pan-European SOS program: focus on aceclofenac. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics 2020;12(2):109-13 (In Russ.)].
21. Cooper C, Chapurlat R, Al-Daghri N, et al. Safety of oral non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis: what does the literature say? Drugs Aging 2019;36(Suppl 1):15-24.
22. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: A systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS Project). Drug Saf 2012;35(12):1127-46.
23. Dooley M, Spencer C, Dunn C. Aceclofenac: a reappraisal of its use in the management of pain and rheumatic disease. Drugs 2001;61(9):1351-78.
24. Patel PB, Patel TK. Efficacy and safety of aceclofenac in osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Rheumatol 2017;4(1):11-8.
25. Лила А.М. Применение Аэртала (ацеклофенака) в клинической практике. РМЖ 2009;17(4):291-4 [Lila AM. The use of Aertal (aceclofenac) in clinical practice. RMZh 2009;17(4):291-4 (In Russ.)].
26. Иголкина Е.В., Чичасова Н.В., Имаметдинова Г.Р. Ацеклофенак в лечении патологии опорнодвигательного аппарата. Современная ревматология 2017;11(3):99-105 [Igolkina EV, Chichasova NV, Imametdinova GR. Aceclofenac in the treatment of diseases of the locomotor apparatus. Modern Rheumatology Journal 2017;11(3):99-105 (In Russ.)].
27. Yscla A. Aceclofenac and paracetamol in episiotomal pain. Drugs Exp Clin Res 1988;14(7):491-4.
28. Насонова В.А. Ацеклофенак (Аэртал) в ревматологической практике. Тер архив 2005;77(5):87-90 [Nasonova VA. Aceclophenac (Aertal) in rheumatology practice. Terapevticheskij arkhiv 2005;77(5):87-90 (In Russ.)].
29. Гилман А.Г. Миорелаксанты. В кн. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. Книга 1. Практика, 2006.
30. Кукушкин М.Л., Брылев Л.В., Ласков В.Б. и др. Результаты рандомизированного двойного слепого параллельного исследования эффективности и безопасности применения толперизона у пациентов с острой неспецифической болью в нижней части спины. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(11):69-78 [Kukushkin ML, Brylev LV, Laskov VB, et al. Results of a randomized, double-blind, parallel study of the efficacy and safety

of tolperisone in patients with acute nonspecific lower back pain. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova 2017;117(11):69-78 (In Russ.)].
31. Гурак С.В., Парфенов В.А., Борисов К.Н. Мидокалм в комплексной терапии острой поясничной боли. Боль 2006;3:27–30 [Gurak SV, Parfenov VA, Borisov KN. Midocalm for the treatment of acute low back pain. Pain 2006;3:27-30 (In Russ.)].
32. Dulin J, Kovacs L, Ramm S, et al. Evaluation of sedative effects of single and repeated doses of 50 mg and 150 mg tolperisone hydrochloride. Results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Pharmacopsychiat 1998;31:137-42.

Advantages of combination treatment with non-steroid antiinflammatory drug and myorelaxant for low back pain

E.S. Filatova

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Pain is an important physiological mechanism that protects human body from the various adverse factors. Differential diagnosis of pain is essential for the choice of adequate treatment. The main objective of low back pain therapy is the rapid relief of pain and restoration of normal daily activity. Combination treatment with a muscle relaxant and NSAID provides more rapid analgesic effect in patients with low back pain and allows them to return to active lifestyle.

Key words. *Low back pain, muscle relaxant, combination anti-pain therapy, tolperison, aceclofenac.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: E.S. Filatova. V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. Kashirskoye sh., 34A, Moscow 115522, Russia. es-filatova@mail.ru

To cite: Filatova ES. Advantages of combination treatment with non-steroid antiinflammatory drug and musl relaxant for low back pain. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(1):75-79 (In Russ.). DOI 10.32756/ 0869-5490-2021-1-75-79.

Цистиноз: патогенез, клинические проявления и лечение

Н.В. Чеботарева[1], А.Н. Цыгин[2], Н.М. Буланов[1], Е.А. Тао[1], С.В. Рощупкина[1], Е.Ю. Андреева[1], О.Н. Науменко[1], В.В. Мальцева[2], С.В. Моисеев[1]

[1]Клиника им. Е.М. Тареева, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, [2]НМИЦ здоровья детей, Москва

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

Для цитирования: Чеботарева Н.В., Цыгин А.Н., Буланов Н.М. и др. Цистиноз: патогенез, клинические проявления и лечение. Клин фармакол тер 2021;30(1):80-88. [Chebotareva N, Tsygin A, Bulanov N, et al. Cystinosis: pathogenesis, clinical features and treatment. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(1):80-88 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2021-1-80-88.

Цистиноз — это редкое наследственное заболевание, передающееся по аутосомно-рецессивному типу и характеризующееся накоплением цистина в лизосомах клеток различных органов и тканей. Нефропатический цистиноз проявляется синдромом Фанкони, развивающимся в раннем детском возрасте, и в конечном итоге приводит к развитию терминальной хронической почечной недостаточности. В подростковом и старшем возрасте у пациентов с цистинозом развиваются различные внепочечные проявления, в том числе поражение поджелудочной, щитовидной и половых желез, увеличение печени и селезенки и др. Методом выбора почечной заместительной терапии у детей и подростков с цистинозом является трансплантация почки. Сразу после установления диагноза цистиноза всем больным необходимо назначать терапию цистеамином, который уменьшает отложения цистина в лизосомах, и задерживает развитие или прогрессирование хронической почечной недостаточности и внепочечных проявлений цистиноза. В статье на примере двух наблюдений обсуждаются клинические проявления и лечение нефропатического цистиноза.

Ключевые слова. *Цистиноз, терминальная уремия, цистеамин.*

С.В. Моисеев. Цистиноз — это редкое аутосомно-рецессивное заболевание, которое является одной из основных причин развития синдрома Фанкони у детей. Цистиноз был описан в 1903 г. швейцарским биохимиком Emil Abderhalden, хотя первого ребенка с этим заболеванием наблюдал другой швейцарец Eduard Kaufmann [1]. Пациент умер в возрасте 21 месяца, а на вскрытии в различных органах были обнаружены массивные отложения аминокислоты цистина. Несколько позднее голландский патологоанатом George Lignac более подробно описал проявления цистиноза [2]. Причиной этого наследственного заболевания являются мутации гена *CTNS*, кодирующего белок цистинозин, который переносит аминокислоту цистин через мембрану лизосом. Нарушение функции транспортного белка приводит к накоплению и кристаллизации цистина в лизосомах клеток, прежде всего почек, которые поражаются уже на первом году жизни, а также глаз, щитовидной и поджелудочной желез, половых органов, мышц и центральной нервной системы [3]. В 2010 г. в США цистинозом страдали 1,4% детей, получавших лечение диализом, и 2,1% детей, перенесших трансплантацию почки [4]. Цистиноз относится к орфанным заболеваниям. В Австралии и странах Европы, в том числе Франции, Германии, Дании и Швеции, его распространенность среди живых новорожденных варьировалась от 1:192000 до 1:115000, хотя она была в несколько раз выше в некоторых популяциях, например, в Бретани (Франция) и Квебеке (Канада) [4-9].

