ISSN 0869 5490

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ

2022.1

РЕВМАТОЛОГИЯ

Болезнь Стилла взрослых: диагностика и лечение

Тофацитиниб в лечении анкилозирующего спондилита

Лечение скелетно-мышечных болей в период пандемии COVID-19

Гигантоклеточный артериит с ревматической полимиалгией

Хондроитин сульфат при остеоартрите коленных суставов

Оценка активности ревматоидного артрита

Центральная нервная система при болезни Фабри

Фармакокинетика лекарственных средств при ожирении

Регистрация сообщений о нежелательных лекарственных реакциях при лечении COVID-19

НЕФРОЛОГИЯ

Синдром Фанкони у взрослых и детей

Нефротоксичность анти-VEGF препаратов

Влияние хирургической коррекции массы тела на альбуминурию и нефринурию при ожирении

КАРДИОЛОГИЯ

Низкая приверженность к лечению пациентов с впервые выявленной артериальной гипертонией

ФармаПресс

ЗАМЕТЬ! ЗАПОДОЗРИ!
ИСКЛЮЧИ!
ЭТО МОЖЕТ БЫТЬ **БОЛЕЗНЬ ФАБРИ**

Несмотря на то, что болезнь **Фабри – редкое заболевание,** она часто встречается среди родственников пациентов[2].

ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ НА СЛЕДУЮЩИЕ НАСТОРАЖИВАЮЩИЕ ПРИЗНАКИ:

ПОЧКИ:[5]
- Микроальбуминурия, протеинурия
- Увеличенная экскреция GL-3 с мочой
- Изменение тубулярной реабсорбции, секреции и экскреции
- Поражение почек, которое может привести к ХПН и необходимости проведения диализа

СЕРДЦЕ:[3, 5]
- Гипертрофия миокарда левого желудочка, аритмия
- Сердечная недостаточность
- Инфаркт миокарда
- Пороки сердца (митральная недостаточность)

КОЖА:[2]
- Ангиокератомы: скопление темно-красных пятен, которые не бледнеют при надавливании, располагаются в основном на ягодицах, в области паха, пупка и верхней части бедер
- Пониженное потоотделение / отсутствие потоотделения

НЕРВНАЯ СИСТЕМА:[1, 4]
- Акропарестезии, характеризующиеся онемением, покалыванием, жгучей болью и дискомфортом в ладонях и подошвах стоп
- «Кризы Фабри» – острые приступы, мучительная боль, которая обычно начинается в конечностях и иррадиирует к центру, могут длиться от нескольких минут до нескольких недель
- Непереносимость жары, холода и физических нагрузок
- Снижение слуха и шум в ушах
- Ранние инсульты, гемиплегия, гемианестезия
- Транзиторные ишемические атаки

ГЛАЗА:[2, 6]
- Помутнение роговицы в виде завитка, которое не ослабляет зрение
- Повреждение сосудов конъюнктивы и сетчатки

ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЙ ТРАКТ:[2, 6]
- Метеоризм и боли, возникающие после приема пищи, спазмы, тошнота и диарея
- Другие признаки желудочно-кишечных расстройств

Узнайте больше на DOCSFERA.RU

ПРИ ПОДОЗРЕНИИ НА БОЛЕЗНЬ ФАБРИ КРАЙНЕ ВАЖНО ПРОВЕСТИ ДИАГНОСТИКУ. ДЛЯ ЭТОГО ВЫ МОЖЕТЕ НАПРАВИТЬ ПАЦИЕНТА К ВРАЧУ-ГЕНЕТИКУ ИЛИ ПОЗВОНИТЬ НА ГОРЯЧУЮ ЛИНИЮ ДЛЯ УТОЧНЕНИЯ ЛАБОРАТОРИЙ, ПРОВОДЯЩИХ БЕСПЛАТНУЮ ДИАГНОСТИКУ 8 (800) 100-24-94

Санофи Джензайм, представительство АО «Санофи Авентис Груп»
125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22. Телефон 8 (495) 721-14-00

SANOFI GENZYME

MAT-RU-2001729-1.0-09/20

ДАННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ТОЛЬКО ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

1. Arning K., Naleschinski D., Maag R. et al. FabryScan: a screening tool for early detection of Fabry disease. J Neurol (2012) 259:2393–2400. 2. Robert J. Desnick, Roscoe Brady, John Barranger et al. Fabry Disease, an Under-Recognized Multisystemic Disorder: Expert Recommendations for Diagnosis, Management, and Enzyme Replacement Therapy. Ann Intern Med. 2003; 138:338-346. 3. Patel MR, Cecchi F, Cizmarik M, et al. Cardiovascular events in patients with Fabry disease natural history data from the Fabry registry. J Am Coll Cardiol. 2011; 57(9):1093-1099. 4. Sims K, Politei J, Banikazemi M, et al. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry Registry. Stroke. 2009; 40(3):788-794. 5. 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):2102-2111. 6.Mehta A, West ML, Pintos-Morell G et al.Therapeutic goals in the treatment of Fabry disease.Genet Med. 2010 Nov;12(11):713-20

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ

2022, том 31, 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, НМИЦ эндокринологии, Москва*

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

А.Я. ИВЛЕВА *профессор, Москва*

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

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

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*

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

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

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

7 **Болезни Стилла взрослых: перспективы диагностики и лечения**

Е.Л. Насонов

ЛЕКЦИЯ

17 **Тофацитиниб в лечении анкилозирующего спондилита**

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

24 **Лечение скелетно-мышечных болей в период пандемии COVID-19**

В.А. Головачева, В.А. Парфенов

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

32 **Поражение центральной нервной системы при болезни Фабри**

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

39 **Способ отпимизации оценки степени активности ревматоидного артрита**

Ю.В. Муравьев, С.И. Глухова, В.В. Лебедева

43 **Эффективность и безопасность терапии парентеральной и топической формами хондроитина сульфата (Мукосат) у пациентов с остеоартритом коленных суставов**

Т.Е. Котельникова, Л.К. Пешехонова, Д.В. Пешехонов, М.А. Ремизова

50 **Низкая приверженность к лечению пациентов с впервые выявленной артериальной гипертонией в амбулаторных условиях**

С.С. Сименюра, А.В. Легошина, Ж.М. Сизова

АЭРТАЛ®
ацеклофенак

БЕЗОПАСНОСТЬ ИМЕЕТ ЗНАЧЕНИЕ!*

ТАБЛЕТКИ

КРЕМ

ПОРОШОК ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ СУСПЕНЗИИ

Оригинальный ацеклофенак[1] с широкой линейкой форм выпуска[2]

Выбор врачей №1 по эффективности, безопасности и возможности длительного применения[3]

Высокая приверженность пациентов к терапии[4]

ПОБЕДИТЕЛЬ 2019 RUSSIAN PHARMA AWARDS

Russian Pharma Awards** №1 №1

1. По данным государственного реестра лекарственных средств РФ grls.rosminzdrav.ru. // 2. Инструкции по медицинскому применению препарата Аэртал таблетки №: П N013504/01, Аэртал порошок для приготовления суспензии №: ЛП-001886, Аэртал крем №: ЛП-001289. // 3. По итогам Russian Pharma Awards 2019 в номинации «Препарат выбора среди НПВП по эффективности, безопасности и возможности длительного применения». // 4. Lemmel E., Leeb B., Bast J.; et al. Patient and physician satisfaction with aceclofenac: results of the European Observational Cohort Study. Current Med. Res. And Op. 2002; Vol. 18 (3): 146-53. // *Безопасность медикаментозной терапии.

**По итогам Russian Pharma Awards 2015 в номинации «Препарат выбора среди НПВС по эффективности применения и ЖКТ-безопасности».

Полная информация о препарате – в инструкции по медицинскому применению. Материал для специалистов здравоохранения.

ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА» г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д.8.
Тел.: +7 (495) 987-18-80 e-mail: GRFarma@g-richter.ru
Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) г. Москва
г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д.8.
Тел.: +7 (495) 987-15-55 e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

ГЕДЕОН РИХТЕР

Здоровье — наша миссия

Doc.ID: KEDP/DAC8Y4

56 **Факторы, уменьшающие нефротоксичность анти-VEGF противоопухолевых препаратов**

Н.В. Чеботарева, К.С. Гречухина, Л.Г. Жукова, Т.Н. Краснова

62 **Влияние хирургической коррекции массы тела на альбуминурию и нефринурию у больных с морбидным ожирением**

С.С. Гуссаова, И.Н. Бобкова, Ю.И. Яшков, Е. В. Ставровская, Н.С. Бордан, Д.К. Бекузаров, В.В. Евдошенко, В.В. Феденко, А.И. Малыхина

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

69 **Синдром Фанкони у взрослых и детей**

Н.В. Чеботарева, А.Н. Цыгин, Н.М. Буланов, Е.А. Тао, В.В. Ломакин, В.В. Мальцева, С.В. Моисеев

75 **Гигантоклеточный артериит в сочетании с ревматической полимиалгией: клинические проявления, диагностика и лечение**

Е.Е. Филатова, Е.В. Чачило, Н.М. Буланов, О.О. Бородин, А.Д. Мешков, И.О. Смитиенко, П.И. Новиков, С.В. Моисеев

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

83 **Изменения фармакокинетики лекарственных средств у пациентов с ожирением**

А.П. Переверзев, О.Д. Остроумова

ФАРМАКОНАДЗОР

91 **Регистрация сообщений о нежелательных лекарственных реакциях при лечении COVID-19 в Российской Федерации и США**

Г.И. Сыраева, А.С. Колбин, Т.А. Сергеева, С.А. Мишинова

www.clinpharm-journal.ru

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ

2022, 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 860 руб.

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

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

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

МУКОСАТ®

25 БОЛЕЕ ЛЕТ
заботы о здоровье суставов и позвоночника

КОМПЛЕКСНОЕ РЕШЕНИЕ
для пациентов с остеоартритом и остеохондрозом

Мукосат® (раствор для внутримышечного и внутрисуставного введения). Инструкция по медицинского применению лекарственного препарата Р N000570/01
Мукосат® (мазь для наружного применения). Инструкция по медицинского применению лекарственного препарата Р N002310/013.
Мукосат® капсулы. Биологически активная добавка к пище. Свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.88.803.Е.001059.03.18 от 15.03.2018 г.
Мукосат® шипучие таблетки. Биологически активная добавка к пище. Свидетельство о государственной регистрации № АМ.01.48.01.003.R.000138.06.20 от 05.06.2020 г.

ДИАМЕД-ФАРМА

Организация, уполномоченная принимать претензии от потребителей:
ООО “ДИАМЕД-фарма”, РФ, 141069, Московская обл., г. Королев, ул. Советская (Первомайский мкр.), д. 31
Тел: +7 (499) 707 11 52
E-mail: kp@diamed-farma.com
Web: www.diamed-farma.com

www.mukosat.ru
Горячая линия: 8 (800) 200 17 74

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

CLINICAL PHARMACOLOGY AND THERAPY

2022, VOL. 31, ISSUE 1

ACTUAL PROBLEM

7 **Adult-onset Still's disease: perspectives on diagnosis and treatment**

E.L. Nasonov

LECTURES

17 **Tofacitinib in the treatment of ankylosing spondylitis**

P. Novikov, E. Shchegoleva, S. Moiseev

24 **Treatment of musculoskeletal pain during COVID-19 pandemics**

V.A. Golovacheva, V.A. Parfenov

ORIGINAL ARTICLES

32 **Central nervous system involvement in Fabry disease**

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

39 **A method for optimizing the assessment of the activity of rheumatoid arthritis**

Yu.V. Muravyov, S.I. Glukhova, V.V. Lebedeva

43 **Efficacy and safety of parenteral and topical chondroitin sulfate (Mucosat) in patients with knee osteoartrhitis**

T.E. Kotelnikova, L.K. Peshekhonova, D.V. Peshekhonov, M.A. Remizova

50 **Low adherence to treatment in out-patients with newly diagnosed arterial hypertension**

S.S. Simenyura, A.V. Legoshina, Zh.M. Sizova

56 **Factors decreasing nephrotoxicity of anti-VEGF antitumor drugs**

N. Chebotareva, K. Grechukhina, L. Zhukova, T. Krasnova

62 **The effect of surgical weight correction on albuminuria and nephrinuria in patients with morbid obesity**

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

CLINICAL CASE DISCUSSION

69 **Fanconi syndrome in adults and children**

N. Chebotareva, A. Tsygin, N. Bulanov, E. Tao, V. Lomakin, V. Maltseva, S. Moiseev

75 **Giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatica: clinical manifestations, diagnosis and treatment**

E. Filatova, E. Chachilo, N. Bulanov, O. Borodin, A. Meshkov, I. Smitienko, P. Novikov, S. Moiseev

LITERATURE REVIEW

83 **Changes in the drugs pharmacokinetics in obese patients**

A.P. Pereverzev, O.D. Ostroumova

PHARMACOVIGILANCE

91 **Reporting of drug adverse reactions during treatment of COVID-19 in the Russian Federation and the United States**

G.I. Sirayeva, A.S. Kolbin, T.A. Sergeeva, S.A. Mishinova

e-mail: avt420034@yahoo.com

www.clinpharm-journal.ru

ЯКВИНУС®

БЫСТРЫЙ И УСТОЙЧИВЫЙ ЭФФЕКТ[1-8]

МАЛАЯ МОЛЕКУЛА БОЛЬШИЕ ИЗМЕНЕНИЯ[1]

- Первый пероральный ингибитор янус-киназ, одобренный для терапии Ревматоидного и Псориатического артрита, Анкилозирующего спондилита и полиартикулярного Ювенильного Идиопатического Артрита[1]
- Быстрое и эффективное облегчение симптомов заболевания у пациентов с РА, ПсА, АС и пЮИА[2-8]
- Изученный профиль безопасности и переносимости для пациентов с РА, ПсА, АС и пЮИА[2-14]

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ЯКВИНУС®

Международное непатентованное наименование: Тофацитиниб. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** 1 таблетка содержит: *действующее вещество:* тофацитиниба 5/10 мг. **Фармакотерапевтическая группа:** селективные иммунодепрессанты. **Код АТХ:** L04AA29. **Фармакологические свойства.** Тофацитиниб представляет собой мощный, селективный ингибитор семейства янус-киназ, обладающий высокой селективностью в отношении прочих киназ генома человека. По результатам исследования киназ тофацитиниб ингибирует янус-киназы 1, 2, 3 и в меньшей степени – тирозин-киназу-2. В тех клетках, где янус-киназы передают сигнал парами, тофацитиниб предпочтительно ингибирует передачу сигнала гетеродимерных рецепторов, связанных с янус-киназой-3 и/или янус-киназой-1, обладая функциональной селективностью в отношении рецепторов, которые передают сигналы через пары янус-киназы-2. Ингибирование янус-киназы-1 и янус-киназы-3 под действием тофацитиниба блокирует передачу сигнала посредством общих рецепторов, содержащих гамма-цепи, в отношении нескольких цитокинов, включая ИЛ-2, -4,-7,-9, -15 и -21. Эти цитокины выполняют интегрирующую роль в процессах активации лимфоцитов, их пролиферации, функционирования и торможения передачи сигнала, что приводит к модулированию разнообразных аспектов иммунного ответа. **Показания к применению.** *Ревматоидный артрит.* Яквинус показан для лечения взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным ревматоидным артритом с неадекватным ответом на один или несколько базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). *Псориатический артрит.* Яквинус показан для лечения взрослых пациентов с активным псориатическим артритом с неадекватным ответом на один или несколько БПВП. *Анкилозирующий спондилоартрит.* Яквинус показан для лечения взрослых пациентов с активным анкилозирующим спондилоартритом (АС) с неадекватным ответом на традиционную терапию. *Бляшечный псориаз.* Яквинус показан для лечения взрослых с хроническим бляшечным псориазом умеренной или тяжелой степени выраженности, когда показана системная терапия или фототерапия. *Язвенный колит.* Яквинус показан для индукционной и поддерживающей терапии взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным язвенным колитом (ЯК) с недостаточным ответом, потерей ответа или непереносимостью кортикостероидов, азатиоприна (АЗТ), 6-меркаптопурина (6-МП) или ингибиторов фактора некроза опухолей (ФНО). *Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит.* Яквинус показан для лечения активного полиартикулярного ювенильного идиопатического артрита (пЮИА) у пациентов в возрасте 2 лет и старше. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к тофацитинибу или к любому другому компоненту препарата; тяжелое нарушение функции печени; инфицирование вирусами гепатита В и/или С (наличие серологических маркеров HBV и HCV инфекций); клиренс креатинина менее 40 мл/мин; одновременное применение живых вакцин; следует избегать одновременного применения препарата Яквинус с такими препаратами, как ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО), антагонисты интерлейкинов (ИЛ-1R, ИЛ-6R), моноклональные анти-CD20 антитела, антагонисты ИЛ-17, антагонисты ИЛ-12/ИЛ-23, антиинтегрины, селективные ко-стимулирующие модуляторы, а также мощные иммунодепрессанты, такие как азатиоприн, циклоспорин и такролимус, поскольку такая комбинация увеличивает вероятность выраженной иммуносупрессии и риск развития инфекции; активные инфекции, включая локальные; беременность; период грудного вскармливания; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не исследовались), за исключением пациентов с полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом, **Тофацитиниб 10 мг два раза в сутки противопоказан пациентам,** у которых есть одно или несколько из следующих состояний: Использование комбинированных гормональных контрацептивов или заместительной гормональной терапии; Сердечная недостаточность; Венозная тромбоэмболия в анамнезе, а именно тромбоэмболия глубоких вен или легочная эмболия; Наследственное нарушение свертываемости крови; Злокачественное новообразование; Пациенты, подвергающиеся значительным хирургическим вмешательствам. **С осторожностью:** при повышенном риске перфорации органов желудочно-кишечного тракта (например, у пациентов с дивертикулитом в анамнезе); у лиц пожилого возраста и пациентов с сахарным диабетом в связи с высоким риском развития инфекционных заболеваний. **Способ применения и дозы:** внутрь вне зависимости от приема пищи. *Анкилозирующий спондилоартрит:* Рекомендованная доза составляет 5 мг два раза в день. *Ревматоидный артрит.* Яквинус можно применять в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими небиологическими БПВП. Рекомендованная доза составляет 5 мг два раза в день. У некоторых пациентов может потребоваться увеличение дозы до 10 мг два раза в день, в зависимости от клинического ответа на терапию. *Псориатический артрит.* Рекомендуемая доза препарата Яквинус составляет 5 мг два раза в сутки в комбинации со стандартными синтетическими БМАРП (ссБМАРП). *Бляшечный псориаз.* Рекомендованная доза препарата Яквинус для лечения бляшечного псориаза умеренной или тяжелой степени составляет 10 мг два раза в сутки. *Язвенный колит.* Рекомендуемая доза препарата Яквинус для лечения взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным язвенным колитом составляет 10 мг перорально два раза в сутки для индукционной терапии в течение не менее 8 недель, затем 5 мг или 10 мг два раза в сутки для поддерживающей терапии в зависимости от терапевтического ответа. Индукционную терапию прекращают у пациентов, не достигших терапевтического эффекта к 16 неделе. Для рефрактерных пациентов, таких как пациенты, которые не ответили на предыдущую терапию ингибитором ФНО, следует рассмотреть вопрос о продолжении лечения с применением поддерживающей дозы 10 мг два раза в сутки. Пациенты, для которых не сохранился терапевтический эффект препарата Яквинус в дозе 5 мг два раза в сутки, он может быть достигнут с помощью приема препарата Яквинус в дозе 10 мг два раза в сутки. В целом следует применять самую низкую эффективную дозу для поддержания терапевтического эффекта. **Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит.** Препарат Яквинус может применяться в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом. Для детей с массой тела ≥40 кг рекомендуемая доза препарата Яквинус составляет 5 мг два раза в сутки. Две таблетки препарата Яквинус 5 мг биоэквивалентны одной таблетке препарата Яквинус 10 мг и могут использоваться в качестве альтернативы одной таблетке препарата Яквинус 10 мг. Особые категории пациентов. Нарушение функции почек. Если дозировка препарата Яквинус составляет 5 мг два раза в сутки, рекомендованная доза для пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек составляет 5 мг один раз в сутки. Если дозировка препарата Яквинус составляет 10 мг два раза в сутки, рекомендованная доза для пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек составляет 5 мг два раза в сутки. Нарушение функции печени. Если дозировка препарата Яквинус составляет 5 мг два раза в сутки, рекомендованная доза для пациентов с нарушениями печеночной функции умеренной степени составляет 5 мг один раз в сутки. Если дозировка препарата Яквинус составляет 10 мг два раза в сутки, рекомендованная доза для пациентов с нарушениями печеночной функции умеренной степени составляет 5 мг два раза в сутки. **Побочное действие.** *Инфекционные и паразитарные заболевания:* частые - пневмония, грипп, опоясывающий герпес, инфекции мочевого тракта, синусит, бронхит, назофарингит, фарингит; *со стороны сердечно-сосудистой системы:* частые - повышение артериального давления; нечастые – венозная тромбоэмболия; *Со стороны пищеварительной системы:* частые - боль в животе, рвота, диарея, тошнота, гастрит, диспепсия, *Со стороны обмена вещества:* частые - гиперлипидемия; *Со стороны нервной системы:* частые - головная боль; *Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани:* частые - артралгии; *Со стороны крови и лимфатической системы:* частые - анемия; *Со стороны дыхательной системы:* частые - кашель; Со стороны кожных покровов: частые - сыпь; *Нарушения, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях:* частые - повышение концентрации гаммаглутамилтрансферазы, холестерина крови, повышение массы тела, повышение концентрации креатинфосфокиназы. **Особые указания.** *Серьезные инфекции:* Яквинус не следует применять у пациентов с активной инфекцией, включая локальные инфекции, Яквинус следует временно отменить, если у пациента развилась серьезная инфекция, оппортунистическая инфекция или сепсис. *Туберкулез:* перед применением препарата Яквинус следует провести обследование на предмет признаков латентной или активной туберкулезной инфекции в соответствии с локальными рекомендациями. Пациенты с латентным туберкулезом перед началом терапии препаратом Яквинус подлежат стандартной антимикобактериальной терапии, *Злокачественные новообразования и лимфопролиферативное расстройство (исключая немеланомный рак кожи (НМРК)).* Перед началом терапии пациентов с существующим злокачественным новообразованием или данными о злокачественном новообразовании в анамнезе, кроме излеченного немеланомного рака кожи (НМРК), или при рассмотрении возможности продолжения терапии препаратом Яквинус у пациентов со злокачественным новообразованием следует учитывать риски и преимущества лечения препаратом Яквинус, Венозная тромбоэмболия (ВТЭ), Необходимо проводить оценку пациентов относительно факторов риска венозных тромбоэмболических явлений до начала лечения и периодически во время лечения. Необходимо безотлагательно проводить оценку пациентов с признаками и симптомами ВТЭ и отменить тофацитиниб у пациентов с подозреваемыми ВТЭ, вне зависимости от применяемой дозы или показания, *Случаи перфорации органов ЖКТ.* Яквинус следует с осторожностью применять у пациентов с повышенным риском перфорации органов ЖКТ (например, у пациентов с дивертикулитом в анамнезе), Пациенты с новыми симптомами со стороны органов ЖКТ подлежат немедленному обследованию для раннего выявления перфорации органов ЖКТ, *Риск сердечно-сосудистых заболеваний.* Пациенты с ревматоидным артритом подвержены повышенному риску возникновения нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, и у таких пациентов следует контролировать факторы риска (например, артериальную гипертензию и гиперлипидемию) в рамках обычного стандартного лечения, *Лабораторные показатели. Лимфоциты.* Если у пациента подтверждено снижение абсолютного числа лимфоцитов до уровня менее 500 клеток/мм^3, лечение препаратом Яквинус не рекомендуется. *Нейтрофилы.* При стойком снижении в диапазоне 500-1000 клеток/мм^3, следует снизить дозу или отменить прием до достижения количества нейтрофилов более1000 клеток/мм^3, Для пациентов, получающих Яквинус в дозе 5 мг два раза в сутки, приостановить прием препарата, При количестве нейтрофилов более 1000 клеток/мм^3 возобновить прием препарата Яквинус в дозе 5 мг два раза в сутки, Для пациентов, получающих Яквинус в дозе 10 мг два раза в сутки, уменьшить дозу препарата до 5 мг два раза в сутки. При количестве нейтрофилов более 1000 клеток/мм^3 увеличить прием препарата Яквинус в дозе 10 мг два раза в сутки, основываясь на клиническом ответе на лечение. У пациентов с подтвержденным абсолютным числом нейтрофилов менее 500 клеток/мм^3 лечение не рекомендуется, *Гемоглобин.* Лечение препаратом Яквинус следует прекратить у пациентов с уровнем гемоглобина менее 8 г/дл, либо при снижении уровня гемоглобина на 2 г/дл и более на фоне лечения. *Вакцинации.* Не рекомендуется вводить живые вакцины одновременно с препаратом Яквинус. Рекомендуется, чтобы до начала применения препарата Яквинус все пациенты выполнили необходимую иммунизацию в соответствии с современными рекомендациями по вакцинации. **Форма выпуска.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 10 мг, По 14 таблеток в блистере из алюминиевой фольги. 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной пачке с контролем первого вскрытия. **Условия хранения.** Хранить при температуре не выше 30 °С в недоступном для детей месте. **Срок годности.** 3 года. **Условия отпуска.** Отпускают по рецепту. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Яквинус (Тофацитиниб) таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5/10 мг, № ЛП – 002026 – 23072021.

1. Яквинус, инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЛП 002026 – 230721, **2.** Mease P et al, N Engl J Med 2017; 377: 1537–1550, **3.** Mease P et al, N Engl J Med 2017; 377: 1537–1550 (appendix), **4.** Gladman D, et al, N Engl J Med 2017; 377: 1525-1536, **5.** Gladman D, et al, N Engl J Med 2017; 377: 1525-1536 (appendix), **6.** Fleischmann P et al, N Engl J Med 2012; 267: 495–507, **7.** Ruperto N, Synoverska O, Ting T, et al, Tofacitinib for the treatment of polyarticular course juvenile idiopathic arthritis: results of a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled withdrawal study, Ann Rheum Dis, 2020;79(1):180-181. Доклад OP0291. **8.** Deodhar A, et al, Ann Rheum Dis 2021;80:1004–1013, **9.** Wollenhaupt J et al, Постер представлен на ежегодном собрании Американского колледжа ревматологии/Ассоциации врачей-ревматологов; 3-8 ноября 2017 года, Сан-Диего, США, **8.** Nash P et al, Постер представлен на ежегодном собрании Американского колледжа ревматологии/Ассоциации врачей-ревматологов; 3-8 ноября 2017 года, Сан-Диего, США, **10.** Curtis JR et al, Clin Rheumatol 2017; 36:683–688 от Data on file (Pfizer), **11.** Riese RJ, Krishnaswami S, Kremer J, Inhibition of JAK kinases in patients with rheumatoid arthritis: scientific rationale and clinical outcomes, Best Pract Res Clin Rheumatol, 2010;24(4):513-526, **12.** Zerbini CA, Lomonte AB, Tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis, Expert Rev Clin Immunol, 2012;8(4):319-331, **13.** Lesley J, Scott, Tofacitinib: A Review of its Use in Adult Patients with Rheumatoid Arthritis, Drugs: (2013); 73:857-874, **14.** Strand V et al, Arthritis Res Ther 2019 Dec 15; 17: 362, **15.** Cohen SB et al, Ann Rheum Dis 2017 Jan 31, [Epub ahead of print]

ООО «Пфайзер Инновации»
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.

Служба медицинской информации
Medinfo.Russia@Pfizer.com
Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer
на интернет-сайте **www.pfizermedinfo.ru**

PP-XEL-RUS-0279
Дата одобрения: 09.09.2021

Болезнь Стилла взрослых: перспективы диагностики и лечения

Е.Л. Насонов[1,2]

[1]ФГБНУ "Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой", Москва, Россия;
[2]ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова", Москва.

Для корреспонденции: Е.Л. Насонов. НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой. 1115522 Москва, Каширское шоссе, 34А. nasonov@irramn.ru.

Болезнь Стилла у детей (системный ювенильный идиопатический артрит) и взрослых (болезнь Стилла взрослых — БСВ) рассматриваются как системные аутовоспалительные заболевания неизвестной этиологии, в основе которых лежат сходные иммунные механизмы, связанные с генетически детерминированными нарушениями врожденного иммунитета. Молекулярную основу иммунопатогенеза БСВ составляет активация врожденного иммунитета, которая связана с NLRP3 инфламмасома-зависимыми механизмами воспаления и характеризуется гиперпродукцией провоспалительных цитокинов — интерлейкина (ИЛ)-1 и ИЛ-18, индуцирующих синтез других медиаторов воспаления. В статье представлен обзор новых данных, касающихся механизмов иммунопатологии, клинического полиморфизма, лабораторных биомаркеров и возможностей фармакотерапии БСВ. Особое внимание уделено перспективам применения ингибитора ИЛ-1 — анакинры.

Ключевые слова. *Болезнь Стилла взрослых, интерлейкин-1, интерлейкин-6, анакинра, канакинумаб, тоцилизумаб, генно-инженерные биологические препараты.*

Для цитирования: Насонов Е.Л. Болезнь Стилла взрослых: перспективы диагностики и лечения. Клин фармакол тер 2021;30(1):7-16 [Nasonov EL. Adult-onset Still's disease: perspectives on diagnosis and treatment. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(1):7-16 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2022-1-7-16.

По современным представлениям иммуновоспалительные заболевания (ИВЗ) человека условно разделяют на две основные категории в зависимости от преобладающих механизмов патологической активации иммунитета: аутоиммунные и аутовоспалительные [1-3]. В спектре заболеваний, развитие которых в первую очередь связано с аутовоспалением, важное место занимает болезнь Стилла, впервые описанная G.F. Still в 1897 году у детей [4], а в 1971 году — E. Bywaters у взрослых [5]. В настоящее время болезнь Стилла детей, или системный ювенильный идиопатический артрит (ЮИА), и болезнь Стилла взрослых (БСВ) рассматриваются как системные аутовоспалительные заболевания неизвестной этиологии [6], в основе которых лежат сходные иммунные механизмы, обусловленные сложным взаимодействием генетических и внешнесредовых факторов [7,8]. БСВ относится к числу орфанных заболеваний — ежегодная заболеваемость составляет от 0,16 до 0,62 на 100 000 населения, а распространенность — 1-24 на 1 000 000. Развивается с одинаковой частотой у женщин и мужчин среднего возраста [8].

В качестве "триггерных" факторов БСВ обсуждается участие широкого спектра вирусных и бактериальных инфекционных агентов [8], в том числе SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) [9,10], вызывающих активацию врожденного иммунитета [11]. Клетки миелоидного ряда (моноциты/макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки, естественные киллерные клетки и др.), экспрессирующие PPRs (Pattern recognition receptors) — TLRs (Toll-like receptors), NLRs (Nod-like-receptors), CLEC5A/DAP12 (C-type lectin domain family 5 member A/DNAX activation protein 12) и др., активируются в ответ на патогенные стимулы ("сигналы опасности"), которые определяются как PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) и DAMPs (damage-associated molecular pattern molecules). Один из ведущих механизмов развития БСВ предполагает активацию NLRP3 (NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3) инфламмасомы в макрофагах, которая регулирует активацию каспазы 1, участвующей в расщеплении про-ИЛ-1β и про-ИЛ-18 в биоактивные зрелые молекулы. ИЛ-1 и ИЛ-18 обладают широким спектром разнообразных, частично перекрещивающихся провоспалительных эффектов, в том числе индуцируют синтез других провоспалитель-

ных цитокинов, включая ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, ИЛ-18, фактор некроза опухоли (ФНО)-α [12-14]. Маркером активации макрофагов при БСВ является избыточное образование ферритина, который не только выполняет роль внутриклеточного депо железа, но и усиливает воспалительные реакции, приводя к развитию так называемого "синдрома гиперферритинемии" [15]. При обострении БСВ нередко отмечается снижение его гликозилированной фракции (<20%) [16]. Патологическая роль нейтрофилов связана с образованием NETs (neutrophil extracellular traps), продукты которых индуцируют активацию NLRP3 инфламмасомы и синтез провоспалительных цитокинов [16]. В целом неконтролируемый синтез провоспалительных цитокинов в рамках нарушенного врожденного иммунного ответа индуцирует активацию приобретенного иммунитета (Th1 и Th17) [17], патологию оси ИЛ-18/интерферон (ИФН)-γ и дефект естественных киллерных клеток [18,19], имеющих патогенетическое значение в развитии тяжелого осложнения БСВ – синдрома активации макрофагов (САМ).

Клинические формы и диагностика

Общая клиническая и лабораторная характеристика БСВ детально представлена в серии обзоров [8,20-22]. К основным клиническим проявлениям БСВ относят лихорадку, кожную сыпь, поражение суставов (артрит и артралгию), лимфаденопатию, реже встречаются фарингит, миалгия, спленомегалия, гепатит, боли в животе и др. Клиническое течение БСВ условно разделяют на моноциклическое, полициклическое и хроническое, а клинические формы – на системную и суставную. Системный субтип БСВ (и системного ЮИА) характеризуется лихорадкой, кожной сыпью, гиперпродукцией ИЛ-1β, ИЛ-18, ИЛ-4, ИФНα/β, ИФН-γ и гиперферритинемией, неблагоприятным жизненным прогнозом (САМ, полиорганная недостаточность и др.), а суставной – развитием деструктивного артрита, напоминающего ревматоидный артрит (РА), гиперпродукцией ИЛ-17, ИЛ-23, ИЛ-6, ФНО-α, низким уровнем ИФН-γ и ферритина [23,24].