Выделяют три формы цистиноза: (1) нефропатическая инфантильная, (2) нефропатическая ювенильная (поздняя, подростковая), (3) ненефропатическая форма взрослых (доброкачественный ненефропатический цистиноз, цистиноз с поражением глаз). Инфантильная нефропатическая форма цистиноза характеризуется тяжелым течением и приводит к развитию терминальной хронической почечной недостаточности в детском возрасте. При ювенильной форме тяжелое поражение почек отмечается позд-

нее (в подростковом возрасте), а при форме взрослых вообще отсутствует. Увеличение выживаемости детей с цистинозом в первую очередь стало результатом почечной заместительной терапии (диализ и трансплантация почки), однако сегодня возможна и патогенетическая терапия цистеамином, который обеспечивает выведение цистина из лизосом и позволяет замедлить прогрессирование патологического процесса, особенно если лечение было начато до развития необратимого поражения внутренних органов.

В.В. Мальцева. К настоящему времени описаны около 120 мутаций гена *CTNS*, расположенного на хромосоме *17p13.2*. В странах Европы и Северной Америки чаще всего встречается делеция 57257 нуклеотидов, которая наблюдается более чем у половины пациентов с цистинозом [10,11]. Данная мутация была выявлена у 14 (42,4%) из 33 российских детей с инфантильным цистинозом [12]. Реже встречались миссенс мутации *c.518A>G* и *c.1015 G>A*, которые наблюдались, соответственно, у 6 (18,2%) детей из пяти неродственных семей и 5 (15,2%) пациентов из трех семей. Первая мутация отмечалась в основном в чеченской этнической группе, а вторая – в карачаевской. Более чем у половины детей были выявлены гомозиготные мутации гена *CTNS*, которые характерны для популяций с высоким процентом близкородственных браков. Семь патогенных мутаций гена *CTNS* не были описаны ранее [13]. Фенотип цистиноза в значительной степени зависит от типа мутаций гена *CTNS*. Делеции и другие мутации, сопровождающиеся полным отсутствием функционального белка, вызывают развитие инфантильного цистиноза, в то время как ювенильная и взрослые формы заболевания ассоциированы с более “легкими” мутациями, в частности, миссенс [14]. В российской выборке концентрации цистина в лейкоцитах у пациентов с гомозиготными стоп-кодонами (делеция 57 тыс нуклеотидов, нонсенс мутации *c.283G>T*, *c.433C>T* и *c.785G>A*) были значительно выше, чем у детей с гомозиготными миссенс мутациями (*c.518A>G, c.627C>A* и *c.1015G>A*) [12].

С.В. Моисеев. Каковы клинические проявления цистиноза? Когда следует подозревать это заболевание у ребенка/подростка или взрослого?

Н.В. Чеботарева. В зависимости от возраста, когда появляются симптомы цистиноза, и тяжести поражения почек выделяют три клинических варианта заболевания [3,15]. Чаще всего (95% больных) встречается инфантильный нефропатический цистиноз, который характеризуется развитием синдрома Фанкони уже на первом году жизни. Этот синдром, описанный в начале 30-х гг. Fanconi в Швейцарии, de Toni в Италии и Debré во Франции, встречается как у детей, так и взрослых и развивается в результате дисфункции проксимальных почечных канальцев, которая приводит к увеличению экскреции с мочой аминокислот, глюкозы, фосфора, бикарбоната, натрия, калия, кальция, мочевой кислоты и карнитина. Все перечисленные вещества в норме реабсорбируются в этом сегменте нефрона. Реже выявляется дисфункция дистальных канальцев – гипокалиемия в сочетании с гипохлоремическим метаболическим алкалозом и повышенной активностью ренина в плазме, которые могут имитировать синдром Бартера. У детей основными причинами синдрома Фанкона являются наследственные метаболические заболевания, прежде всего цистиноз [16]. Аминоацидурия и глюкозурия не сопровождаются клиническим симптомами, в частности, снижением массы тела, хотя наличие глюкозы в моче при отсутствии гипергликемии является важным диагностическим признаком. Типичные лабораторные отклонения при синдроме Фанкони включают в себя также гипокалиемию, метаболический ацидоз, гипофосфатемию, гипоурикемию и реже гипонатриемию, а клинические проявления – жажду, полидипсию и полиурию, эпизоды дегидратации, задержку роста, мышечную слабость и рахит. Из-за ограниченного количества мочевых маркеров синдрома Фанкони диагноз цистиноза может быть пропущен в течение первых месяцев жизни. Причинами гипофосфатемического рахита, резистентного к лечению витамином D, у детей и остеомаляции у взрослых с цистинозом являются фосфатурия, потеря витамин D связывающего белка с мочой и нарушение конверсии витамина D на фоне снижения активности α_1-гидроксилазы в проксимальных почечных канальцах. Протеинурия обычно минимальная и характеризуется потерей с мочой низкомолекулярных белков. Развернутые проявления синдрома Фанкони при цистинозе обычно наблюдаются уже в возрасте 6-12 мес. Позднее отмечается постепенное снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), которое приводит к формированию терминальной стадии хронической болезни почек в возрасте 7-10 лет. В международном ретроспективном исследовании, которое проводилось у 205 больных цистинозом в 80-х гг. прошлого столетия, т.е. до разработки патогенетической терапии, медиана возраста пациентов на момент “почечной смерти” (смерти от уремии или инициации почечной заместительной терапии) составила 9,2 года [17]. При этом возраст всех больных с терминальной уремией превышал 5 лет. Таким образом, цистиноз необходимо исключать во всех случаях хронической почечной недостаточности у детей и подростков. Непосредственной причиной канальцевой дисфункции при цистинозе считают отложение цистина в клетках почечных канальцев, хотя патогенез ее может быть более сложным [18]. Так, в опытах на *knock-out* мышах, не экспрессирующих ген *CTNS*, изменения клеток проксимальных почечных канальцев определялись до кристаллизации цистина [19,20]. Интересно, что кристаллы цистина главным образом откладываются в интерстициальных клетках почек, редко в подоцитах, но не в тубулярных клетках. Некоторые наблюдения свидетельствуют против кристаллизации цистина как основного фактора прогрессирования тубулярной атрофии, так как формирование деформации по типу “шеи лебедя” не сопровождается отложением кристаллов в проксимальном тубулярном эпителии. Кроме того, кристаллы цистина продолжают накапливаться в интерстиции