Несмотря на разработку диагностических критериев и их валидацию для подтверждения диагноза БСВ (табл. 1), нередко необходимо проведение сложной дифференциальной диагностики с другими ИВЗ, инфекциями (особенно сепсисом), злокачественными новообразованиями [16,25,26].

По данным наблюдательных исследований, задержка диагноза БСВ от момента развития первых симптомов составляет от 4 до 15 лет [27,28]. Среди 1641 пациента с лихорадкой неясного генеза частота ревматических заболеваний составила 30%, в том числе БСВ была диагностирована в 5,4% случаев, что позволяет рассматривать это заболевание как одну из наиболее частых причин лихорадки неясного генеза [29]. Привлекает внимание широкий спектр фенотипических вариантов БСВ [30]. Наряду с выделением системного и суставного субтипов, в более широком плане БСВ можно рассматривать в рамках ИЛ-1 зависимого варианта серонегативного РА [31,32], палиндромного ревматизма [33,34], "перекреста" с анкилозирующим спондилоартритом и псоратическим артритом [35], а также ассоциации с другими ИВЗ, включая болезнь Крона [36-38], саркоидоз [39,40], VEXAS (*vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic*) синдром [41], синдром Шницлера [42-44], нейтрофильный уртикарный дерматоз [45,46]. Примечательно, что при БСВ описаны разнообразные атипичные варианты поражения кожи,

ТАБЛИЦА 1. Классификационные критерии болезни Стилла взрослых

Yamaguchi и соавт [25]	Fautrel и соавт [16]
"Большие" критерии: • Лихорадка >39°C, интермитирующая в течение ≥1 недели • Артралгии ≥2 недель • Характерная сыпь • Лейкоциты >10000 в мм³ (>80% гранулоциты) *"Малые" критерии:* • Боли в горле • Лимфаденопатия и/или спленомегалия • Повышение активности печеночных ферментов • Отрицательные АНФ и РФ *Критерии исключения:* отсутствие инфекции, особенно сепсиса и вызванной вирусом Эпштейн-Барр, злокачественных новообразований (лимфомы) и воспалительных заболеваний (узелковый полиартериит) *Диагноз:* по крайней мере 5 критериев, включая 2 "больших", при отсутствии критериев исключения Чувствительность 96,3%, специфичность 98,2%, PPV 94,6%, NPV 99,3% *Модифицированные критерии Yamaguchi:* критерии Yamaguchi и ферритин выше верхней границы нормы: чувствительность 100%, специфичность 97,1%, PPV 87,1%, NPV 100% *Альтернативные модифицированные критерии Yamaguchi:* критерии Yamaguchi и гликозилированный ферритин ≤20%: чувствительность 98,2%, специфичность 98,6%, PPV 93,0%, NPV 99,6% [26]	*"Большие" критерии:* • Лихорадка с пиком ≥39°C • Артралгии • Транзиторная эритема • Фарингит • Гранулоциты ≥80% • Гликозилированный ферритин ≤20% *"Малые" критерии:* • Макулопапулезная сыпь • Лейкоциты ≥10000 в мм³ *Критерии исключения:* Нет *Диагноз:* 4 "больших" критерия или 3 "больших" критерия + 2 "малых" критерия Чувствительность 87,0%, специфичность 98,8%, PPV 88,7%, NPV 97,5% [26]

Примечание: PPV – positive predictive value (предсказательное значение положительного результата); NPV – negative predictive value (предсказательное значение отрицательного результата); АНФ – антинуклеарный фактор; РФ – ревматоидный фактор;

преобладающие в клинической картине заболевания и ассоциирующиеся с неблагоприятным прогнозом [47]. В период пандемии инфекции, вызванной SARS-CoV-2, могут возникнуть проблемы с дифференциальной диагностикой между БСВ, COVID-19 и пост-COVID-19 синдромом [22].

У некоторых пациентов с БСВ наблюдается развитие тяжелых, потенциально смертельных осложнений [48]. К ним относятся САМ, как вариант реактивного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (ГЛГ) [49-51], диссеминированная внутрисосудистая коагулопатия, тромботическая микроангиопатия, фульминантный гепатит, поражение сердца (перикардит, тампонада сердца, миокардит, очень редко эндокардит), поражение легких (плеврит, интерстициальное заболевание легких, острый респираторный дистресс синдром и диффузное альвеолярное кровотечение), АА амилоидоз, панцитопения.

К предикторам развития САМ при БСВ относят поражение печени, неврологические проявления, тромбоцитопению, увеличение концентрации печеночных ферментов, триглицеридов, ферритина (>3500 мкг/мл) и наличие гемофагоцитоза при пункции костного мозга, а также гиперфибриногенемию и спленомегалию [50,52]. Кроме того, выделяют так называемый катастрофический субтип БСВ, чаще развивающийся у пациентов молодого возраста еще до постановки диагноза БСВ и характеризующийся развитием спленомегалии, поражения печени, легких и сердца и низкой частой артралгии [53].

Для оценки активности БСВ J. Pouchot и соавт. [54] разработали системный счет активности (ССА), включающий 12 признаков: лихорадка, сыпь, плеврит, пневмония, перикардит, гепатомегалия или увеличение концентрации печеночных ферментов, спленомегалия, лимфаденопатия, боли в горле, миалгии, боли в животе, число лейкоцитов >15000 в мм^3. Значение индекса ⩾7 баллов, наличие осложнений, связанных с БСВ (САМ, почечная недостаточность, миокардит), и коморбидности (сердечно-сосудистая патология, поражение щитовидной железы и печени, сахарный диабет 2 типа, остеопороз) ассоциируется с неблагоприятным прогнозом [55]. M Rau и соавт. [56] модифицировали ССА, включив в него концентрацию ферритина в сыворотке >3000 мкг/л. Модифицированный ССА ⩾4 баллов обладает 92% чувствительностью и 93% специфичностью для диагностики активного БСВ и дифференциальной диагностики с сепсисом.

Для улучшения диагностики, оценки активности и прогноза при БСВ разрабатывается большое число лабораторных биомаркеров [22,57,58], целесообразность рутинного применения которых требует дополнительных исследований. В настоящее время, наряду с С-реактивным белком (СРБ) и ферритином, наиболее перспективным биомаркером считают ИЛ-18, определение которого позволяет улучшить диагностику БСВ, оценку активности воспаления и риска развития САМ [59-66]. Например, пороговое значение ИЛ-18 ⩾150 нг/л обладает 88% чувствительностью и 78% специфичностью, а пороговое значение ИЛ-18 ⩾366 нг/мл – 91,7% чувствительностью и 99,1% специфичностью для диагностики БСВ. Хотя увеличение концентрации ИЛ-18 наблюдается при тяжелом COVID-19 [67], выраженная гиперпродукция этого цитокина (пороговое значение >190,5 пг/мл) позволяет дифференцировать БСВ от гипервоспалительного синдрома при COVID-19 (чувствительность 91,3%, специфичность 95,8%; $p<0,005$) [68]. Увеличение концентрации ферритина позволяет дифференцировать БСВ от сепсиса с чувствительностью 96,2%, специфичностью 100% и диагностической аккуратностью 97,7%, ассоциируется с резистентностью к глюкокортикостероидам и ингибиторам ИЛ-6 [69,70]. Примечательно, что при COVID-19 концентрация ферритина повышена в значительно меньшей степени, чем при активной БСВ.

Важное направление в совершенствовании диагностики БСВ связано с применением позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с контрастированием ^{18}F-фтордезоксиглюкозой (^{18}F-ФДГ) для исключения злокачественных новообразований, а в перспективе и для оценки воспалительной активности заболевания [71-78]. Недавно было показано, что при БСВ увеличение метаболического уровня глюкозы в селезенке коррелирует с тяжестью заболевания, лабораторной активностью и риском развития САМ [75,78].

Фармакотерапия

Лечение БСВ включает применение широкого спектра противовоспалительных препаратов, при назначении которых следует учитывать множество факторов в рамках стратегии “лечение до достижения цели”: фенотип (суставной или системный), фазу заболевания (индукционная терапия в дебюте болезни, рациональная поддерживающая терапия, лечение обострений) и риск развития осложнений [21,79-82].

К препаратам первой линии относят нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикостероиды и метотрексат, которые особенно эффективны при моноциклическом варианте БСВ. Глюкокортикостероиды остаются основным методом фармакотерапии БСВ, однако примерно у трети пациентов они недостаточно эффективны, что позволяет выделить рефрактерный вариант течения заболевания. Кроме того, при снижении дозы глюкокортикостероидов нередко развивается обострение, а длительная терапия этими препаратами приводит к развитию тяжелых нежелательных лекарственных реакций [83]. Это послужило основанием для изучения эффективности генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), к которым относятся моноклональные антитела (мАТ), блокирующие патогенетически значимые провоспалительные цитокины, в том числе ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-18, ИФНγ, а в последние годы низкомолекулярные препараты, подавляющих сигнализацию провоспалительных цитокинов, – ингибиторы Янус киназ [21,80]. Примечательно, что препараты, применяемые для лече-

ния БСВ, оказались высоко эффективными не только при широком круге ИВЗ [84], но и в профилактике и лечении гипервоспалительного синдрома у пациентов с COVID-19 [85-88].

Ингибиторы ИЛ-1. Учитывая фундаментальную роль ИЛ-1 в патогенезе БСВ и других аутовоспалительных заболеваний [12], особое внимание привлечено к ГИБП, блокирующим активность этого цитокина. К ним относятся канакинумаб и анакинра.

Анакинра – рекомбинантный негликозилированный антагонист ИЛ-1 рецептора (17 kDa), блокирующий сигнализацию как ИЛ-1β, так и ИЛ-1α [89]. В настоящее время анакинра в виде подкожных инъекций зарегистрирована EMA (Europen Medicine Agency) для лечения системного ЮИА, периодических лихорадочных синдромов, РА и БСВ, а по незарегистрированным показаниям применяется для лечения чрезвычайно широкого круга заболеваний, в патогенезе которых предполагается участие аутовоспалительных механизмов [90-93]. Анакинра разрешена к применению в дозе 100 мг/сут у взрослых и 1-2 мг/кг/сут у детей. Анакинра имеет небольшой объем распределения, а ее биодоступность составляет 80-92%. Несмотря на то, что анакинра является крупной молекулой, она проникает через гематоэнцефалический барьер, хотя ее пенетрация в спинномозговую жидкость низкая (4%).

Применению анакинры для лечения БСВ посвящено одно открытое рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) в двух параллельных группах [94] и 15 наблюдательных исследований [95-109]. Полученные результаты суммированы в систематических обзорах [110-112]. В многоцентровом РКИ эффективность анакинры изучалась у пациентов с активной рефрактерной формой БСВ, не ответивших на лечение преднизолоном (⩾10 мг/сут) и стандартными базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) [94]. Длительность исследования составила 24 недели. Первичной конечной точкой была частота ремиссии через 8 недель: нормализация температуры тела, концентрации СРБ и ферритина, отсутствие болезненных и припухших суставов. В исследование было включено 22 пациента в возрасте в среднем 39 лет, 12 из которых получали анакинру, 10 – стандартные БПВП. Через 8 и 12 недель клинической ремиссии достигли, соответственно, 7/12 и 6/12 пациентов, получавших анакинру, и 5/10 и 1/10 пациентов в группе БПВП. В течение открытой фазы исследования (28 недель) ремиссия сохранялась у 7 из 14 пациентов, получавших анакинру и 2 из 3 пациентов, леченных стандартными БПВП. Через 24 недели в обеих группах пациентов удалось снизить дозу преднизолона (до 10,8 и 10,5 мг/сут, соответственно), а в группе анакинры у трех пациентов удалось полностью отменить терапию глюкокортикостероидами.

Тяжелые нежелательные лекарственные реакции, включая обострение БСВ, отмечены у 1 пациента, получавшего анакинру, и у 2 пациентов – только стандартные БПВП. У 7 пациентов при лечении анакинрой развивались инъекционные реакции, которые не привели к прерыванию лечения. В целом, по данным ретроспективных исследований, частота развития ремиссии на фоне лечения анакинрой составляет от 50% до 100% (в среднем 75%). Эффект развивается очень быстро в течение первого месяца (иногда первых дней) терапии и касается всего спектра клинических проявлений БСВ. Эффективность анакинры не зависит от сопутствующей терапии БПВП и сохраняется в течение длительного времени (до 5 лет) у половины пациентов [105]. Как и при системном ЮИА [113,114], у пациентов с БСВ более раннее назначение анакинры имело определенные преимущества по сравнению с более поздним назначением этого препарата [115]. По данным ретроспективного анализа (п=141), у пациентов с БСВ более раннее назначение лечения (в первые 6-12 мес) ассоциировалось с более быстрой нормализацией СОЭ и СРБ, а также числа припухших суставов, чем отсроченное применение препарата. Важное значение имеет стероидосберегающий эффект препарата. По данным мета-анализа [113], в который были включены результаты 9 исследований [116], на фоне лечения анакинрой глюкокортикостероиды удалось полностью отменить у 18-55% пациентов (в среднем 35%), а среднее снижение дозы глюкокортикостероидов составило 22,4 мг/сут.

Полагают, что у пациентов с высокой активностью БСВ и САМ стандартная доза анакинры может быть недостаточной для эффективной нейтрализации ИЛ-1α и ИЛ-1β. Кроме того, при внутривенном введении анакинры максимальная концентрация (C_{max}) в плазме выше и достигается быстрее (T_{max}), чем при подкожном введении. Имеются данные об успешном применении высоких доз анакинры (1-10 мг/кг/сут) в виде постоянных (или 2 раза в день) внутривенных инфузий для лечения у пациентов с ГЛГ/САМ [117], в том числе связанном с БСВ [118-120].

Канакинумаб представляет собой полностью человеческие мАТ, высоко специфичные (не взаимодействуют с ИЛ-1α и рецепторным антагонистом ИЛ-1) к ИЛ-1β [121,122]. Эффективности и безопасности канакинумаба при БСВ посвящено РКИ [123], большая серия наблюдательных ретроспективных и проспективных исследований [124-141], результаты которых суммированы в систематических обзорах [22,142,143]. По данным одного из них [123], “полный ответ” (исчезновение всех клинических проявлений, включая лихорадку, кожную сыпь, артралгии/артрит, лимфаденопатию, гепатоспленомегалию, лейкоцитоз, лабораторные нарушения) имел место у 68,7% пациентов, “частичный” – у 16,2%, а у 15,1% – состояние не улучшилось или развивались нежелательные лекарственные реакции. В большинстве исследований отмечено положительное влияние канакинумаба на лейкоцитоз (у 73,8% пациентов), СОЭ (у 88,9%), гиперферритинемию (у 87,9%) и концентрацию СРБ (у 95,4%). У 65,6% больных канакинумаб оказывал стероидосберегающее действие.

Специального обсуждения заслуживают результаты плацебо-контролируемого исследования фазы II CON-

SIDER [123], которое продемонстрировало снижение DAS28(СОЭ) у 66,7% пациентов и температуры тела у 77,8%. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий в отношении динамики DAS28(СОЭ), DAS28(СРБ), эффективности терапии по критериям ACR и EULAR между группами сравнения, что, вероятно, связано с недостаточным числом пациентов, особенностями протокола и характеристиками больных, включенных в исследование, в целом количественно эффективность терапии канакинумабом по этим параметрам, а также динамике индексов ACR 30/50/70 была выше, чем плацебо. Частота нежелательных лекарственных реакций составила 47,9%, чаще всего встречались инфекции верхних дыхательных путей (23,3%). У 18 пациентов наблюдались тяжелые нежелательные явления, включая САМ и серьезные инфекции, которые у 9 пациентов привели к прерыванию лечения. При оценке результатов применения канакинумаба при БСВ следует обратить внимание на то, что более половины (56,5%) вошедших в исследования пациентов в прошлом получали другой ингибитор ИЛ-1 – анакинру. Преодоление резистентности к анакинре может быть связано с фармакологическими отличиями этих препаратов, заключающимися в периоде их полувыведения: 4-6 ч у анакинры и 26 дней у канакинумаба. Таким образом, применение канакинумаба при БСВ позволяет преодолеть “резистентность” к терапии глюкокортикостероидами, ингибиторами ФНО-α, ИЛ-6 или анакинрой, ассоциируется с высокой частотой ремиссии и позволяет оптимизировать дозу глюкокортикостероидов.

Ингибиторы ИЛ-6. Другая важная терапевтическая мишень – ИЛ-6, плеотропный провоспалительный цитокин, увеличение концентрации которого коррелирует с активностью БСВ [145,146]. Эффективность мАТ к ИЛ-6 рецепторам (тоцилизумаба и др.) при БСВ продемонстрирована в РКИ [147], серии клинических наблюдений [148-166] и их мета-анализе [167].