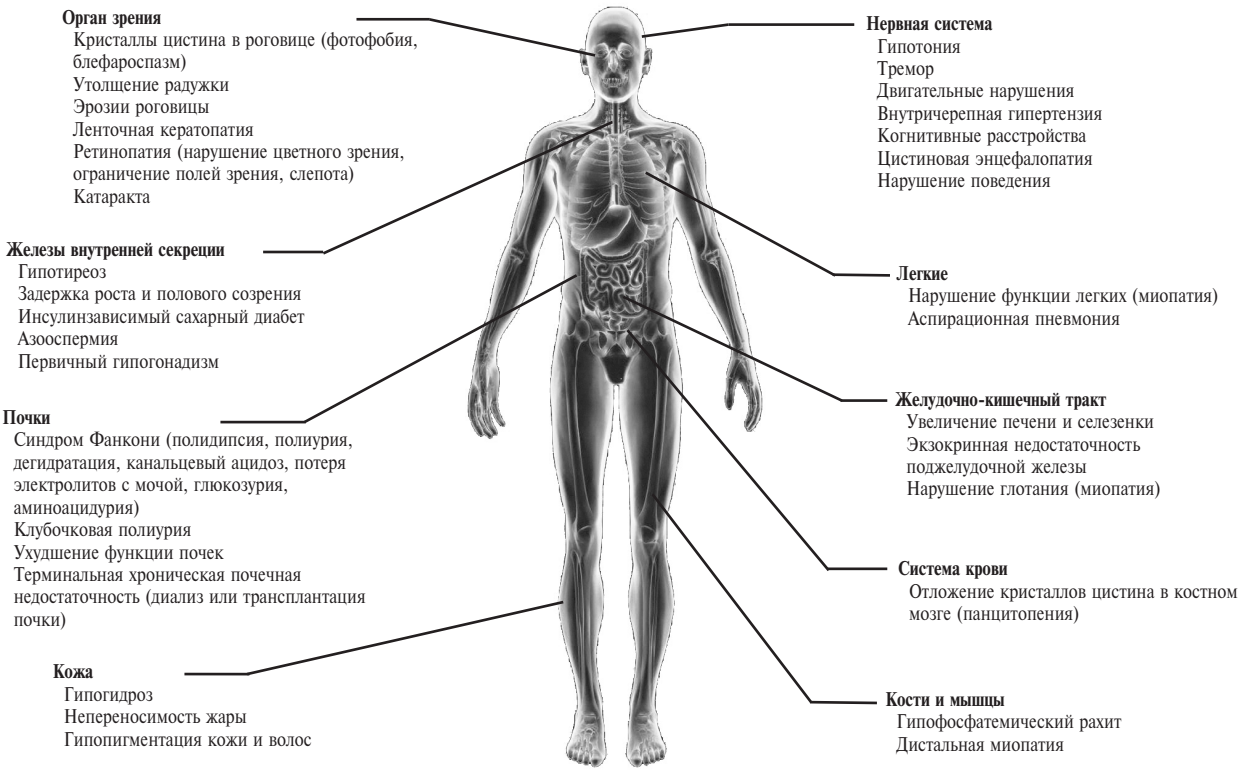


Рис. 1. Почечные и внепочечные проявления цистиноза

аллотрансплантатов, при этом синдром Фанкони никогда не развивается. Не выявлено достоверной связи между накоплением цистина в интерстиции и прогрессированием интерстициального фиброза. Напротив, фиброз интерстиция и гломерулосклероз развиваются в участках без отложения кристаллов цистина [21].

Полагают, что избыток цистина, попадающего в цитоплазму тубулярных клеток проксимальных канальцев, влияет на метаболизм этих клеток, влечет за собой снижение митохондриального АТФ, глутатиона и усиление оксидантного стресса. Нарушение внутриклеточного метаболизма тубулярного эпителия вызывает массивный апоптоз тубулярных клеток.

Значительно реже инфантильного нефропатического цистиноза встречаются ювенильная и взрослая формы заболевания (5% случаев) [22]. При ювенильном цистинозе поражение почек менее тяжелое, чем при инфантильном варианте, а существенная задержка роста отсутствует. Функция почек ухудшается медленнее, а терминальная уремия развивается в старшем возрасте (от 12 до 28 лет). Основные проявления ювенильной формы цистиноза – протеинурия и нефротический синдром в сочетании с парциальными канальцевыми нарушениями, например глюкозурией, в то время как полный синдром Фанкони развивается редко. Поражение глаз и развитие терминальной почечной недостаточности наступает позже. При цистинозе взрослых почки и другие внутренние органы не поражаются, а единственным симптомом является фотофобия, связанная с отложением кристаллов цистина в роговице [23].

Н.М. Буланов. Цистиноз – это системное заболевание, которое поражает не только почки, но и другие органы и ткани, особенно если пациент не получает патогенетическую терапию [24]. Накопление цистина в лизосомах любых клеток начинается в детском возрасте, однако системные проявления отмечаются позднее нефропатии (рис. 1). Первое внепочечное проявление цистиноза – отложение кристаллов цистина в роговице, которое сопровождается развитием фотофобии и блефароспазма в подростковом или молодом возрасте [25]. К возрасту 16 мес кристаллы цистина определяются в роговице в виде игольчатых опалесцирующих помутнений при осмотре с помощью щелевой лампы у всех пациентов с цистинозом. Цистин может откладываться и в других отделах глазного яблока, в том числе сетчатке, что приводит к слепоте у 10-15% больных [26]. Прогрессирующее накопление и образование кристаллов цистина в фолликулярных клетках щитовидной железы вызывают их атрофию и фиброз и развитие первичного гипотиреоза на втором десятилетии жизни у 50-70% больных цистинозом. Поражение поджелудочной железы при этом заболевании сопровождается нарушением ее экзокринной и эндокринной функции. К возрасту 18 лет у половины пациентов с цистинозом наблюдается постепенное снижение секреции инсулина с развитием сахарного диабета [27]. Примерно у трети

ТАБЛИЦА 1. Частота внепочечных проявлений у 100 взрослых больных нефропатическим цистинозом [29]

Проявления	n/N (%)
Гипотиреоз	92/100 (92)
Гипогонадизм (у мужчин)	39/53 (75)
Нарушение функции легких	53/77 (69)
Нарушение глотания	58/97 (60)
Миопатия	50/100 (50)
Ретинопатия	32/100 (32)
Инсулинзависимый сахарный диабет	33/100 (33)

больных инфантильным цистинозом отмечается увеличение печени и/или селезенки, хотя функция печени обычно не изменяется. У мальчиков часто развивается первичный гипогонадизм, однако у женщин репродуктивная функция, как правило, сохраняется [28]. Поражение потовых желез приводит к сниженному потоотделению и непереносимости жары. У детей с инфантильным цистинозом, доживших до старшего возраста благодаря почечной заместительной терапии, обычно наблюдаются последствия хронической почечной недостаточности или осложнения длительной иммуносупрессивной терапии после трансплантации почки. Поражение центральной нервной системы является поздним осложнением цистиноза, развивающимся в течение третьего десятилетия жизни. Различают два основных проявления цистиновой энцефалопатии – преобладание мозжечковых и пирамидных нарушений и поражение головного мозга с эпизодами, сходными с острым нарушением мозгового кровообращения. Интеллект у больных цистинозом сохранен, но может наблюдаться изменение нейрокогнитивных функций, таких как зрительная память, внимание, планирование и скорость движений. У детей поражение нервной системы может проявляться синдромом дефицита внимания и трудностями в обучении. Наиболее частыми находками при компьютерной томографии являются атрофия коры головного мозга и кальциноз базальных ганглиев. К поздним жизнеугрожающим осложнениям цистиноза относится вакуольная миопатия, возникающая в результате накопления цистина в мышечных волокнах. Пациенты страдают от прогрессирующей атрофии мышц и снижения мышечной силы. Отмечается атрофия мышц кистей (тенара, гипотенара, межкостных мышц) с характерным положением кисти в виде “когтя”. Наблюдаются симптомы оро-моторной дисфункции, такие как дисфагия, нарушение речи, сиплый голос, отсутствие рвотного рефлекса. Особенно опасно поражение дыхательных мышц с развитием рестриктивной дыхательной недостаточности. В табл. 1 приведена частота различных внепочечных проявлений цистиноза у 100 больных в возрасте от 18 до 45 лет, большинство из которых перенесли трансплантацию почки (92%) [29]. В этом исследовании умерли 33 больных в возрасте в среднем 28,5 лет. Причины смерти включали в себя сепсис (у 9), уремию (у 5), пневмонию (у 4), портальную гипертензию (у 3) и др.