По данным РКИ [147], в которое было включено 27 пациентов с БСВ, резистентных к глюкокортикостероидам, через 4 недели эффективность тоцилизумаба по критериям ACR20/50/70 составила 76,9%, 61,5% и 38,5%, соответственно, а в группе плацебо – 38,5%, 30,8% и 30,8% (p>0,05 во всех случаях). Через 12 недель эффективность по критериям ACR20/50/70 в сравниваемых группах отмечена в 61,5%, 61,5% и 46,2% случаев, соответственно, в группе тоцилизумаба и 30,8%, 30,8% и 30,8% в группе плацебо (p>0,05 во всех случаях). Отсутствие статистически достоверных различий, как и при изучении ингибиторов ИЛ-1, вероятно связано с небольшим числом пациентов, включенных в РКИ. Средний ССА через 4 недели в группе тоцилизумаба снизился на 4,1, в группе плацебо – на 2,7 (p=0,08), а через 12 недель – на 4,1 и 2,3, соответственно (p=0,03). Дозу глюкокортикостероидов удалось уменьшить у 46,2% больных, получавших тоцилизумаб, и 21,0% пациентов в группе плацебо (p=0,02). Через 52 недели (все пациенты находились на терапии тоцилизумабомм) эффективность лечения была сходной.

По данным мета-анализа ретроспективных исследований [149-154,156-158], в целом у 113 пациентов с БСВ частота ремиссии на фоне лечения тоцилизумабомм составляла от 47,4% до 100% (в среднем 85,4%) [95]. У пациентов с БСВ, рефрактерных к ингибиторам ФНО-α или ингибиторам ИЛ-1, частота ремиссии варьировалась от 57,2% до 100% (в среднем 87,9%) [149,150,153, 157]. По данным подавляющего большинства исследований, лечение тоцилизумабом приводило к быстрому снижению уровня лабораторных биомаркеров воспаления (СОЭ, СРБ), положительной динамике суставных проявлений заболевания (число болезненных и припухших суставов), индекса DAS28. Отмечен достоверный стероидосберегающий эффект препарата [149-154,156-158]: средняя доза глюкокортикостероидов была снижена с 24,6 до 7,2 мг/сут (п=66; p<0,01). При этом у 40,9% пациентов удалось полностью отменить глюкокортикостероиды. Общая частота нежелательных лекарственных реакций составляла от 6,7% до 57,1% (в среднем 38,5%). Они включали в себя инфекционные осложнения, нарушение функции печени, умеренную лейкопению и нейтропению.

В спектре нежелательных лекарственных реакций особого внимания заслуживает потенциальная возможность развития САМ [150,154,156,168], ранее описанного на фоне лечения тоцилизумабом у пациентов с системным ЮИА [169-172]. Однако необходимо принимать во внимание, что частота развития САМ на фоне введения тоцилизумаба ниже (3,6%), чем в общей популяции пациентов с БСВ (6,8-13,0%).

Ингибиторы ФНО-α. ФНО-α – провоспалительный цитокин, играющий важную роль в иммунопатогенезе многих ИВЗ [173]. В сыворотке и синовиальной жидкости пациентов с системной и суставной формами БСВ выявляют увеличение концентрации ФНО-α [174,175]. Хотя в серии клинических наблюдений получены данные об эффективности ингибиторов ФНО-α (инфликсимаба, адалимумаба, этанерцепта) в отношении широкого спектра клинических проявлений и лабораторных нарушений при этом заболевании [176-186], ограниченное число пациентов не позволяет сделать определенный вывод об эффективности и безопасности ингибиторов ФНО-α при БСВ. По данным мета-анализа, при БСВ эффективность ингибиторов ФНО-α достоверно ниже, чем ингибиторов ИЛ-1 и ИЛ-6 [187].

Эффективность и безопасность длительной терапии ГИБП. Важным косвенным показателем эффективности и безопасности терапии ИВЗ является частота удержания на терапии (*drug retention rates – DRRs*). Анализ результатов длительного применения различных ГИБП (анакинры, тоцилизумаба, ингибиторов ФНО-α) в комбинации с преднизолоном (средняя доза 23±18 мг/сут) и стандартными БПВП (68% пациентов) при БСВ (п=42, 79 курсов ГИБП) показал, что показатель DRR через 24 месяца составляет 62,5% на фоне лечения тоцилизумабом, 53,1% – анакинрой и только 11,8% – ингибиторами ФНО-α [188]. Представляет интерес оценка DRRs на фоне лечения анакинрой [189,190].

A Vitale и соавт. [190] наблюдали 141 пациента с БСВ, получавших анакинру в течение 35,96±36,05 месяцев. Через 60 месяцев показатель DDR составил 44,6%, а через 120 месяцев – 30,5% и не зависел от предшествующего лечения другими ГИБП, применения анакинры в виде монотерапии или в комбинации со стандартными БПВП, варианта БСВ (суставной или системный) и исходных клинико-лабораторных показателей пациентов, хотя выявлена связь между высоким исходным числом припухших суставов и вторичной неэффективностью лечения анакинрой, а также наличием типичной кожной сыпи и эффективностью терапии этим препаратом. По данным другого многоцентрового исследования, в которое вошли 61 пациент с системным ЮИА и 76 пациентов с БСВ, показатель DRR через 12, 24 48 и 60 месяцев составил 74,3%, 62,9%, 49,4% и 49,4%, соответственно, и не отличался у пациентов с системным ЮИА или БСВ и у пациентов, получавших монотерапию анакинрой или комбинированную терапию со стандартными БПВП [189]. Показатель DRR у пациентов, ранее не получавших ГИБП, был выше, чем у пациентов с предшествующей неэффективностью терапии ГИБП, а отсроченное назначение анакинры ассоциировалось с последующей недостаточной эффективностью лечения этим препаратом. Во всех исследованиях лечение анакинрой сопровождалось достоверным стероидосберегающим эффектом и возможностью отмены стандартных БПВП. У трети пациентов наблюдались нежелательные лекарственные реакции, которые в 85% случаев были умеренными и касались главным образом кожных проявлений (инъекционные реакции). Развитие САМ имело место только у 1 пациента с БСВ.

Экспериментальная терапия. *Ингибиторы ИЛ-18.* В недавнем исследовании (фаза II) получены данные об эффективности рекомбинантного ИЛ-18 связывающего белка человека (тадекинига) у пациентов с активной БСВ, не отвечавших на лечение глюкокортикостероидами, БПВП и ГИБП [191]. Препарат назначали в дозе 80 мг и 160 мг, а у пациентов, не ответивших на терапию в течение 3 недель, дозу увеличивали до 320 мг (3 раза в неделю подкожно). Длительность исследования составила 12 недель. На фоне лечения через 12 недель у 7 из 13 пациентов отмечено исчезновение кожной сыпи и достоверное снижение концентрации ферритина, ИЛ-6, количества нейтрофилов, содержания S100A8/9 и S100A12 (кальцийсвязывающие белки, отражающие развитие воспаления). Кроме того, у больных, ответивших на лечение, наблюдалось значительное снижение концентрации ИЛ-18. У 1 из 2 пациентов, получавших тадекиниг в течение нескольких месяцев, стойкая клиническая ремиссия сохранялась в течение двух лет после отмены терапии (пациент получал преднизолон в дозе 5 мг/сут), а в другом случае поддерживалась в течение двух лет на фоне приема препарата [192]. В настоящее время проводится многоцентровое исследование фазы 1b, в котором изучается эффективностью полностью человеческих мАТ к ИЛ-18 (NCT04752371)

Другие препараты. Новое направление фармакотерапии ИВЗ связано с применением так называемых “таргетных” пероральных лекарственных препаратов, к которым относятся ингибиторы Янус-киназ (Janus kinase – JAK), получившие название Якинибы (Jakinibs) [193,194]. Напомним, что противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты ингибиторов JAK на молекулярном уровне связаны с подавлением сигнального пути, включающего рецепторы цитокинов, JAK1, JAK2, JAK3 и TYK 2 (tyrosine kinase 2) и внутриклеточные факторы транскрипции STAT (signal transducer and activator of transcription) и регулирующего синтез более 50 цитокинов, ИФН и факторов роста [193]. В настоящее время ингибиторы JAK (тофацитиниб, барицитиниб, упадацитиниб) широко применяются для лечения РА, спондилоартритов и других ИВЗ [194-196]. Имеются данные об эффективности тофацитиниба [197,198] и барицитиниба в комбинации с анакинрой [199] при рефрактерной БСВ.

В отдельных клинических наблюдениях отмечена эффективность блокаторов костимуляции Т-клеток – абатацепта [200,201] и анти-В-клеточного препарата – ритуксимаба [202-205].

Учитывая данные экспериментальных и клинических исследований, свидетельствующих об участии ИФН-γ в патогенезе САМ [18], перспективное направление фармакотерапии этого осложнения БСВ связано с применением недавно разработанных мАТ к ИФН-γ – эмапалумаба [206,207]. Кроме того, хотя ингибиторы ИЛ-6 и ИЛ-1 с успехом применяют для лечения САМ у пациентов с системным ЮИА и БСВ [208,209], они не всегда предотвращают развитие этого осложнения [169-172,210,211]. У пациентов с САМ на фоне лечения эмапалумабом динамика содержания ИФН-γ зависимых хемокинов коррелирует с тяжестью заболевания и эффективностью терапии [212,213]. В контексте участия ИФН-γ в патогенезе САМ представляют интерес данные об эффективности ингибитора JAK1/2 руксолитиниба, блокирующего сигнализацию ИФН-γ, при ГЛГ [214,215].

Персонифицированная терапия. Данные, касающиеся обоснования выбора ГИБП при БСВ, немногочисленны. Недавно было показано, что у пациентов с БСВ наличие артрита или хронического суставного фенотипа ассоциируется с эффективностью тоцилизумаба (отношение шансов [ОШ] 36,0, p=0,0009, и ОШ 10,0; p=0,017, соответственно), в то время как системный фенотип и отсутствие поражения суставов – с эффективностью анакинры (ОШ 36,0, p=0,0009, и ОШ 10,0, p=0,017, соответственно) [216]. При системном ЮИА терапия канакинумабом была наиболее эффективной у пациентов с высокими исходными концентрациями ИЛ-18 и ИФН-γ и низким уровнем CXCL9 (monokine induced by gamma interferon – MIG) [217]. Это свидетельствует о нормализующем влиянии канакинумаба на цитокины оси ИЛ-18/ИФН-γ, участвующих в развитии САМ. В то же время увеличение концентрации ИЛ-18 является предиктором резистентности к тоцилизумабу

[166]. В исследовании CONSIDER было показано, что на фоне лечения канакинумабом (в отличие от плацебо) у пациентов, ответивших на терапию, уже через 4 недели наблюдалось достоверное снижение концентрации кальпротектина, S100A12, ИЛ-6 и ИЛ-18 при отсутствии динамики содержания хемокинов (CXCL10 и CXCL13) и рCD163, несмотря на их высокие исходные уровни [218]. Эти данные свидетельствуют о влиянии терапии канакинумабом на ведущие (ИЛ-18/ИЛ-6 зависимые) механизмы развития БСВ. В недавних исследованиях было показано, что у пациентов с системным ЮИА эффективность терапии канакинумабом ассоциируется с исходным автографом экспрессии генов (*gene expression signature*), а именно с гиперэкспрессией транскриптов активации нейтрофилов (CD177 и CXCL1), сигнализации ИЛ-1 (IL1B, IL1R1, IL1RAP, IL1RN) и ФНО-α, сигнализацией TLR (TLR5, LRG1, TLR8, TLR9) и инфламмасомы (NLRC4, AIM2, CASP5), увеличением концентрации ИЛ-18 в сыворотке, а резистентность к терапии – с гиперэкспрессией генов CD163 [219]. Напомним, что CD163 представляет собой высокоаффинный скавенджер-рецептор, гиперэкспрессия которого характерна для системного ЮИА. CD163 рассматривается как маркер ИЛ-10 зависимой поляризации регуляторных и гемофагоцитарных макрофагов. Примечательно, что уровень иРНК CD163 негативно коррелирует с содержанием ИЛ-1. Все это вместе взятое свидетельствует о существовании ИЛ-1 независимых субтипов БСВ, для лечения которых предпочтительнее использовать мАТ к ИЛ-6, ИЛ-18, ИФН-γ, ингибиторы JAK или комбинированную терапию.

Перспективы

Через 50 лет после первого описания БСВ, как модели системного аутовоспалительного заболевания у взрослых, был достигнут значительный прогресс в изучении патогенеза заболевания и разработке методов диагностики и подходов к фармакотерапии этой патологии. Появление широкого спектра новых “таргетных” препаратов, блокирующих активность провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α, ИЛ-18, ИФН-γ, гранулоцито-макрофагальный колониестимулирующий фактор) и ингибиторов JAK определяет особую актуальность изучения подходов к персонифицированной терапии БСВ. Можно надеяться, что углубленное изучение БСВ, базирующееся на адаптации технологий постгеномной системной биологии (*in silico*) [220], поиске новых лабораторных биомаркеров, в сочетании с широкомасштабными клиническими исследованиями, касающимися сравнительной эффективности различных лекарственных препаратов, позволит расшифровать механизмы аутовоспаления при ИВЗ, COVID-19 и других вирус-индуцированных ИВЗ, что создаст предпосылки для персонифицированной терапии этих болезней.

Конфликт интересов: статья подготовлена без спонсорской поддержки. Автор участвовал в образовательных мероприятиях для врачей в качестве лектора при поддержке компаний AbbVie, Eli Lilly, Janssen, Novartis, Pfizer, R-Pharm.