С.В. Моисеев. В нашей стране самый большой опыт обследования и лечения пациентов с цистинозом накоплен в нефрологическом отделении НМИЦ здоровья детей. Сколько таких больных сегодня наблюдается в отделении? Как проявлялось заболевание?

А.Н. Цыгин. За период с 2008 по 2020 год диагноз нефропатического цистиноза был установлен у 34 детей, в том числе 20 мальчиков (58,8%) и 14 девочек (41,2%). Эти пациенты проживают в 21 субъекте и 7 федеральных округах Российской Федерации. Минимальный возраст на момент постановки диагноза составил 8 мес, максимальный – 13 лет (медиана 2,2 [1,9; 6,4] года). Наследственный анамнез был отягощен в 6 (17,6%) семьях. У всех детей была выявлена задержка физического развития. На первом году жизни частыми клиническими симптомами были полидипсия (38%), полиурия (38%), глюкозурия (38%), гипокалиемия (29%) и гипофосфатемия (14%). К возрасту 2 лет формирование рахитических изменений нижних конечностей отмечено у 14 (41%) детей. При осмотре с помощью щелевой лампы отложения кристаллов цистина в роговице выявлены в 28 (82%) случаев. Возраст достижения ХБП 3 стадии у 22 (32,4%) пациентов соответствовал 5,2±3,0 годам. В среднем возраст достижения ХБП 5 стадии составил 8,0±2,0 лет. 18 детей (52,9%) достигли терминальной стадии почечной недостаточности. Из них у 12 (35,3%) пациентов выполнена трансплантация почки. У всех сохраняется хорошая функция трансплантата. За период наблюдения умерли 3 (8,8%) детей в возрасте от 6 до 10 лет.

С.В. Рощупкина. Естественное течение инфантильного цистиноза иллюстрирует следующее клиническое наблюдение. Пациентка Л., 34 лет, была госпитализирована в клинику им. Е.М. Тареева в 2019 г. С раннего детского возраста отмечалась задержка роста, а при обследовании выявлен синдром Фанкони – фосфатурия, кальцийурия, глюкозурия, проксимальный канальцевый метаболический ацидоз, гипофосфатемический рахит с гипокальциемией. В возрасте 5 лет отмечено нарушение функции почек, а в 9 лет была начата заместительная почечная терапия в связи с развитием терминальной почечной недостаточности. В 14 лет проведена аллогенная трансплантация почки. С этого же времени отмечает светобоязнь и постепенное снижение зрения. В 24 года при осмотре офтальмологом с помощью щелевой лампы обнаружены отложения кристаллов цистина в роговице. На основании характерного поражения почек и роговицы установлен диагноз цистиноза. Рекомендована патогенетическая терапия цистеамином внутрь и в виде глазных капель. Однако лечение пациентка не получала еще в течение 10 лет после диагностики заболевания. В возрасте 32 лет выявлены гипотиреоз и сахарный диабет с гликемией натощак до 15,6 ммоль/л и повышением содержания гликированного гемоглобина до 8,8%. Начата заместительная терапия L-тироксином и инсулином. Кроме того, отмечено увеличение печени и селезенки. На протяжении всего времени наблюдения сохранялась стабильная, умеренно сниженная функция почечного трансплантата (сывороточное содержание креатинина

160 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации в пробе Реберга – 41 мл/мин).

В возрасте 33 лет пациентка перенесла острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST. При коронарографии выявлено многоуровневое атеросклеротическое поражение коронарных артерий, в связи с чем проведена чрескожная транслюминальная баллонная ангиопластика со стентированием огибающей артерии. При магнитно-резонансной томографии головного мозга обнаружен кальциноз церебральных артерий.

В возрасте 34 лет при обследовании в клинике отмечались резкое отставание в физическом развитии (рост – 132 см, масса тела – 37 кг), тяжелое поражение органа зрения (помутнение роговицы и полная слепота), декомпенсированный сахарный диабет, гепатоспленомегалия и тромбоцитопения. Диагноз: инфантильный цистиноз с поражением почек (синдром Фанкони, аллогенная трансплантация почки), органа зрения (трофические язвы, кальцинаты роговицы, атрофия зрительного нерва, слепота), поджелудочной железы (инсулинзависимый сахарный диабет), щитовидной железы (гипотиреоз), центральной нервной системы (атеросклероз, кальциноз церебральных артерий), инфаркт миокарда передней стенки левого желудочка без подъема сегмента ST, атеросклероз коронарных артерий, баллонная ангиопластика со стентированием огибающей артерии. Начата терапия цистеамином в дозе 50 мг/кг/сут с удовлетворительной переносимостью.