1. McGonagle D, McDermott MF. A Proposed classification of the immunological diseases. PLoS Med 2006;3:e297.
2. Szekanecz Z, McInnes IB, Schett G, et al. Autoinflammation and autoimmunity across rheumatic and musculoskeletal diseases. Nat Rev Rheumatol 2021;17(10): 585-95.
3. Насонов Е.Л., Александрова Е.Н., Новиков А.А. Аутоиммунные ревматические заболевания – проблемы иммунопатологии и персонифицированной терапии. Вестник РАМН 2015;70(2):169-82 [Nasonov EL, Alexandrova EN, Novikov AA. Autoimmune rheumatic diseases – issues of immunopathology and personalized treatment. Vestnik RAMN 2015;70(2):169-82 (In Russ.)].
4. Still GF. On a form of chronic joint disease in children. Med Chir Trans 1897; 80:47-60.
5. Bywaters EG. Still’s disease in the adult. Ann Rheum Dis 1971;30(2):121-33.
6. Betrains A, Staels F, Schrijvers R, et al. Systemic autoinflammatory disease in adults. Autoimmun Rev 2021;20(4):102774.
7. Nigrovic PA, Colbert RA, Holers VM, et al. Biological classification of childhood arthritis: roadmap to a molecular nomenclature. Nat Rev Rheumatol 2021;17(5): 257-69.
8. Feist E, Mitrovic S, Fautrel B. Mechanisms, biomarkers and targets for adult-onset Still's disease. Nat Rev Rheumatol 2018;14(10):603-18.
9. Bamidis AD, Koehler P, di Cristanziano V, et al. First manifestation of adult-onset Still's disease after COVID-19. Lancet Rheumatol 2021;3(5):e319-21.
10. Padiyar S, Kamath N, Mathew J, et al. New-onset adult-onset Still's disease-like syndrome after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination - a case series with review of literature. Clin Rheumatol 2022 Jan 18:1–7.
11. Gutierrez MJ, Lapidus SK. Systemic autoinflammatory diseases: A growing family of disorders of overlapping immune dysfunction. Rheum Dis Clin North Am 2022;48(1):371-95.
12. Mantovani A, Dinarello CA, Molgora M, Garlanda C. Interleukin-1 and related cytokines in the regulation of inflammation and immunity. Immunity 2019;50(4): 778-95.
13. Dinarello CA. The IL-1 family of cytokines and receptors in rheumatic diseases. Nat Rev Rheumatol 2019;15(10):612-32.
14. Насонов Е.Л. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. Научно-практическая ревматология 2018;56:19-27 [Nasonov EL. The role of interleukin 1 in the development of human diseases. Rheumatology Science and Practice 2018;56:19-27 (In Russ.)].
15. Rosário C, Zandman-Goddard G, Meyron-Holtz EG, et al. The hyperferritinemic syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. BMC Med 2013;11:185.
16. Fautrel B, Zing E, Golmard JL, et al. Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset Still disease. Medicine (Baltimore) 2002;81(3):194-200.
17. Chen DY, Chen YM, Lan JL, et al. Potential role of Th17 cells in the pathogenesis of adult-onset Still's disease. Rheumatology (Oxford) 2010;49(12):2305-12.
18. Di Cola I, Ruscitti P, Giacomelli R, Cipriani P. The pathogenic role of interferons in the hyperinflammatory response in adult-onset Still's disease and macrophage activation syndrome: paving the way towards new therapeutic targets. J Clin Med 2021;10(6):1164.
19. De Benedetti F, Prencipe G, Bracaglia C, et al. Targeting interferon-γ in hyperinflammation: opportunities and challenges. Nat Rev Rheumatol 2021 Oct 5.
20. Tomaras S, Goetzke CC, Kallinich T, Feist E. Adult-onset Still's disease: clinical aspects and therapeutic approach. J Clin Med 2021;10(4):733.
21. Efthimiou P, Kontzias A, Hur P, et al. Adult-onset Still's disease in focus: Clinical manifestations, diagnosis, treatment, and unmet needs in the era of targeted therapies. Semin Arthritis Rheum 2021;51(4):858-74.
22. Насонов Е.Л., Файст Е. Болезнь Стилла взрослых: новые горизонты. Научно-практическая ревматология 2021;59(6):645-65 [Nasonov EL, Feist E. Adult Still's disease: New horizons. Rheumatology Science and Practice 2021;59(6):645-65 (In Russ.)].
23. Shimizu M, Nakagishi Y, Yachie A. Distinct subsets of patients with systemic juvenile idiopathic arthritis based on their cytokine profiles. Cytokine 2013;61: 345–8.
24. Inoue N, Shimizu M, Tsunoda S, et al. Cytokine profile in adult-onset Still’s disease: comparison with systemic juvenile idiopathic arthritis. Clin Immunol 2016; 169:8–13.
25. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. J Rheumatol 1992;19(3):424-30.
26. Lebrun D, Mestrallet S, Dehoux M, et al. Validation of the Fautrel classification criteria for adult-onset Still’s disease. Semin Arthritis Rheum 2018;47(4):578-85.
27. Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Iwaz J, Sève P. Adult-onset Still's disease. Autoimmun Rev 2014;13(7):708-22.
28. Sfriso P, Priori R, Valesini G, et al. Adult-onset Still's disease: an Italian multicentre retrospective observational study of manifestations and treatments in 245 patients. Clin Rheumatol 2016;35(7):1683-9.
29. Wright WF, Auwaerter PG. Fever and fever of unknown origin: review, recent advances, and lingering dogma. Open Forum Infect Dis 2020;7(5):ofaa132.
30. Mitrovic S, Fautrel B. Clinical phenotypes of adult-onset Still's disease: new insights from pathophysiology and literature findings. J Clin Med 2021;10(12): 2633.
31. McGonagle D, Watad A, Savic S. Mechanistic immunological based classification of rheumatoid arthritis. Autoimmun Rev 2018;17(11):1115-23.
32. Savic S, Mistry A, Wilson AG, et l. Autoimmune-autoinflammatory rheumatoid arthritis overlaps: a rare but potentially important subgroup of diseases. RMD Open 2017;3(2):e000550.
33. Cuervo A, SanmartT R, RamTrez J, et al. Palindromic rheumatism: Evidence of four subtypes of palindromic-like arthritis based in either MEFV or rheumatoid factor/ACPA status. Joint Bone Spine 2021;88(6):105235.
34. Cañete JD, Arostegui JI, Queiró R, et al. An unexpectedly high frequency of *MEFV* mutations in patients with anti-citrullinated protein antibody-negative palindromic rheumatism. Arthritis Rheum 2007;56(8):2784-8.
35. Mitrovic S, Hassold N, Kamissoko A, et al. Adult-onset Still's disease or systemic-onset juvenile idiopathic arthritis and spondyloarthritis: overlapping syndrome or

phenotype shift? Rheumatology (Oxford) 2021 Sep 24:keab726.
36. Rajabally MN, Watermeyer GA, Levin DA. A case of Crohn's disease complicated by adult onset Still's disease. J Crohns Colitis 2010;4(4):475-8.
37. Katsanos KH, Siozopoulou V, Sigounas D, et al. Adult-onset Still's disease preceding Crohn's disease. J Crohns Colitis 2013;7(3):e93-8.
38. Kono M, Oshitani N, Sawa Y, et al. Crohn's disease complicated by adult-onset Still's disease. J Gastroenterol 2003;38(9):891-5.
39. Semiz H, Kobak S. Coexistence of sarcoidosis and adult onset Still disease. Reumatol Clin (Engl Ed) 2019;15(5):e18-20.
40. GanhЛo S, Ferreira RM, Guerra M, et al. Adult-onset Still's disease in a patient with a previous diagnosis of acute sarcoidosis: A rare association. J Clin Rheumatol 2021;27(7):e271.
41. Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, et al. Somatic mutations in UBA1 and severe adult-onset autoinflammatory disease. N Engl J Med 2020;383(27):2628-38.
42. Kacar M, Pathak S, Savic S. Hereditary systemic autoinflammatory diseases and Schnitzler's syndrome. Rheumatology (Oxford) 2019;58(Suppl 6):vi31-43.
43. Bixio R, Rossini M, Giollo A. Efficacy of interleukin-1 blockade in Schnitzler's syndrome without detectable monoclonal gammopathy: a case-based review. Clin Rheumatol 2021;40(7):2973-7.
44. Fujita Y, Asano T, Sakai A, et al. A case of Schnitzler's syndrome without monoclonal gammopathy successfully treated with canakinumab. BMC Musculoskelet Disord 2021;22(1):257.
45. Gusdorf L, Lipsker D. Neutrophilic urticarial dermatosis: an entity bridging monogenic and polygenic autoinflammatory disorders, and beyond. J Eur Acad Dermatol Venereol 2020;34(4):685-90.
46. Hartig I, Schroeder JO, Mrowietz U. Neutrophilic urticarial dermatosis (NUD) in probable adult-onset Still disease responding to anakinra. J Clin Rheumatol 2014;20(2):96-8.
47. Narv3ez Garcia FJ, Pascual M, et al. Adult-onset Still's disease with atypical cutaneous manifestations. Medicine (Baltimore) 2017;96(11):e6318.
48. Mitrovic S, Fautrel B. Complications of adult-onset Still's disease and their management. Expert Rev Clin Immunol 2018;14(5):351-65.
49. Goda K, Kenzaka T, Hoshijima M, et al. Adult-onset Still's disease with macrophage activation syndrome diagnosed and treated based on cytokine profiling: a case-based review. Rheumatol Int 2020;40(1):145-52.
50. Wang R, Li T, Ye S, et al. Macrophage activation syndrome associated with adult-onset Still's disease: a multicenter retrospective analysis. Clin Rheumatol 2020; 39(8):2379-86.
51. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. Arthritis Rheumatol 2014;66(9):2613-20..
52. Javaux C, El-Jammal T, Neau PA, et al. Detection and prediction of macrophage activation syndrome in Still's disease. J Clin Med 2021;11(1):206.
53. Wahbi A, Tessoulin B, BretonniПre C, et al. Catastrophic adult-onset Still's disease as a distinct life-threatening clinical subset: case-control study with dimension reduction analysis. Arthritis Res Ther 2021;23(1):256.
54. Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, et al. Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. Medicine (Baltimore) 1991;70(2):118-36.
55. Ruscitti P, Cipriani P, Masedu F, et al. Adult-onset Still's disease: evaluation of prognostic tools and validation of the systemic score by analysis of 100 cases from three centers. BMC Med 2016;14(1):194.
56. Rau M, Schiller M, Krienke S, et al. Clinical manifestations but not cytokine profiles differentiate adult-onset Still's disease and sepsis. J Rheumatol 2010;37(11): 2369-76.
57. Mitrovic S, Fautrel B. New markers for adult-onset Still's disease. Joint Bone Spine 2018;85(3):285-93.
58. Maranini B, Ciancio G, Govoni M. Adult-onset Still's disease: novel biomarkers of specific subsets, disease activity, and relapsing forms. Int J Mol Sci 2021; 22(24):13320.
59. Kim HA, An JM, Nam JY, et al. Serum S100A8/A9, but not follistatin-like protein 1 and interleukin 18, may be a useful biomarker of disease activity in adult-onset Still's disease. J Rheumatol 2012;39(7):1399-406.
60. Koga T, Sumiyoshi R, Furukawa K, et al. Interleukin-18 and fibroblast growth factor 2 in combination is a useful diagnostic biomarker to distinguish adult-onset Still's disease from sepsis. Arthritis Res Ther 2020;22(1):108.
61. Zhang W, Yang T, Zhang H, et al. Biomarker screening and validation for the differentiation of bloodstream infection from adult-onset Still's disease: A prospective cohort study. Cytokine 2021;146:155642.
62. Kudela H, Drynda S, Lux A, et al. Comparative study of Interleukin-18 (IL-18) serum levels in adult onset Still's disease (AOSD) and systemic onset juvenile idiopathic arthritis (sJIA) and its use as a biomarker for diagnosis and evaluation of disease activity. BMC Rheumatol 2019;3:4.
63. Priori R, Colafrancesco S, Alessandri C, et al. Interleukin 18: a biomarker for differential diagnosis between adult-onset Still's disease and sepsis. J Rheumatol 2014;41(6):1118-23.
64. Girard C, Rech J, Brown M, et al. Elevated serum levels of free interleukin-18 in adult-onset Still's disease. Rheumatology (Oxford) 2016;55(12):2237-47.
65. Nam SW, Kang S, Lee JH, Yoo DH. Different features of interleukin-37 and interleukin-18 as disease activity markers of adult-onset Still's disease. J Clin Med 2021;10(5):910.
66. Shiga T, Nozaki Y, Tomita D, et al. Usefulness of interleukin-18 as a diagnostic biomarker to differentiate adult-onset Still's disease with/without macrophage activation syndrome from other secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. Front Immunol 2021;12:750114.
67. Satx H, Ezger HS, Aysert Yxldxz P, et al. Prognostic value of interleukin-18 and its association with other inflammatory markers and disease severity in COVID-19. Cytokine 2021;137:155302.
68. Chen PK, Lan JL, Huang PH, et al. Interleukin-18 is a potential biomarker to discriminate active adult-onset Still's disease from COVID-19. Front Immunol 2021;12:719544.
69. Di Benedetto P, Cipriani P, Iacono D, et al. Ferritin and C-reactive protein are predictive biomarkers of mortality and macrophage activation syndrome in adult onset Still's disease. Analysis of the multicentre Gruppo Italiano di Ricerca in Reumatologia Clinica e Sperimentale (GIRRCS) cohort. PLoS One 2020;15(7): e0235326.
70. Kirino Y, Kawaguchi Y, Tada Y, et al. Beneficial use of serum ferritin and heme oxygenase-1 as biomarkers in adult-onset Still's disease: A multicenter retrospective study. Mod Rheumatol 2018;28(5):858-64.
71. Jiang L, Xiu Y, Gu T, et al. Imaging characteristics of adult onset Still's disease demonstrated with ^{18}F-FDG PET/CT. Mol Med Rep 2017;16(3):3680—6.
72. Dong MJ, Wang CQ, Zhao K, et al. ^{18}F-FDG PET/CT in patients with adult-onset Still's disease. Clin Rheumatol 2015;34(12):2047—56.
73. An Y-S, Suh C-H, Jung J-Y, et al. The role of ^{18}F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the assessment of disease activity of adult-onset Still's disease. Korean J Intern Med 2017;32(6):1082—9.
74. Yamashita H, Kubota K, Takahashi Y, et al. Clinical value of ^{18}F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with adult-onset Still's disease: a seven-case series and review of the literature. Mod Rheumatol 2014;24(4):645—50.
75. Wan L, Gao Y, Gu J, et al. Total metabolic lesion volume of lymph nodes measured by ^{18}F-FDG PET/CT: a new predictor of macrophage activation syndrome in adult-onset Still's disease. Arthritis Res Ther 2021;23(1):97.
76. Brisset J, Jamilloux Y, Dumonteil S, et al. Characteristics and clinical value of ^{18}F-FDG PET/CT in the management of adult-onset Still's disease: 35 cases. J Clin Med 2021;10(11):2489.
77. Pak K, Kim S-J, Kim IJ, et al. Impact of cytokines on diffuse splenic ^{18}F-fluorodeoxyglucose uptake during positron emission tomography/computed tomography. Nucl Med Commun 2013;34(1):64—70.
78. Bindoli S, Galozzi P, Magnani F, et al. ^{18}F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography with magnetic resonance for diagnosing adult-onset Still's disease. Front Med (Lausanne) 2020;7:544412.
79. Cavalli G, Farina N, Campochiaro C, et al. Current treatment options and safety considerations when treating adult-onset Still's disease. Expert Opin Drug Saf 2020;19(12):1549-58.
80. Ma Y, Meng J, Jia J, et al. Current and emerging biological therapy in adult-onset Still's disease. Rheumatology (Oxford) 2021;60(9):3986-4000.
81. Colafrancesco S, Manara M, Bortoluzzi A, et al.; AOSD Consensus Group. Management of adult-onset Still's disease with interleukin-1 inhibitors: evidence- and consensus-based statements by a panel of Italian experts. Arthritis Res Ther 2019;21(1):275.
82. Mimura T, Kondo Y, Ohta A, et al. Evidence-based clinical practice guideline for adult Still's disease. Mod Rheumatol 2018;28(5):736-57.
83. Oray M, Abu Samra K, Ebrahimiadib N, et al. Long-term side effects of glucocorticoids. Expert Opin Drug Saf 2016;15(4):457-65.
84. 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.
85. Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и аутоиммунитет. Научно-практическая ревматология 2021;59(1):5-30 [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and autoimmunity. Rheumatology Science and Practice 2021;59(1):5-30 (In Russ.)].
86. Wang Y, Zhu K, Dai R, et al. Specific interleukin-1 inhibitors, specific interleukin-6 inhibitors, and GM-CSF blockades for COVID-19 (at the edge of sepsis): A systematic review. Front Pharmacol 2022;12:804250.
87. Solimani F, Meier K, Ghoreschi K. Janus kinase signaling as risk factor and therapeutic target for severe SARS-CoV-2 infection. Eur J Immunol 2021;51:1071-5.
88. Alunno A, Najm A, Mariette X, et al. Immunomodulatory therapies for SARS-CoV-2 infection: a systematic literature review to inform EULAR points to consider. Ann Rheum Dis 2021;80(6):803—15.
89. Dinarello CA, van der Meer JW. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in humans. Semin Immunol 2013;25(6):469-84.
90. Malcova H, Milota T, Strizova Z, et al. Interleukin-1 blockade in polygenic autoinflammatory disorders: where are we now? Front Pharmacol 2021;11:619273.
91. Cavalli G, Dinarello CA. Anakinra therapy for non-cancer inflammatory diseases. Front Pharmacol 2018;9:1157.
92. Stefania S, Colia R, Cinzia R, et al. Off-label use of anti-IL-1 drugs in rheumatic diseases. Int J Immunopathol Pharmacol 2021;35:20587384211006584.
93. Maniscalco V, Abu-Rumeileh S, Mastrolia MV, et al. The off-label use of anakinra in pediatric systemic autoinflammatory diseases. Ther Adv Musculoskelet Dis 2020 Oct 16;12:1759720X20959575.
94. Nordström D, Knight A, Luukkainen R, et al. Beneficial effect of interleukin 1 inhibition with anakinra in adult-onset Still's disease. An open, randomized, multicenter study. J Rheumatol 2012;39(10):2008-11.
95. Lyquerre T, Quartier P, Rosellini D, et al. Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France. Ann Rheum Dis 2008;67:302-8.
96. Giampietro C, Ridene M, Lequerre T, et al. Anakinra in adult-onset Still's disease: long-term treatment in patients resistant to conventional therapy. Arthritis Care Res (Hoboken) 2013;65(5):822-6.
97. Vercruysse F, Barnetche T, Lazaro E, et al. Adult-onset Still's disease biological treatment strategy may depend on the phenotypic dichotomy. Arthritis Res Ther 2019;21(1):53.
98. Laskari K, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Efficacy and long-term follow-up of IL-1R inhibitor anakinra in adults with Still's disease: a case-series study. Arthritis Res Ther 2011;13(3):R91.
99. Cavalli G, Franchini S, Aiello P, et al. Efficacy and safety of biological agents in adult-onset Still's disease. Scand J Rheumatol 2015;44(4):309-14.
100. Colafrancesco S, Priori R, Valesini G, et al. Response to interleukin-1 inhibitors in 140 Italian patients with adult-onset Still's disease: A multicentre retrospective observational study. Front Pharmacol 2017;8:369.
101. Dall'Ara F, Frassi M, Tinkani A. A retrospective study of patients with adult-onset Still's disease: is pericarditis a possible predictor for biological disease-modifying anti-rheumatic drugs need? Clin Rheumatol 2016;35:2117-23.
102. Gerfaud-Valentin M, Maucort-Boulch D, Hot A, et al. Adult-onset still disease: manifestations, treatment, outcome, and prognostic factors in 57 patients. Medicine (Baltimore) 2014;93(2):91-9.
103. Iliou C, Papagoras C, Tsifetaki N, et al. Adult-onset Still's disease: clinical, serological and therapeutic considerations. Clin Exp Rheumatol 2013;31(1):47-52.
104. Rossi-Semerano L, Fautrel B, Wendling D, et al. Tolerance and efficacy of off-label anti-interleukin-1 treatments in France: a nationwide survey. Orphanet J

Rare Dis 2015;10:19.
105.Vitale A, Insalaco A, Sfriso P, et al. A Snapshot on the on-label and off-label use of the interleukin-1 inhibitors in Italy among rheumatologists and pediatric rheumatologists: A nationwide multi-center retrospective observational study. Front Pharmacol 2016;7:380.
106.Sfriso P, Priori R, Valesini G, et al. Adult-onset Still's disease: an Italian multicentre retrospective observational study of manifestations and treatments in 245 patients. Clin Rheumatol 2016;35(7):1683-9..
107.Ortiz-Sanjuán F, Blanco R, Riancho-Zarrabeitia L, et al. Efficacy of Anakinra in refractory adult-onset Still's disease: multicenter study of 41 patients and literature review. Medicine (Baltimore) 2015;94(39):e1554.
108.Vitale A, Cavalli G, Colafrancesco S, et al. Long-term retention rate of Anakinra in adult onset Still's disease and predictive factors for treatment response. Front Pharmacol 2019;10:296.
109.Campochiaro C, Farina N, Tomelleri A, De Luca G, et al. Drug retention rates of biological agents in adult onset Still's disease. Semin Arthritis Rheum 2021;51(1):1-6.
110.Vastert SJ, Jamilloux Y, Quartier P, et al. Anakinra in children and adults with Still's disease. Rheumatology (Oxford) 2019;58(Suppl 6):vi9-22.
111.Giacomelli R, Sota J, Ruscitti P, et al. The treatment of adult-onset Still's disease with anakinra, a recombinant human IL-1 receptor antagonist: a systematic review of literature. Clin Exp Rheumatol 2021;39(1):187-95.
112.Kedor C, Tomaras S, Baeumer D, Feist E. Update on the therapy of adult-onset Still's disease with a focus on IL-1-inhibition: a systematic review. Ther Adv Musculoskelet Dis 2021;13:1759720X211059598.
113.Vastert SJ, de Jager W, Noordman BJ, et al. Effectiveness of first-line treatment with recombinant interleukin-1 receptor antagonist in steroid-naive patients with new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis: results of a prospective cohort study. Arthritis Rheumatol 2014;66(4):1034-43.
114.Ter Haar NM, van Dijkhuizen EHP, Swart JF, et al. Treatment to target using recombinant interleukin-1 receptor antagonist as first-line monotherapy in new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis: results from a five-year follow-up study. Arthritis Rheumatol 2019;71(7):1163-73.
115.Vitale A, Cavalli G, Ruscitti P, et al. Comparison of early vs. delayed Anakinra treatment in patients with adult onset Still's disease and effect on clinical and laboratory outcomes. Front Med (Lausanne) 2020;7:42.
116.Ruscitti P, Ursini F, Sota J, et al. The reduction of concomitant glucocorticoids dosage following treatment with IL-1 receptor antagonist in adult onset Still's disease. A systematic review and meta-analysis of observational studies. Ther Adv Musculoskelet Dis 2020;12:1759720X20933133.
117.Mehta P, Cron RQ, Hartwell J, et al. Silencing the cytokine storm: the use of intravenous anakinra in haemophagocytic lymphohistiocytosis or macrophage activation syndrome. Lancet Rheumatol 2020;2(6):e358-67.
118.Gilboa M, Bornstein G, Ben-Zvi I, Grossman C. Macrophage activation syndrome complicating rheumatic diseases in adults: case-based review. Rheumatol Int 2020;40(4):663-9.
119.Ajeganova S, De Becker A, Schots R. Efficacy of high-dose anakinra in refractory macrophage activation syndrome in adult-onset Still's disease: when dosage matters in overcoming secondary therapy resistance. Ther Adv Musculoskelet Dis 2020;12:1759720X20974858.
120.Monteagudo LA, Boothby A, Gertner E. Continuous intravenous Anakinra infusion to calm the cytokine storm in macrophage activation syndrome. ACR Open Rheumatol 2020;2(5):276-82.
121.Gram H. Preclinical characterization and clinical development of ILARIS(®) (canakinumab) for the treatment of autoinflammatory diseases. Curr Opin Chem 2016;32:1-9.
122.Gram H. The long and winding road in pharmaceutical development of canakinumab from rare genetic autoinflammatory syndromes to myocardial infarction and cancer. Pharmacol Res 2020;154:104139.
123.Kedor C, Listing J, Zernicke J, et al. Canakinumab for treatment of adult-onset Still's disease to achieve reduction of arthritic manifestation (CONSIDER): phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, investigator-initiated trial. Ann Rheum Dis 2020;79(8):1090-7.
124.Kontzias A, Efthimiou P. The use of Canakinumab, a novel IL-1beta long-acting inhibitor, in refractory adult-onset Still's disease. Semin Arthritis Rheum 2012; 42(2):201-5.
125.Banse C, Vittecoq O, Benhamou Y, et al. Reactive macrophage activation syndrome possibly triggered by canakinumab in a patient with adult-onset Still's disease. Joint Bone Spine 2013;80(6):653-5.
126.Eriksson P, Jacobs C, Sъderkvist P. A patient with a phenotype of adult-onset still disease, but a genotype typical of cryopyrin-associated periodic fever syndrome. J Rheumatol 2013;40(9):1632-3.
127.Barsotti S, Neri R, Iacopetti V, et al. Successful treatment of refractory adult-onset still disease with canakinumab: a case report. J Clin Rheumatol 2014;20(2): 121.
128.Lo Gullo A, Caruso A, Pipitone N, et al. Canakinumab in a case of adult onset Still's disease: efficacy only on systemic manifestations. Joint Bone Spine 2014; 81(4):376-7.
129.Rossi-Semerano L, Fautrel B, Wendling D, et al. Tolerance and efficacy of off-label anti-interleukin-1 treatments in France: a nationwide survey. Orphanet J Rare Dis 2015;10:19.
130.Colafrancesco S, Priori R, Valesini G, et al. Response to interleukin-1 inhibitors in 140 Italian patients with adult-onset Still's disease: A multicentre retrospective observational study. Front Pharmacol 2017;8:369.
131.Feist E, Quartier P, Fautrel B, et al. Efficacy and safety of canakinumab in patients with Still's disease: exposure-response analysis of pooled systemic juvenile idiopathic arthritis data by age groups. Clin Exp Rheumatol 2018;36(4):668-75.
132.Schwartz C, Taylor A, Zaidi Z. Expand the differential think beyond rheumatoid arthritis. BMJ Case Rep 2018;2018:bcr2018225618.
133.Breillat P, Tourte M, Romero P, et al. Interleukin-1 inhibitors and dacryoadenitis in adult-onset Still disease. Ann Intern Med 2018;168(6):455-6.
134.Cavalli G, Tomelleri A, De Luca G, et al. Efficacy of canakinumab as first-line biologic agent in adult-onset Still's disease. Arthritis Res Ther 2019;21(1):54.
135.Chamseddin B, Marks E, Dominguez A, et al. Refractory macrophage activation syndrome in the setting of adult-onset Still disease with hemophagocytic lymphohistiocytosis detected on skin biopsy treated with canakinumab and tacrolimus. J Cutan Pathol 2019;46(7):528-31.
136.Khairoun M, Meynen F, Vercoutere W, Leavis HL. Case series of three adult patients with exceptional clinical presentations of haemophagocytic lymphohistiocytosis. Neth J Med 2020;78(3):136-41
137.Kedor C, Listing J, Zernicke J, et al. Canakinumab for treatment of adult-onset Still's disease to achieve reduction of arthritic manifestation (CONSIDER): phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, investigator-initiated trial. Ann Rheum Dis 2020;79(8):1090-7.
138.Vitale A, Berlengiero V, Sota J, et al. Real-life data on the efficacy of canakinumab in patients with adult-onset Still's disease. Mediators Inflamm 2020;8054961.
139.Laskari K, Tektonidou MG, Katsiari C, et al. Outcome of refractory to conventional and/or biologic treatment adult Still's disease following canakinumab treatment: Countrywide data in 50 patients. Semin Arthritis Rheum 2021;51:137-43.
140.Campochiaro C, Tomelleri A, Giacomo D, et al. Efficacy of canakinumab treatment in adult-onset Still's disease. Arthritis Rheumatol. 2019; 71 (suppl 10). https://acrabstracts.org/abstract/efficacy-of-canakinumab-treatment-in-adult-onset-stills-disease/. Accessed October 15, 2021.
141.Nolmellen A, Campochiaro C, de Luca G, et al. Efficacy and safety of canakinumab in adult-onset Still`s disease: a single-center real-life experience. Ann Rheum Dis 2020.doi:10.1136/annrheumdis-2020-eular.2352.
142.Cota-Arce JM, Cota J, De León-Nava MA, et al. Efficacy and safety of canakinumab in the treatment of adult-onset Still's disease: A systematic review. Semin Arthritis Rheum 2021 Aug 27:S0049-0172(21)00161-X.
143.Sfriso P, Bindoli S, Doria A, et al. Canakinumab for the treatment of adult-onset Still's disease. Expert Rev Clin Immunol 2020;16(2):129-38.
144.Ghannam K, Zernicke J, Kedor C, et al. Distinct effects of interleukin-1β inhibition upon cytokine profile in patients with adult-onset Still's disease and active articular Manifestation Responding to Canakinumab. J Clin Med 2021;10: 4400.
145.Chen DY, Lan JL, Lin FJ, Hsieh TY. Proinflammatory cytokine profiles in sera and pathological tissues of patients with active untreated adult onset Still's disease. J. Rheumatol 2004;31:2189–98.
146.Hoshino T, Ohta A, Yang D, et al. Elevated serum interleukin 6, interferon-gamma, and tumor necrosis factor-alpha levels in patients with adult Still's disease. J Rheumatol 1998;25(2):396-8.
147.Kaneko Y, Kameda H, Ikeda K, et al. Tocilizumab in patients with adult-onset Still's disease refractory to glucocorticoid treatment: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III trial. Ann Rheum Dis 2018;77(12):1720-9.
148.Thonhofer R, Hiller M, Just H, et al. Treatment of refractory adult-onset Still's disease with tocilizumab: report of two cases and review of the literature. Rheumatol Int 2011;31(12):1653-6.
149.Puéchal X, DeBandt M, Berthelot JM, et al. Tocilizumab in refractory adult Still's disease. Arthritis Care Res (Hoboken) 2011;63(1):155-9.
150.Elkayam O, Jiries N, Dranitzki Z, et al. Tocilizumab in adult-onset Still's disease: the Israel experience. J Rheumatol 2014;41(2):244-7.
151.Song ST, Kim JJ, Lee S, et al. Efficacy of tocilizumab therapy in Korean patients with adult-onset Still`s disease: a multicenter retrospective study of 22 cases. Clin Exp Rheumatol 2016;34:S64-71.
152.Nishina N, Kaneko Y, Kameda H, Takeuchi T. The effect of tocilizumab on preventing relapses in adult-onset Still's disease: A retrospective, single-center study. Mod Rheumatol 2015;25(3):401-4.
153.Cavalli G, Franchini S, Aiello P, et al. Efficacy and safety of biological agents in adult-onset Still's disease. Scand J Rheumatol 2015;44(4):309-14.
154.Asanuma YF, Mimura T, Tsuboi H, et al. Nationwide epidemiological survey of 169 patients with adult Still's disease in Japan. Mod Rheumatol 2015;25:393-400.
155.Ortiz-Sanjuán F, Blanco R, Calvo-Rio V, et al. Efficacy of tocilizumab in conventional treatment-refractory adult-onset Still's disease: multicenter retrospective open-label study of thirty-four patients. Arthritis Rheumatol 2014;66(6):1659-65.
156.Bannai E, Yamashita H, et al. Successful tocilizumab therapy in seven patients with refractory adult-onset Still's disease. Mod Rheumatol 2016;26:297-301.
157.Suematsu R, Ohta A, Matsuura E, et al. Therapeutic response of patients with adult Still's disease to biologic agents: multicenter results in Japan. Mod Rheumatol 2012;22(5):712-9.
158.Cipriani P, Ruscitti P, Carubbi F, et al. Tocilizumab for the treatment of adult-onset Still's disease: results from a case series. Clin Rheumatol. 2014;33(1):49-55.
159.Sabnis GR, Gokhale YA, Kulkarni UP. Tocilizumab in refractory adult-onset Still's disease with aseptic meningitis – efficacy of interleukin-6 blockade and review of the literature. Semin Arthritis Rheum 2011;40(4):365-8.
160.Suematsu R, Ohta A, Matsuura E, et al Therapeutic response of patients with adult Still's disease to biologic agents: multicenter results in Japan. Mod Rheumatol 2012;22(5):712-9.
161.Torigoe M, Maeshima K, Kuriyama Y, et al. Effectiveness of subcutaneous tocilizumab in refractory adult Still's disease: report of three cases and a review of the literature. Mod Rheumatol Case Rep 2021;5(2):365-70.
162.Reihl Crnogaj M, Čubelić D, Babić A, et al. Treatment of refractory adult onset Still's disease with tocilizumab - a single centre experience and literature review. Rheumatol Int 2020;40(8):1317-25.
163.Kobayashi D, Ito S, Murasawa A, et al. Two cases of adult-onset Still's disease treated with tocilizumab that achieved tocilizumab-free remission. Intern Med 2015;54(20):2675-9.
164.Simeni Njonnou SR, Soyfoo MS, Vandergheynst FA. Efficacy of sarilumab in adult-onset Still's disease as a corticosteroid-sparing agent. Rheumatology (Oxford) 2019;58(10):1878-9.
165.Kxr S, Ezgen M, Zontul S. Adult-onset still's disease and treatment results with tocilizumab. Int J Clin Pract 2021;75(3):e13936.
166.Tang KT, Hsieh CW, Chen HH, et al. The effectiveness of tocilizumab in treating refractory adult-onset Still's disease with dichotomous phenotypes: IL-18 is a potential predictor of therapeutic response. Clin Rheumatol 2022;41(2):557-66.
167.Ma Y, Wu M, Zhang X, et al. Efficacy and safety of tocilizumab with inhibition of interleukin-6 in adult-onset Still's disease: A meta-analysis. Mod Rheumatol 2018;28(5):849-57.
168.Tsuchida Y, Sumitomo S, Shoda H, et al. Macrophage activation syndrome associated with tocilizumab treatment in adult-onset Still's disease. Mod Rheumatol 2017;27(3):556-7.
169.Naniwa T, Uehara K, Yamabe T, et al. Reintroduction of tocilizumab elicited macrophage activation syndrome in a patient with adult-onset Still's disease with a previous successful tocilizumab treatment. Mod Rheumatol Case Rep 2021;5:360.