А.Н. Цыгин. В представленном наблюдении у пациентки с раннего детского возраста определялись задержка роста и проявления синдрома Фанкони, в том числе гипофосфатемический рахит, а в возрасте 9 лет была начата почечная заместительная терапия. Цистиноз может быть выявлен по крайней мере у каждого пятого ребенка с синдромом Фанкони и примерно у каждого двадцатого ребенка с терминальной уремией, нуждающегося в почечной заместительной терапии. Однако этот диагноз не обсуждался даже после появления еще одного характерного симптома цистиноза – светобоязни, связанной с накоплением кристаллов цистина в роговице. Цистиноз был диагностирован только в возрасте 24 лет, т.е. спустя более 20 лет после появления первых симптомов заболевания, когда при осмотре с помощью щелевой лампы были выявлены отложения цистина в роговице. Как указано выше, у всех больных инфантильным цистинозом кристаллы цистина определяются в роговице уже к возрасту 1,5 лет. К сожалению, пациентка на протяжении 10 лет после установления диагноза не получала патогенетическую терапию цистеамином в связи с отсутствием препарата в Российской Федерации. На этом фоне отмечалось прогрессирование заболевания с развитием слепоты, инсулинзависимого сахарного диабета, гипотиреоза, увеличения печени и селезенки. Сходные данные приводят и другие авторы. D. Theodoropoulos и соавт. проанализировали течение цистиноза у 36 взрослых пациентов с инфантильным цистинозом (максимальный возраст 36 лет) [30]. Все больные перенесли трансплантацию почки в возрасте от 5 до 19 лет. Только 11 из них получали адекватную терапию цистеамином. Семь (19%) из 36 больных умерли. У большинства пациентов наблюдались тяжелые проявления цистиноза, в том числе слепота (14%), гипотиреоз, требующий заместительной терапии L-тироксином (85%), и инсулинзависимый сахарный диабет (14%). При этом результаты трансплантации почки у больных цистинозом считают очень хорошими. C. Cohen и соавт. сопоставили отдаленные исходы трансплантации почки у 30 взрослых пациентов с цистинозом и 93 больных контрольной группы, подобранных по возрасту и ряду других показателей [31]. В основной группе трансплантация была выполнена в возрасте от 7 до 36,5 лет (медиана – 20,4 года). К этому времени у всех больных имелись отложения цистина в роговице, у 3 – сахарный диабет, у 7 – гипотиреоз. Выживаемость трансплантата у больных цистинозом была выше, чем в контрольной группе (p=0,013), а многофакторный анализ подтвердил, что наличие этого заболевания ассоциируется со снижением риска отторжения трансплантата (отношение рисков 0,11; 95% доверительный интервал 0,02-0,61). Частота посттрансплантационного сахарного диабета в основной группе была выше, чем в контрольной (13,0% и 5,0%), однако различия не достигли статистической значимости. Высокую выживаемость трансплантата демонстрирует и наше наблюдение 34-летней пациентки с цистинозом, перенесшей трансплантацию почки около 20 лет назад. Следует подчеркнуть, что синдром Фанкони в трансплантате никогда не рецидивирует [15]. Соответственно, трансплантацию почки считают методом выбора почечной заместительной терапии у детей с цистинозом. Синдром Фанкони иногда сохраняется после начала диализа или трансплантации почки, что в редких случаях требует удаления нативных почек вследствие чрезмерных потерь жидкости и электролитов [32].

С.В. Моисеев. Как объяснить развитие острого коронарного синдрома у молодой женщины? Поражаются ли коронарные артерии при цистинозе?

Н.В. Чеботарева. Несмотря на молодой возраст, пациентка в течение около 30 лет страдает хронической болезнью почек, которая ассоциируется с увеличением риска сердечно-сосудистых исходов у пациентов не только старшего, но и молодого возраста. В крупном американском исследовании были проанализированы частота госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистая смертность более чем у 33000 молодых пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, начавших почечную заместительную терапию (гемодиализ, перитонеальный диализ или трансплантация почки) в возрасте 1-11, 12-21 и 21-29 лет [33]. Во всей выборке доля сердечно-сосудистых причин в структуре общей смертности составила 37,7% и была выше всего в группе пациентов в возрасте 21-29 лет (39,1%). Риск сердечно-сосудистой смерти увеличивался с возрастом и у молодых людей

был достоверно выше, чем у подростков и детей. Кроме того, факторами, ассоциировавшимися с повышенным риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, были женский пол и низкий индекс массы тела, а также различные сопутствующие заболевания, в частности сахарный диабет, в то время как трансплантация почки ассоциировалась с улучшением сердечно-сосудистых исходов по сравнению с лечением диализом. Таким образом, развитие острого коронарного синдрома у молодой женщины с цистинозом не было неожиданным, учитывая большую длительность почечной заместительной терапии, наличие умеренной дисфункции почечного трансплантата и дополнительных факторов риска, таких как низкий индекс массы тела и сахарный диабет.

В.В. Мальцева. У взрослых пациентов с цистинозом нередко определяется кальциноз артерий. В крупном исследовании у 100 больных в возрасте от 18 до 45 лет частота его составила 31%, а кальцинаты в ткани головного мозга определялись в 22% случаев [29]. M. Ueda и соавт. выявили кальциноз сосудов с помощью компьютерной томографии после трансплантации почки у 32% из 41 пациента с цистинозом [34]. У большнства больных кальцинаты локализовались в коронарных артериях. Одному пациенту было выполнено аортокоронарное шунтирование трех артерий в возрасте 25 лет. Паценты с кальцинозом артерий были старше и чаще страдали сахарным диабетом. Частота кальциноза увеличивалась, если пациенты длительно не получали цистеамин. При этом длительность лечения диализом не отличалась между группами больных, у которых определялись и не определялись отложения кальция в стенках артерий. Эти данные могут указывать на роль цистина в развитии кальциноза артерий при цистинозе. Дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых исходов у пациентов с цистинозом может быть также гиперхолестеринемия, которая нередко встречается при этом заболевании [35].

С.В. Моисеев. В представленном наблюдении диагноз цистиноза был установлен на основании клинической картины и результатов офтальмологического исследования. Достаточно ли этих данных?

Н.М. Буланов. У нашей пациентки диагноз цистиноза, конечно, не вызывает сомнения, учитывая наличие типичных клинических проявлений, включая тяжелое поражение почек, развившееся в детском возрасте, низкий рост, изменения со стороны органа зрения (в частности светобоязнь), инсулинзависимый сахарный диабет и гипотиреоз. Наличие кристаллов цистина в роговице подтверждает этот диагноз, так как отложения цистина не обнаруживаются при других заболеваниях, сопровождающихся синдромом Фанкони, в том числе тирозинемии, галактоземии, гепаторенальном гликогенозе, болезни Дента, синдроме Лове и т.д. [15]. У детей и подростков осмотр роговицы с помощью щелевой лампы является доступным скрининговым методом диагностики, хотя исследование должно проводиться опытным офтальмологом. Необходимо также учитывать, что отсутствие кристаллов цистина в роговице у младенцев в возрасте до 1,5 лет не исключает диагноз цистиноза. Основными методами диагностики цистиноза являются определение цистина в лейкоцитах крови с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии или жидкостной хроматографии/тандемной масс-спектрометрии и молекулярно-генетическое исследование, позволяющее выявить мутации гена *CTNS* [12]. Оба метода диагностики внедрены в клиническую практику в лаборатории генетики и клеточной биологии НМИЦ здоровья детей (зав. лабораторией – доктор мед. наук К.В. Савостьянов). При наличии в семье одного ребенка с цистинозом при каждой следующей беременности рекомендуется пренатальная диагностика болезни с помощью измерения уровня свободного цистина в культуре амниоцитов или клетках ворсин хориона или генетического исследования. Отложения цистина могут быть выявлены и в биоптатах тканей, например, почки, однако сегодня биопсию не считают необходимым исследованием для подтверждения диагноза цистиноза. Возможность эффективной патогенетической терапии оправдывает проведение скрининга цистиноза у новорожденных. В Германии в 2019-2019 гг. был проведен скрининг у 257734 новорожденных на основании анализа трех мутаций гена *CTNS*, которые чаще всего встречаются у немцев (75% случаев цистиноза) [36]. Цистиноз был диагностирован у одного ребенка, которому был назначен цистеамин на 18-й день после рождения. Через 16 мес признаки синдрома Фанкони у ребенка отсутствовали.

Е.Ю. Андреева. Приводим еще одно наблюдение цистиноза у 23-летнего мужчины. В возрасте 1 года развился синдром Фанкони, проявлявшийся проксимальным канальцевым гиперхлоремическим метаболическим ацидозом, бикарбонатурией, калийурией, гипокалиемией, кальциурией, фосфатурией. В 7 лет в связи с появлением светобоязни пациент был осмотрен офтальмологом. С помощью щелевой лампы выявлены характерные отложения кристаллов цистина в роговице. Отложения цистина были обнаружены также в интерстиции почки при гистологическом исследовании нефробиоптата. При молекулярно-генетическом исследовании в лаборатории генетики и клеточной биологии НМИЦ здоровья детей выявлена мутация гена *CTNS*, подтверждавшая диагноз цистиноза. Патогенетическая терапия не проводилась. В 12 лет в связи с развитием терминальной почечной недостаточности выполнена аллогенная трансплантация почки от матери. Непосредственно после трансплантации начата патогенетическая терапия цистеамином (Цистагон 50 мг/кг/сут) внутрь и в виде глазных капель (Цистадропс 1 мл/сут) с хорошей переносимостью. Наблюдался в отделении нефрологии НМИЦ здоровья детей. В 16 лет диагностирован сахарный диабет – уровень гликемии натощак составлял 8,8 ммоль/л (HbA_{1c} – 7,7%). Впервые обследован в клинике им. Е.М. Тареева в возрасте 23 лет. Рост 165 см, масса тела 72 кг. Функция щитовидной железы и острота зрения не снижены. Сохраняется

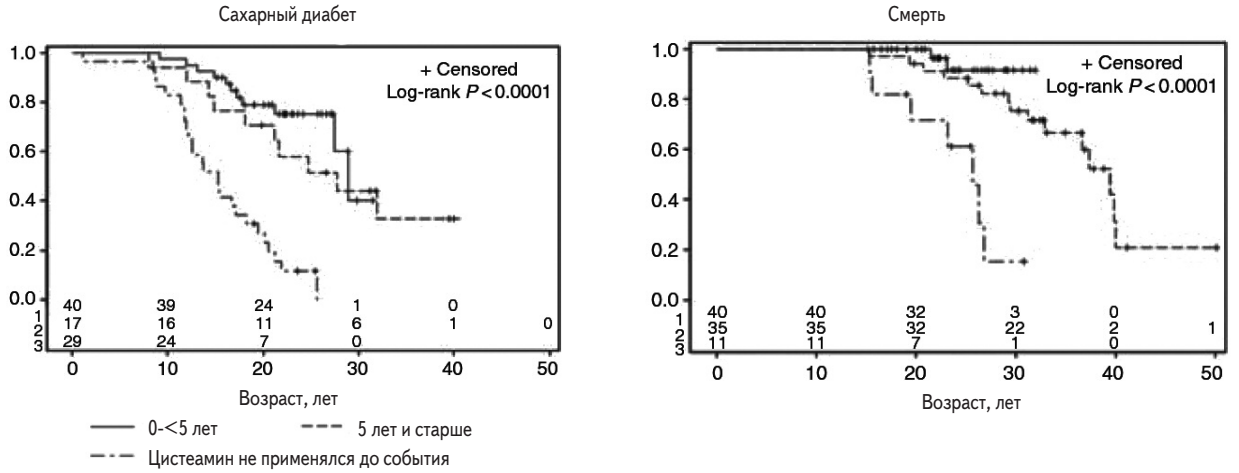


Рис. 2. Кривые Каплана-Мейера (сахарный диабет и смерть) для пациентов, начавших терапию цистеамином в возрасте до 5 лет или 5 лет и старше) или не получавших этот препарат

хорошая функция трансплантата (сывороточный уровень креатинина – 124 мкмоль/л, СКФ в пробе Реберга – 75 мл/мин). Пациент продолжает терапию цистеамином. Диагноз: инфантильный цистиноз с поражением почек (синдром Фанкони, аллогенная трансплантация почки от матери), органа зрения (кератопатия, отложение кристаллов в роговице) и поджелудочной железы (сахарный диабет).

О.Н. Науменко. Как и первый случай, представленное наблюдение иллюстрирует типичные ранние проявления инфантильного цистиноза – синдром Фанкони, развившийся в возрасте 1 года, и светобоязнь, появившаяся в возрасте 7 лет. Диагноз был подтвержден результатами осмотра с помощью щелевой лампы, биопсии почки и молекулярно-генетического исследования. Концентрацию цистина в лейкоцитах не измеряли, так как этот метод в нашей стране начали использовать позднее. Функция почечного трансплантата у пациента остается хорошей на протяжении более 10 лет. Через 4 года после трансплантации почки развился сахарный диабет, однако другие внепочечные проявления цистиноза отсутствуют (нормальный рост, не определяются кристаллы цистина в роговице, не снижена функция щитовидной железы), что, несомненно, отражает эффективность длительной терапии цистеамином. Нельзя также исключить вклад иммуносупрессивной терапии глюкокортикостероидами и такролимусом в развитие сахарного диабета.

Н.В. Чеботарева. Ранняя диагностика цистиноза имеет очень важное значение, так как патогенетическая терапия цистеамином улучшает рост у детей и задерживает развитие терминальной хронической болезни почек и большинства внепочечных проявлений заболевания. Цистеамин проникает в лизосомы, расщепляет цистин на две молекулы и соединяется с одной из них с помощью дисульфидного мостика. Цистеин и цистеинциастеаминовый комплекс не нуждаются в цистозине для выхода из лизосом, так как они транспортируются белком PQLC2. Лечение цистеамином, которое следует начинать сразу после установления диагноза цистиноза, не только предупреждает дальнейшее накопление цистина, но и вызывает выведение его из лизосом клеток. Цистеамин производится в виде битартрата для приема внутрь под коммерческим названием Цистагон, а также в виде капель (0,55% раствор цистеамина гидрохлорида). Капли применяют для растворения кристаллов цистина в роговице, так как пероральная терапия цистеамином не оказывает на них влияние. Эффективность местной терапии каплями цистеамина подтверждена при мета-анализе 7 исследований, в том числе двойных слепых, плацебо-контролируемых [37]. H. Liang и соавт. проанализировали отдаленные результаты лечения глазными каплями цистеамина (в среднем 3,3 раза в день) в течение до 45 мес у 130 больных цистинозом [38]. Применение препарата позволяло поддерживать нормальную остроту зрения и вызывало уменьшение количества кристаллов цистина в роговице. Светобоязнь уменьшалась в течение 3 мес. Нежелательные реакции включали в себя преходящее раздражение, покалывание и туман перед глазами. В отдельных случаях развивались кератит и язвы роговицы, однако они могли быть связаны с основным заболеванием.