170. Yokota S, Itoh Y, Morio T, et al. Macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis under treatment with tocilizumab. J Rheumatol 2015;42(4):712-22.
171. Reiff A. Treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis with tocilizumab - the role of anti-interleukin-6 therapy after a decade of treatment. Biol Ther 2012; 2(1):1.
172. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, et al.; PRINTO; PRCSG. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. N Engl J Med 2012;367(25):2385-95.
173. Blandizzi C, Gionchetti P, Armuzzi A, et al. The role of tumour necrosis factor in the pathogenesis of immune-mediated diseases. Int J Immunopathol Pharmacol 2014;27(1 Suppl):1-10.
174. Fujii T, Nojima T, Yasuoka H, et al. Cytokine and immunogenetic profiles in Japanese patients with adult Still's disease. Association with chronic articular disease. Rheumatology (Oxford) 2001;40(12):1398-404.
175. Chen DY, Lan JL, Lin FJ, Hsieh TY. Proinflammatory cytokine profiles in sera and pathological tissues of patients with active untreated adult onset Still's disease. J Rheumatol 2004;31(11):2189-98.
176. Cavagna L, Caporali R, Epis O, et al. Infliximab in the treatment of adult Still's disease refractory to conventional therapy. Clin Exp Rheumatol 2001;19:329-32.
177. Kraetsch HG, Antoni C, Kalden JR, Manger B. Successful treatment of a small cohort of patients with adult onset of Still's disease with infliximab: first experiences. Ann Rheum Dis 2001;60 Suppl 3(Suppl 3):iii55-7.
178. Fautrel B, Sibilia J, Mariette X, Combe B. Tumour necrosis factor alpha blocking agents in refractory adult Still's disease: an observational study of 20 cases. Ann Rheum Dis 2005;64(2):262-6.
179. Husni ME, Maier AL, Mease PJ, et al. Etanercept in the treatment of adult patients with Still's disease. Arthritis Rheum 2002;46(5):1171-6.
180. Benucci M, Li GF, Del Rosso A, Manfredi M. Adalimumab (anti-TNF-alpha) therapy to improve the clinical course of adult-onset Still's disease: the first case report. Clin Exp Rheumatol 2005;23(5):733.
181. Rech J, Ronneberger M, Englbrecht M, et al. Successful treatment of adult-onset Still's disease refractory to TNF and IL-1 blockade by IL-6 receptor blockade. Ann Rheum Dis 2011;70(2):390-2.
182. Dilhuydy MS, Vatan R, Etienne G, et al. Prolonged efficacy of infliximab for refractory adult-onset Still's disease. Clin Exp Rheumatol 2005;23(1):121-2.
183. Asherson RA, Pascoe L. Adult onset Still's disease: response to Enbrel. Ann Rheum Dis 2002;61(9):859-60.
184. Maeshima K, Ishii K, Iwakura M, et al. Adult-onset Still's disease with macrophage activation syndrome successfully treated with a combination of methotrexate and etanercept. Mod Rheumatol 2012;22(1):137-41.
185. Kumari R, Uppal SS. Prolonged remission in adult-onset Still's disease with etanercept. Clin Rheumatol 2006;25(1):106-8.
186. Kiyonaga Y, Maeshima K, et al. Steroid-sparing effects of etanercept in a patient with steroid-dependent adult-onset Still's disease. Intern Med 2014; 53:1209-13.
187. Zhou S, Qiao J, Bai J, et al. Biological therapy of traditional therapy-resistant adult-onset Still's disease: an evidence-based review. Ther Clin Risk Manag 2018; 14:167-71.
188. Campochiaro C, Farina N, Tomelleri A, et al. Drug retention rates of biological agents in adult onset Still's disease. Semin Arthritis Rheum 2021;51(1):1-6.
189. Sota J, Rigante D, Ruscitti P, et al. Anakinra drug retention rate and predictive factors of long-term response in systemic juvenile idiopathic arthritis and adult onset Still disease. Front Pharmacol 2019;10:918.
190. Vitale A, Cavalli G, Colafrancesco S, et al. Long-term retention rate of Anakinra in adult onset Still's disease and predictive factors for treatment response. Front Pharmacol 2019;10:296.
191. Gabay C, Fautrel B, Rech J, et al. Open-label, multicentre, dose-escalating phase II clinical trial on the safety and efficacy of tadekinig alfa (IL-18BP) in adult-onset Still's disease. Ann Rheum Dis 2018;77(6):840-7.
192. Kiltz U, Kiefer D, Braun J, et al. Prolonged treatment with Tadekinig alfa in adult-onset Still's disease. Ann Rheum Dis 2020;79(1):e10.
193. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, et al. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. Nat Rev Drug Discov 2017;16:843-62.
194. Насонов Е.Л., Лила А.М. Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. Научно-практическая ревматология 2019;57(1):8-16 [Nasonov EL, Lila AM. Janus kinase inhibitors in immuno-inflammatory rheumatic diseases: new opportunities and prospects. Rheumatology Science and Practice 2019;57(1):8-16 (In Russ.)].
195. Liu C, Kieltyka J, Fleischmann R, et al. A decade of JAK inhibitors: what have we learned and what may be the future? Arthritis Rheumatol 2021;73:2166-78..
196. Spinelli FR, Meylan F, O'Shea JJ, Gadina M. JAK inhibitors: Ten years after. Eur J Immunol 2021;51(7):1615-27.
197. Hu Q, Wang M, Jia J, et al. Tofacitinib in refractory adult-onset Still's disease: 14 cases from a single centre in China. Ann Rheum Dis 2020;79(6):842-4.
198. Honda M, Moriyama M, Kondo M, et al. Tofacitinib-induced remission in refractory adult-onset Still's disease complicated by macrophage activation syndrome. Scand J Rheumatol 2020;49(4):336-8.
199. Ladhari C, Jorgensen C, Pers YM. Treatment of refractory adult onset Still's disease with combination anakinra and baricitinib therapy. Rheumatology (Oxford) 2019;58(4):736-7.
200. Ostrowski RA, Tehrani R, Kadanoff R. Refractory adult-onset still disease successfully treated with abatacept. J Clin Rheumatol 2011;17(6):315-7.
201. Quartuccio L, Maset M, De Vita S. Efficacy of abatacept in a refractory case of adult-onset Still's disease. Clin Exp Rheumatol 2010;28(2):265-7.
202. Ahmadi-Simab K, Lamprecht P, Jankowiak C, et al. Successful treatment of refractory adult onset Still's disease with rituximab. Ann Rheum Dis 2006;65: 1117-8.
203. Lee WS, Yoo WH. Rituximab for refractory adult-onset Still's disease with thrombotic microangiopathy. Rheumatology (Oxford) 2014;53(9):1717-8.
204. Padilla-Ibarra J, Sanchez-Ortiz A, Sandoval-Castro C, Ramos-Remus C. Rituximab treatment for pulmonary arterial hypertension in adult-onset Still's disease. Clin Exp Rheumatol 2013;31(4):657-8.
205. Mohammed R. Anti-CD-20 therapy in refractory adult Still's disease. Open J Rheumatol Autoimmune Dis 2012;2 (2):3-5.
206. Merli P, Algeri M, Gaspari S, Locatelli F. Novel therapeutic approaches to familial HLH (Emapalumab in FHL). Front Immunol 2020;11:608492.
207. Gabr JB, Liu E, Mian S, Pillittere J, et al. Successful treatment of secondary macrophage activation syndrome with emapalumab in a patient with newly diagnosed adult-onset Still's disease: case report and review of the literature. Ann Transl Med 2020;8(14):887.
208. Tang S, Li S, Zheng S, et al. Understanding of cytokines and targeted therapy in macrophage activatiob syndrome. Semin Arthritis Rheum 2020;51:198-210.
209. Chen PK, Chen DY. An update on the pathogenic role of macrophages in adult-onset Still's sisease and its implication in clinical manifestations and novel therapeutics. J Immunol Res 2021;2021:8998358.
210. Grom AA, Ilowite NT, Pascual V, et al. Rate and clinical presentation of macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with Canakinumab. Arthritis Rheumatol 2016;68(1):218-28.
211. Yokota S, Itoh Y, Morio T, et al. Macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis under treatment with tocilizumab. J Rheumatol 2015;42(4):712-22.
212. Henter JI, von Bahr Greenwood T, Bergsten E. Emapalumab in primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. N Engl J Med 2020;383(6):596-8.
213. Lounder DT, Bin Q, de Min C, Jordan MB. Treatment of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis with emapalumab despite severe concurrent infections. Blood Adv 2019;3(1):47-50.
214. Zhang Q, Wei A, Ma HH, et al. A pilot study of ruxolitinib as a front-line therapy for 12 children with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. Haematologica 2021;106(7):1892-901.
215. Hansen S, Alduaij W, Biggs CM, et al. Ruxolitinib as adjunctive therapy for secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: A case series. Eur J Haematol 2021; 106(5):654-61.
216. Vercruysse F, Barnetche T, Lazaro E, et al. Still's disease biological treatment strategy may depend on the phenotypic dichotomy. Arthritis Res Ther 2019;21: 53.
217. Hinze T, Kessel C, Hinze CH, et al. A dysregulated interleukin-18/interferon-γ/CXCL9 axis impacts treatment response to canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology (Oxford) 2021 Feb 10:keab113.
218. Ghannam K, Zernicke J, Kedor C, et al. Distinct effects of interleukin-1β inhibition upon cytokine profile in patients with adult-onset Still's disease and active articular manifestation responding to Canakinumab. J Clin Med 2021;10: 4400.
219. Verweyen EL, Pickering A, Grom AA, Schulert GS. Distinct gene expression signatures characterize strong clinical responders versus nonresponders to Canakinumab in children with systemic juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheumatol 2021;73(7):1334-40.
220. Segú-Vergés C, Coma M, Kessel C, et al. Application of systems biology-based in silico tools to optimize treatment strategy identification in Still's disease. Arthritis Res Ther 2021;23(1):126.

Adult-onset Still's disease: perspectives on diagnosis and treatment

E.L. Nasonov[1,2]

[1]Nasonova Research Institute of Rheumatology,
[2]Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (SJIA) and adult-onset Still's disease (AOSD) are systemic autoinlammatory diseases of unknown aetiology that are related to similar genetically determined disorders of innate immunity. NLRP3-inflammasome dependent mechanisms of inflammation are associated with increased production of pro-inflammatory cytokines, that is, interleukin (IL)-1 and IL-18, which induce secretion of other mediators of inflammation. The article reviews the current data on pathogenesis, clinical manifestations, laboratory biomarkers and treatment of AOSD.

Key words. *Adult-onset Still's disease, interleukin-1, interleukin-6, anakinra, canakinumab, tocilizumab, biologic agents.*

Conflict of interest: the author reports lecture fees from AbbVie, Eli Lilly, Janssen, Novartis, Pfizer, R-Pharm.

To cite: Nasonov EL. Adult-onset Still's disease: perspectives on diagnosis and treatment. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(1):7-16 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2022-1-7-16.

ЛЕКЦИЯ

Тофацитиниб в лечении анкилозирующего спондилита

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

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

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

Тофацитиниб относится к группе таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов, которые применяют для лечения ревматоидного артрита и других ревматических заболеваний. Препараты этой группы блокируют сигнальную систему JAK/STAT, опосредующую действие различных цитокинов, в том числе интерлейкинов 17, 21 и 23, которые играют важную роль в патогенезе анкилозирующего спондилита (АС). В 48-недельном двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании 3 фазы тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки у пациентов с активным АС по первичному показателю эффективности (частоте ответа по критериям ASAS 20) достоверно превосходил плацебо. Преимущества препарата перед плацебо были подтверждены и при анализе частоты более выраженного ответа по критериям ASAS (ASAS 40) и других вторичных показателей эффективности, отражающих активность АС, подвижность в позвоночнике и качество жизни. Действие тофацитиниба начиналось быстро и сохранялось до конца 48-недельного исследования. На основании полученных данных тофацитиниб был одобрен для лечения активного АС у взрослых пациентов при недостаточной эффективности нестероидных противовоспалительных препаратов.

Ключевые слова. *Анкилозирующий спондилит, ингибиторы янус-киназ, тофацитиниб.*

Для цитирования: Новиков П.И., Щеголева Е.М., Моисеев С.В. Тофацитиниб в лечении анкилозирующего спондилита. Клин фармакол тер 2022;31(1):17-23 [Novikov P, Shchegoleva E, Moiseev S. Tofacitinib in the treatment of ankylosing spondylitis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(1):17-23 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2022-1-17-23.

Анкилозирующий спондилит (АС) – это хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся преимущественным поражением позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений [1,2]. Модифицированные нью-йоркские критерии диагностики АС, помимо типичных клинических проявлений (хроническая боль в спине, уменьшающаяся при физической нагрузке, ограничение движений в поясничном отделе позвоночника в сагиттальной и фронтальной плоскостях и/или ограничение дыхательной экскурсии грудной клетки), предполагают наличие рентгенологических признаков сакроилиита по крайней мере 2 степени при двустороннем поражении или 3-4 степени при вовлечении одного крестцово-подвздошного сустава [3]. На более поздних этапах развития заболевания определяются и структурные изменения в позвоночнике (синдесмофиты). В первые несколько лет после появления симптомов аксиального спондилоартрита (СпА) по крайней мере у половины пациентов рентгенологические признаки определенного сакроилиита отсутствуют [4], что послужило основанием для выделения нерентгенологического аксиального СпА, классификационные критерии которого включают в себя хроническую боль в спине, развившуюся в возрасте до 45 лет и сохраняющуюся ⩾3 мес, и признаки активного воспаления крестцово-подвздошных суставах при магнитно-резонансной томографии – МРТ (отек костного мозга в прилежащих к суставу костях) [5]. Нерентгенологический аксиальный СпА может быть диагностирован и при отсутствии МР-признаков сакроилиита, если у пациента с хронической болью в спине определяется HLA-B27 и имеются еще по крайней мере два признака СпА, такие как воспалительный характер боли в спине, артрит периферических суставов, энтезит, дактилит, увеит, псориаз и др. Необходимо отметить, что в России для диагностики АС допускается применение МРТ при отсутствии достоверных рентгенологических признаков сакроилиита [6].

Основа лечения аксиального АС – физи-

ческие упражнения и регулярный прием неселективных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) или селективных ингибиторов циклооксигеназы-2, которые обладают сопоставимыми эффективностью и безопасностью [7,8]. В отличие от ревматоидного артрита, стандартные базисные противовоспалительные препараты (БПВП), такие как метотрексат и лефлуномид, а также глюкокортикостероиды при аксиальном СпА не эффективны, хотя сульфасалазин может использоваться при наличии поражения периферических суставов [10]. В клинической практике больным АС с высокой активностью воспалительного процесса иногда назначают пульс-терапию высокими дозами глюкокортикостероидов, хотя в международных рекомендациях применение этих препаратов не рекомендуется. При недостаточной эффективности НПВП применяют ингибиторы фактора некроза опухоли-α (ФНО) или интерлейкина (ИЛ)-17 (секукинумаб, иксекизумаб), которые позволяют достичь ответа на лечение примерно у 60-65% больных АС.

Все генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) представляют собой моноклональные антитела или растворимые рецепторы, т.е. белковые молекулы, которые предназначены для парентерального введения и могут вызывать образование антител, в том числе нейтрализующих, и инъекционные реакции. Альтернативой ГИБП могут служить ингибиторы янус-киназ, в частности тофацитиниб, который зарегистрирован для лечения активного АС в Российской Федерации и других странах. Ингибиторы янус-киназ – это пероральные таргетные синтетические БПВП, которые подавляют внутриклеточную систему JAK/STAT, опосредующую эффекты различных цитокинов, в том числе ИЛ-17, и других молекул [10]. Тофацитиниб, ингибирующий JAK1, JAK2 и JAK3 и в меньшей степени тирозинкиназу 2 (TYK2), стал первым препаратом этой группы и в настоящее время применяется для лечения ревматоидного артрита, псориатического артрита, псориаза и язвенного колита. Ниже обсуждаются результаты рандомизированных контролируемых исследований, подтвердивших эффективность и благоприятный профиль безопасности тофацитиниба у больных АС.

Исследование 2 фазы

Целью 16-недельного многоцентрового, рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования 2 фазы было изучение эффективности и безопасности различных доз тофацитиниба (2, 5 и 10 мг два раза в сутки) у взрослых больных активным АС, диагностированным на основании модифицированных нью-йоркских критериев [11]. В исследование были включены 207 пациентов с АС, у которых определялись признаки активности заболевания (счет BASDAI ⩾4 и счет боли в спине по визуальной аналоговой шкале ⩾4) несмотря на лечение по крайней мере двумя НПВП. Более 2/3 больных составили мужчины в возрасте в среднем около 40 лет. Терапия любыми ГИБП, в том числе в анамнезе, была критерием исключения, в то время как прием метотрексата, сульфасалазина и глюкокортикостероидов в стабильных дозах (<10 мг/сут в пересчете на преднизолон) во время исследования допускался. Первичным показателем эффективности было улучшение на 20% по критериям Международной ассоциации по изучению СпА (ASAS 20). Кроме того, эффективность препарата изучали на основании различных вторичных критериев, в том числе ASAS 40, ASAS 5/6, ASDAS, BASDAI 50 и др., а также динамики качества жизни, которое оценивали с помощью опросников ASQoL, EQ-5D и SF-36. Для статистического анализа использовали E_{max} модель, позволяющую оценить зависимость ответа от дозы во всей выборке, т.е. у больных, получивших по крайней мере одну дозу тофацитиниба.