Пероральная терапия цистемином не влияет на течение синдрома Фанкони, однако позволяет задержать развитие терминальной хронической почечной недостаточности на 6-10 лет [3]. Кроме того, она предупреждает или тормозит развитие внепочечных проявлений цистиноза. В когортном исследовании у больных, продолжавших терапию цистеамином более 20 лет, частота сахарного диабета и миопатии снизилась с 28% до 0% и с 60% до 0%, соответственно, а у больных, получавших препарат в течение более 8 лет, частота гипотиреоза снизилась с 87% до 56% [29]. Длительность терапии цистеамином в этом исследовании у 33 умерших пациентов составила 2,1±0,7 года, а у 67 выживших больных

– 9,6±0,9 года. Brodin-Sartorius и соавт. изучали эффективность цистеамина в ретроспективном исследовании у 86 взрослых больных (средний возраст 26,7 лет) [39]. 75 из них получали препарат в течение в среднем 17,4 лет. Терапия цистеамином, начатая в возрасте до 5 лет, значительно задерживала развитие терминальной хронической болезни почек, а также гипотиреоза, сахарного диабета и нейромышечных нарушений. У пациентов, начавших лечение после 5 лет, сроки развития сахарного диабета и гипотиреоза, значительно увеличились по сравнению с таковыми у нелеченных пациентов (рис. 2). Кроме того, терапия цистеамином привела к увеличению продолжительности жизни больных цистинозом. Полученные данные свидетельствуют о том, что пероральную терапию цистеамином лучше начинать в раннем детском возрасте, однако она обоснована и в более поздние сроки после установления диагноза, в том числе у взрослых пациентов, у которых лечение по крайней мере позволяет избежать дальнейшего ухудшения состояния. Для контроля эффективности терапии цистеамином целесообразно определять концентрацию цистина в лейкоцитах, которая не должна превышать 1 нмоль 1/2 цистина на мг белка [40].

Е.А. Тао. Все больные цистинозом нуждаются в симптоматической терапии, которая включает в себя восполнение потерь электролитов и жидкости при синдроме Фанкони, применение витамина D при рахите, рекомбинантного гормона роста при задержке роста, тестостерона при гипогонадизме, гормонов щитовидной железы при гипотиреозе, инсулина при сахарном диабете и т.п. [41,42]. Ведение детей с синдромом Фанкони может представлять большие трудности, учитывая значительную потерю электролитов на фоне выраженной полиурии и частой рвоты. В 1982 г. G. Haycock и соавт. описали 3 детей с цистинозом, у которых индометацин уменьшал полиурию и клинические симптомы [43]. Позднее уменьшение полиурии (на 30-70%) и увеличение прибавки массы тела при лечении индометацином было отмечено и другими авторами [42]. Индометацин ингибирует синтез простагландинов в паренхиме почек, которые увеличивают почечный кровоток, подавляют реабсорбцию хлорида натрия и снижают экспрессию аквапорина 2. Таким образом, индометацин усиливает реабсорцию соли в петле Генле и собирательных канальцах. У здоровых людей препарат не оказывает существенного влияния на СКФ, однако он может вызвать ее снижение у пациентов с нарушенной перфузией почек, так как увеличение продукции простагландинов является компенсаторным механизмом, направленным на поддержание функции почек. Кроме того, индометацин может оказывать токсическое действие на интерстиций почек. В целом индометацин считают относительно безопасным у детей с почечным синдромом Фанкони, однако препарат следует отменить в случае развития дегидратации, артериальной гипотонии или ухудшения функции почек [42]. Ингибиторы АПФ и блокаторы ангиотензиновых рецепторов широко используются для замедления темпа снижения СКФ у пациентов с заболеваниями почек, особенно сопровождающимися протеинурией. Высказано предположение о том, что они могут быть использованы и у детей с нефропатическим цистинозом [44]. Однако эффективность блокаторов ренин-ангиотензиновой системы у таких больных не доказана. Более того, они могут ухудшить перфузию почек, которая обычно снижена у больных с синдромом Фанкони. В связи с этим применять подобные препараты у пациентов с цистинозом следует с осторожностью.

С.В. Моисеев. Важное значение для своевременной диагностики цистиноза, как и любых других редких заболеваний, имеет настороженность врачей, прежде всего педиатров нефрологов. Как показывают наши наблюдения, этот диагноз устанавливают поздно несмотря на наличие типичных проявлений заболевания. Цистиноз следует исключать у всех детей с синдромом Фанкони, а также у больных с терминальной уремией, развивающейся в детском или подростковом возрасте. Подтвердить наличие цистиноза относительно несложно. В качестве скринингового метода диагностики можно использовать осмотр роговицы с помощью щелевой лампы. Высокочувствительными и специфичными диагностическими методами являются измерение концентрации цистина в лейкоцитах и молекулярно-генетическое исследование. Всем больным цистинозом показана пожизненная терапия цистеамином для профилактики развития или прогрессирования инвалидизирующих проявлений заболевания.

Конфликт интересов: нет.

1. Abderhalden E. Familiare cystindiathese. Z Physiol Chem. 1903;38:557–61
2. Lignac GOE. Uber storung des cystinstoffwechsels bei kindern. Deutsch Arch Klin Med 1924;145:139–50.
3. Elmonem MA, Veys KR, Soliman NA, et al. Cystinosis: a review. Orphanet J Rare Dis 2016;11:47.
4. North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies. NAPRTCS Annual Reports. NAPRTCS Online [online]. 2011. https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/annlrept.html.
5. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. JAMA 1999;281:249–54.
6. Cochat P, Cordier B, Lacote C, Said M-H. Cystinosis: epidemiology in France. In: Broyer M, editor. Cystinosis. Paris: Elsevier; 1999, 28–35.
7. Manz F, Gretz N. Cystinosis in the Federal Republic of Germany. J Inherit Metab Dis 1985;8:2–4.
8. Ebbesen F, Mygind KI, Holck F. Infantile nephropathic cystinosis in Denmark. Danish Med Bull 1976;23:216–22.
9. Hult M, Darin N, von Döbeln U, Månsson JE. Epidemiology of lysosomal storage diseases in Sweden. Acta Paediatr 2014;103:1258–63.
10. Levtchenko E, van den Heuvel L, Emma F, Antignac C. Clinical utility gene card for: cystinosis. Eur J Hum Genet 2014;22(5):e1-3
11. Shotelersuk V, Larson D, Anikster Y, et al. CTNS mutations in an American-based population of cystinosis patients. Am J Hum Genet 1998;63:1352–62.
12. Савостьянов К.В., Мазанова Н.Н., Пушков А.А., и др. Хромато-масс-спектрометрическая и молекулярно-генетическая диагностика цистиноза у российских детей. Педиатрия 2018;97(5):71-8 [Savostyanov KV, Mazanova NN, Pushkov AA, et al. Chromatography-mass spectometry and molecular genetic diagnosis of cystinosis in Russian children. Pediatriya 2018;97(5):71-8 (In Russ.)].
13. Savostyanov K, Pushkov A, Zhurkova N, et al. Selective screening for nephropathic cystinosis among high-risk contingents of the children population in Russia. Mol Gen Metab 2020;129(2):S144.
14. Attard M, Jean G, Forestier L, et al. Severity of phenotype in cystinosis varies with mutations in the CTNS gene: predicted effect on the model of cystinosin. Hum Mol Genet 1999;8:2507–14.
15. Цыгин А.Н., Каган М.Ю., Картамышева Н.Н. и др. Нефропатический цистиноз. Недооцененная проблема детской нефрологии. Клиническая нефрология 2011;4:20-3 [Tsygin AN, Kagan Myu, Kartamysheva NN, et al. Nephropathic cystinosis. An underestimated problem in pediatric nephrology. Clinical Nephrology 2011;4:20-3 (In Russ.)].
16. Foreman J. Fanconi Syndrome. Pediatr Clin N Am 2019;66:159–167
17. Gretz N, Manz F, Augustin R, et al. Survival time in cystinosis. A collaborative study. Proc Eur Dial Transplant Assoc 1983;19:582-9.
18. Cherqui S, Courtoy PJ. The renal Fanconi syndrome in cystinosis: pathogenic

insights and therapeutic perspectives. Nat Rev Nephrol 2017;13(2):115–31.
19. Cherqui S, Sevin C, Hamard G, et al. Intralysosomal cystine accumulation in mice lacking cystinosin, the protein defective in cystinosis. Mol Cell Biol 2002; 22:7622–32.
20. Nevo N, Chol M, Bailleux A, et al. Renal phenotype of the cystinosis mouse model is dependent upon genetic background. Nephrol Dial Transplant 2010;25:1059–66.
21. Mahoney CP, Striker GE. Early development of the renal lesions in infantile cystinosis. Pediatr Nephrol 2000;15:50–6.
22. Servais A, Morinière V, Grünfeld JP, et al. Late-onset nephropathic cystinosis: clinical presentation, outcome, and genotyping. Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3:27–35.
23. Anikster Y, Lucero C, Guo J, et al. Ocular non-nephropathic cystinosis: clinical, biochemical, and molecular correlations. Pediatr Res. 2000;47:17–23.
24. Kasimer RN, Langman CB. Adult complications of nephropathic cystinosis: a systematic review. Pediatr Nephrol. 2020 Feb 3. Epub ahead of print.
25. Kaiser-Kupfer MI, Caruso RC, Minkler DS, Gahl WA. Long-term ocular manifestations in nephropathic cystinosis. Arch Ophtalmol. 1986;104:706–11.
26. Gahl WA, Kuehl EM, Iwata F, et al. Corneal crystals in nephropathic cystinosis: natural history and treatment with cysteamine eye drops. Mol Genet Metab 2000;71:100–20.
27. Filler G, Amendt P, von Bredow MA, et al. Slowly deteriorating insulin secretion and C-peptide production characterizes diabetes mellitus in infantile cystinosis. Eur J Pediatr 1998;157:738–42.
28. Blakey H, Proudfoot-Jones J, Knox E, Lipkin G. Pregnancy in women with cystinosis. Clin Kidney J 2019;12(6):855-8.
29. Gahl WA, Balog JZ, Kleta R. Nephropathic cystinosis in adults: natural history and effects of oral cysteamine therapy. Ann Intern Med 2007;147(4):242-50.
30. Theodoropoulos DS, Krasnewich D, Kaiser-Kupfer MI, Gahl WA. Classic nephropathic cystinosis as an adult disease. JAMA 1993;270(18):2200-4.
31. Cohen C, Charbit M, Chadefaux-Vekemans B, et al. Excellent long-term outcome of renal transplantation in cystinosis patients. Orphanet J Rare Dis 2015;10:90.
32. Wilmer MJ, Schoeber JP, van den Heuvel L, et al. Cystinosis: practical tools for diagnosis and treatment. Pediatr Nephrol 2011;26:205–15.
33. Modi ZJ, Lu Y, Ji N, et al. Risk of cardiovascular disease and mortality in young adults with end-stage renal disease: An analysis of the US Renal Data System. JAMA Cardiol 2019;4(4):353-62.
34. Ueda M, O'Brien K, Rosing DR, et al. Coronary artery and other vascular calcifications in patients with cystinosis after kidney transplantation. Clin J Am Soc Nephrol 2006;1:555–62.
35. Nesterova G, Gahl W. Nephropathic cystinosis: late complications of a multisystemic disease. Pediatr Nephrol 2008;23:863–78.
36. Hohenfellner K, Bergmann C, Fleige T, et al. Molecular based newborn screening in Germany: Follow-up for cystinosis. Mol Genet Metab Rep. 2019;21:100514.
37. Kaur S, Sarma P, Kaur H, et al. Efficacy and safety of topical cysteamine in corneal cystinosis: a systematic review and meta-analysis. Am J Ophthalmol 2020;S0002-9394(20)30418-9.
38. Liang H, Labbé A, Baudouin C, Plisson C, Giordano V. Long-term follow-up of cystinosis patients treated with 0.55% cysteamine hydrochloride. Br J Ophthalmol 2020;bjophthalmol-2020-316450.
39. Brodin-Sartorius A, Tête MJ, Niaudet P, et al. Cysteamine therapy delays the progression of nephropathic cystinosis in late adolescents and adults. Kidney Int 2012;81(2):179-89.
40. Gahl WA, Schneider JA, Schulman JD, et al. Predicted reciprocal serum creatinine at age 10 years as a measure of renal function in children with nephropathic cystinosis treated with oral cysteamine. Pediatr Nephrol 1990;4:129–35.
41. Langman CB, Barshop BA, Deschênes G, et al. Controversies and research agenda in nephropathic cystinosis: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int 2016;89(6): 1192-203.
42. Emma F, Nesterova G, Langman C, et al. Nephropathic cystinosis: an international consensus document. Nephrol Dial Transplant. 2014;29 Suppl 4(Suppl 4):iv87-iv94.
43. Haycock GB, Al-Dahhan J, Mak RH, Chantler C. Effect of indomethacin on clinical progress and renal function in cystinosis. Arch Dis Child 1982;57:934–9.
44. Levtchenko E, Blom H, Wilmer M et al. ACE inhibitor enalapril diminishes albuminuria in patients with cystinosis. Clin Nephrol 2003;60:386–9.

Cystinosis: pathogenesis, clinical features and treatment

N.V. Chebotareva[1], A.N. Tsygin[2], N.M. Bulanov[1], E.A. Tao[1], S.V. Roshupkina[1], E.Yu. Andreeva[1], O.N. Naumenko[1], V.V. Maltseva,[2], S.V. Moiseev[1]

[1]Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, [2]Scientific Medical Center of Children Health, Moscow, Russia

Cystinosis is a rare autosomal recessive disease characterized by lysosomal cystine accumulation throughout the body. Nephropathic cystinosis usually manifests in infancy with Fanconi syndrome and results in end-stage renal disease (ESRD) in the later childhood. Adolescents and young adults with cystinosis present with various extrarenal manifestations involving pancreas, thyroid, gonads, liver, spleen, etc. In case of renal failure, renal transplantation is the treatment of choice. Treatment with cysteamine that depletes lysosomal cystine in cells and tissues and delays the progression to ESRD should be started as soon as possible, and needs to be continued life-long. The authors present two patients with cystinosis and review its clinical signs and symptoms and treatment.

Key words. *Cystinosis, ESRD, cysteamine.*

Conflict of interest: none declared.

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

To cite: Chebotareva N, Tsygin A, Bulanov N, et al. Cystinosis: pathogenesis, clinical features and treatment. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(1):80-88 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2021-1-80-88.