Пациенты были рандомизированы на 4 сопоставимые группы и получали тофацитиниб в трех дозах или плацебо в течение 12 недель. По данным моделирования, ожидаемая частота ответа по критериям ASAS 20 при применении плацебо и тофацитиниба в дозе 2 мг два раза в сутки составила 40,1% и 56,0%, соответственно, а при лечении тофацитинибом в дозах 5 и 10 мг два раза в сутки – 63,0% и 67,4%. Фактическая частота ответа по критериям ASAS 20 была самой высокой в группе тофацитиниба 5 мг два раза в сутки и достоверно превышала таковую в группе плацебо. По ряду вторичных показателей эффективности, в том числе частоте ответа по критериям ASAS 40, ASAS 5/6 и BASDAI 50 и частоте достижения клинически значимого улучшения по критериям ASDAS, тофацитиниб в дозах 5 и 10 мг два раза в сутки достоверно превосходил плацебо (табл. 1). Лечение тофацитинибом привело к более выраженному улучшению мобильности (EQ-5D), показателей качества жизни (ASQoL, физический компонент SF-36), усталости (FACIT-F) и работоспособности. Эффективность тофацитиниба была выше у пациентов, у которых содержание С-реактивного белка (СРБ) превышало верхнюю границу нормы. При анализе некоторых показателей достоверного улучшения по сравнению с плацебо или зависимости ответа от дозы выявлено не было, что могло объясняться относительно

ТАБЛИЦА 1. Частота ответа на лечение тофацитинибом в исследовании 2 фазы, %

Критерии ответа	Плацебо (n=51)	Тофацитиниб		
		2 мг (n=52)	5 мг (n=52)	10 мг (n=52)
ASAS 20	41,2	51,9	80,8***	55,8
ASAS 40	19,6	42,3*	46,2**	38,5*
BASDAI 50	23,5	46,2*	42,3*	42,3*
ASAS 5/6	15,7	19,2	50,0***	38,5**
ASAS частичная ремиссия	11,8	17,3	19,2*	15,4
ASDAS				
Клин. значимое улучшение	27,5	51,9**	63,5***	55,8**
Выраженный ответ	11,8	19,2	23,1	25,0
Ремиссия (<1,3)	7,8	13,5	13,5	15,4
Низкая активность (<2,1)	19,6	40,4*	53,9***	36,5

Примечание: *p⩽0,05, **p⩽0,01, ***p⩽0,001 по сравнению с плацебо

ТАБЛИЦА 2. Клиническая и демографическая характеристика больных АС в исследовании 3 фазы

	Тофацитиниб (n=133)	Плацебо (n=136)
Мужчины, n (%)	116 (87,2)	108 (79,4)
Средний возраст, лет	42,2±11,9	40,0±11,1
Длительность АС, лет	14,2±9,8	12,9±9,5
Системные проявления, n (%)		
Увеит	22 (16,5)	20 (14,7)
Псориаз	5 (3,8)	3 (2,2)
Воспалительное заболевание кишечника	1 (0,8)	2 (1,5)
Периферический артрит	21 (15,8)	25 (18,4)
HLA-B27, n (%)	117 (88,0)	118 (86,8)
СРБ >5 мг/л, n (%)	92 (69,2)	103 (75,7)
ASDAS	3,8±0,8	3,9±0,8
BASDAI	6,4±1,5	6,5±1,4
Счет боли в спине	6,9±1,5	6,9±1,6
ГИБП в анамнезе, n (%)	31 (23,3)	31 (22,8)
Сопутствующая терапия, n (%)		
НПВП	106 (79,7)	108 (79,4)
Пероральные кортикостероиды	13 (9,8)	7 (5,1)
Метотрексат	5 (3,8)	13 (9,6)
Сульфасалазин	24 (18,0)	31 (22,8)

небольшой выборкой исследования и неожиданно высокой частотой ответа на прием плацебо. Результаты исследования 2 фазы обосновали дальнейшее изучение эффективности и профиля безопасности тофацитиниба в исследованиях 3 фазы.

Исследование 3 фазы

Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в сутки проводилось в 75 центрах в 14 странах [12]. Критерии включения соответствовали таковым в исследовании 2 фазы: возраст ⩾18 лет, диагноз АС, подтвержденный при рентгенографии, активность заболевания (счет BASDAI ⩾4 и счет боли в спине ⩾4) и недостаточная эффективность по крайней мере двух НПВП. Предполагалось, что около 20% пациентов, включенных в исследование, будут иметь опыт применения ингибиторов ФНО-α или других ГИБП. Во время исследования разрешалось продолжить лечение другими препаратами в стабильных дозах, в том числе НПВП, метотрексатом, сульфасалазином и пероральными глюкокортикостероидами. Исследование состояло из 16-недельной двойной слепой фазы и 32-недельной открытой фазы, во время которой пациентов группы плацебо переводили на прием тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в сутки, а больные основной группы продолжали ранее начатое лечение ингибитором янус-киназ. Первичным и основным вторичным показателями эффективности была частота ответа по критериям ASAS 20 и ASAS 40 через 16 недель, соответственно. В различные сроки во время исследования анализировали также другие показатели эффективности, отражающие динамику активности заболевания, подвижности, функциональной активности и качества жизни.

В исследование были включены 270 взрослых пациентов с активным АС, преимущественно мужчины в возрасте в среднем около 40 лет. У большинства из них определялся HLA-B27. У всех больных отмечалась

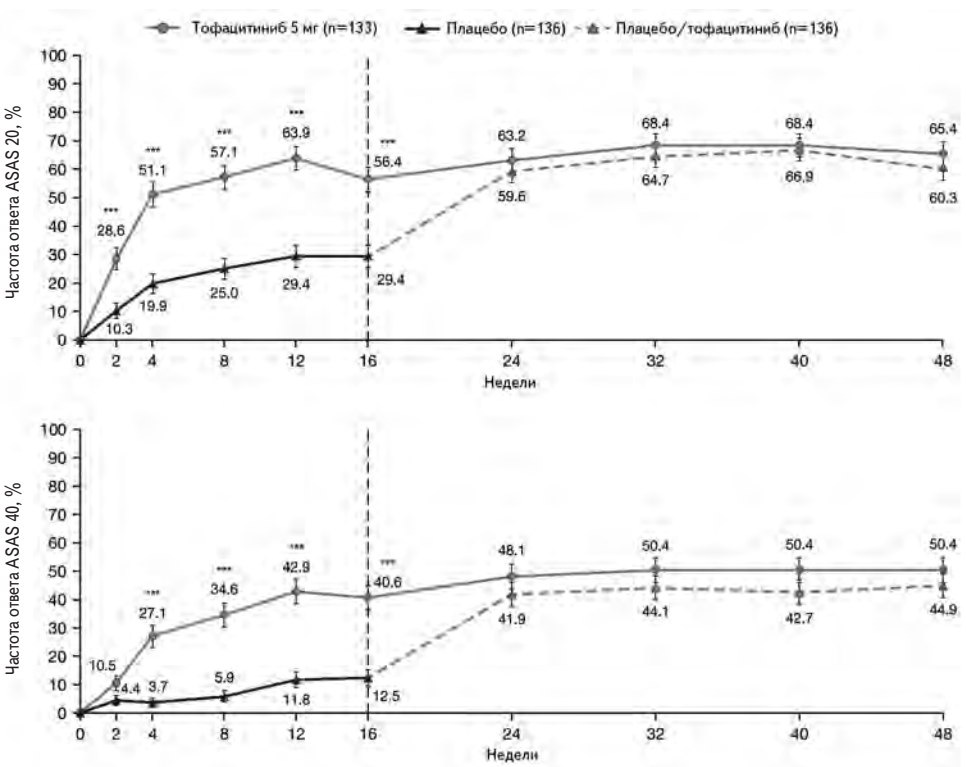


Рис. 1. Частота ответа (%) по критериям ASAS 20 и ASAS 40 в исследовании 3 фазы. ***p<0,001 по сравнению с плацебо

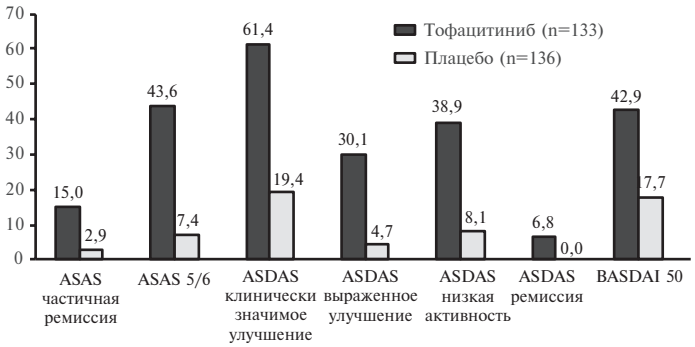


Рис. 2. Частота ответа (%) на лечение тофацитинибом и плацебо через 16 недель

высокая активность АС, в частности средний счет ASDAS составлял около 3,8, а средний счет BASDAI – 6,9. У 23% больных ранее проводилась терапия не только НПВП, но и ГИБП, которая не позволила достичь необходимого ответа. Пациентов рандомизировали на группы тофацитиниба и плацебо, сопоставимые по демографическим и клиническим показателям (табл. 2). Через 16 недель по первичному критерию эффективности – частоте ответа по критериям ASAS 20 – тофацитиниб достоверно превосходил плацебо: 56,4% и 29,4%, соответственно (p<0,0001; рис. 1). Частота более выраженного ответа (ASAS 40) в группе тофацитиниба также была статистически значимо выше, чем в группе плацебо: 40,6% и 12,5%, соответственно (p<0,0001). Сходные результаты были получены в выборках пациентов, получавших или не получавших ГИБП до начала исследования. Действие тофацитиниба начиналось быстро, а значительное увеличение частоты ответа по критериям ASAS 20 в основной группе было отмечено уже через 2 недели после начала лечения (рис. 1). Эффективность тофацитиниба подтверждалась при анализе частоты достижения клинического ответа, низкой активности или ремиссии АС, которую оценивали на основании различных критериев (рис. 2). Кроме того, лечение тофацитинибом привело к снижению

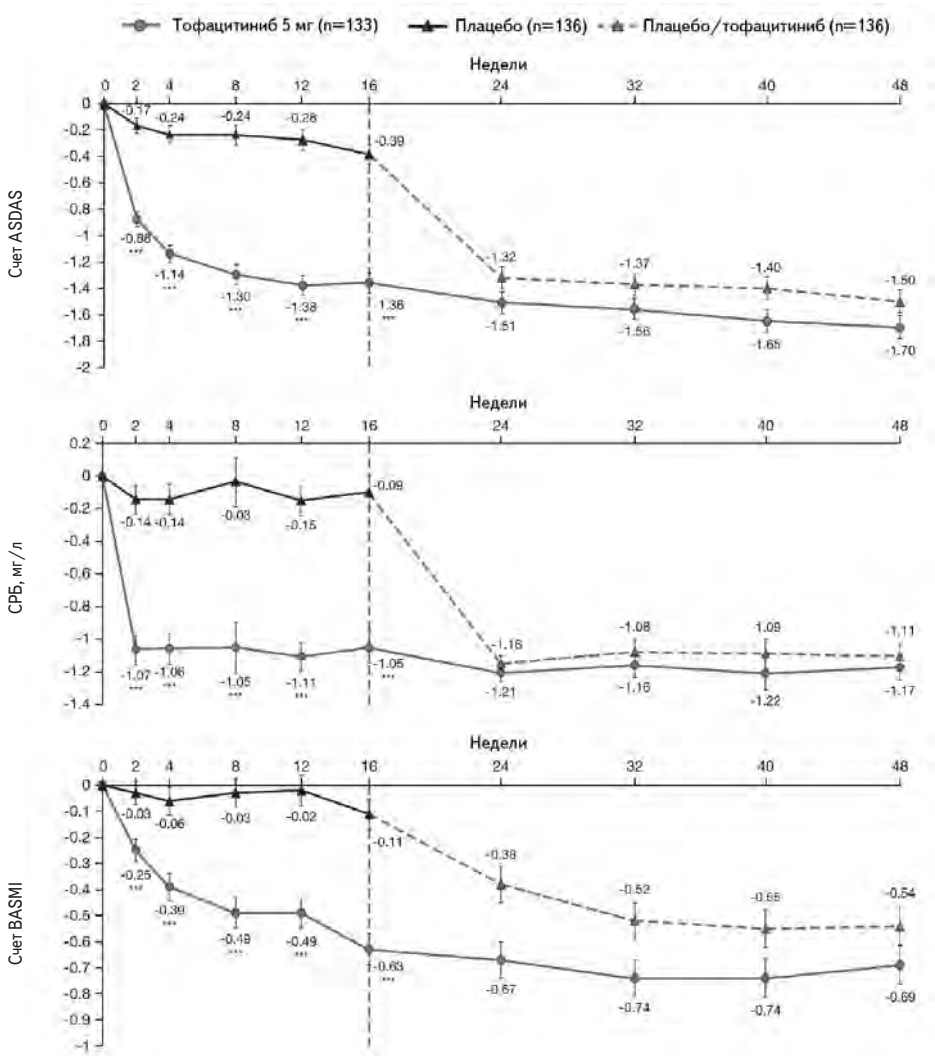


Рис. 3. Динамика счета ASDAS, содержания СРБ и счета BASMI в группах тофацитиниба и плацебо. ***p<0,001

счета ASDAS, содержания СРБ, улучшению качества жизни (ASQoL, SF-36), увеличению подвижности позвоночника (BASMI) и уменьшению усталости (FACIT-F) (рис. 3).

Во время открытой фазы исследования все пациенты, в том числе группы плацебо, получали тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки. У больных основной группы, продолживших прием ингибитора янус-киназ, достигнутый ответ на лечение сохранялся, в то время как у пациентов контрольной группы после перехода с плацебо на тофацитиниб наблюдалось быстрое и значительное снижение показателей активности АС, которые к концу 48-недельного исследования соответствовали таковым в основной группе. Так, частота ответа по критериям ASAS 20 через 48 недель в основной и контрольной группах составила 65,4% и 60,3%, соответственно, а по критериям ASAS 40 – 50,4% и 44,9%.

Безопасность тофацитиниба у больных АС

Переносимость тофацитиниба в исследовании 3 фазы была хорошей. Во время 48-недельного исследования не были зарегистрированы случаи смерти, злокачественных опухолей, сердечно-сосудистых событий, венозных тромбоэмболических осложнений, перфорации желудочно-кишечного тракта или лекарственного повреждения печени. Основными нежелательными явлениями были инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит и диарея, однако их частота достоверно не отличалась от таковой в группе плацебо. Количество больных, включенных в клиническое исследование, и длительность лечения были недостаточными для адекватной оценки профиля безопасности тофацитиниба у пациентов с АС. Однако безопасность тофацитиниба хорошо изучена у больных ревматоидным артритом, в том числе в длительных открытых исследованиях, которые проводились в продолжение регистрационных исследований. Профиль безопасности тофацитиниба и других ингибиторов янус-киназ подробно рассмотрен в нашей предыдущей публикации [10].

Место тофацитиниба в лечении АС

За последние годы показания к назначению тофацитиниба постепенно расширяются. Первоначально эффективность этого препарата была продемонстрирована у пациентов с ревматоидным артритом, причем накопление опыта его применения не только в клинических исследованиях, но и в обычной практике, позволило рассматривать тофацитиниб и другие ингибиторы янус-киназ как препараты не третьей, а второй линии, т.е. как альтернативу ГИБП при отсутствии необходимого ответа на лечение стандартными БПВП. Позднее применение тофацитиниба было одобрено для лечения псориатического артрита, псориаза и язвенного колита. Тофацитиниб блокирует сигнальную систему, опосредующую действие различных цитокинов, в том числе ИЛ-17, ИЛ-21 и ИЛ-23, которые играют важную роль в патогенезе АС [13,14]. Экспериментальные данные, а также эффективность тофацитиниба при других ревматических заболеваниях послужили основанием для изучения его эффективности и безопасности у пациентов с АС.

В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании 3 фазы у взрослых пациентов с активным АС тофацитиниб в дозе 5 мг/сут достоверно превосходил плацебо как по первичному (частоте ответа по критериям ASAS 20 через 16 недель), так и вторичным показателям эффективности, отражающим активность заболевания, степень ограничения подвижности в позвоночнике, функциональную активность и качество жизни. Клинический эффект препарата проявлялся уже через 8 недель после начала лечения (при первом визите после исходного) и сохранялся до конца 48-недельного исследования. В клиническое исследование 3 фазы включали не только пациентов, не ответивших на лечение по крайней мере двумя НПВП, но и больных, имевших опыт применения ингибиторов ФНО-α и других ГИБП. В этих выборках тофацитиниб также имел преимущество перед плацебо, хотя эффективность лечения была ожидаемо несколько ниже у пациентов, которые ранее получали ГИБП. Полученные данные согласуются с результатами исследований других ингибиторов янус-киназ, в том числе упадацитиниба (исследование SELECT-AXIS 1) и филготиниба (исследование TORTUGA), у пациентов с АС [15,16].

Когда назначать тофацитиниб больным АС? АС обычно развивается в молодом возрасте, но характеризуется медленным прогрессированием, поэтому пациенты часто на протяжении многих лет сохраняют достаточно высокую функциональную активность на фоне регулярных физических упражнений и приема НПВП. Стандартные БПВП не оказывают влияния на аксиальные проявления АС, однако эти препараты могут быть использованы при наличии системных проявлений заболевания, например, сульфасалазин обычно назначают при наличии периферического артрита. Необходимость в модификации терапии возникает, если пациент с активным АС не отвечает на лечение по крайней мере двумя НПВП в адекватных дозах. В таких случаях могут быть назначены не только ингибиторы ФНО-α или ИЛ-17, но и тофацитиниб. Дополнительным доводом в пользу “усиления” терапии считают повышение содержания СРБ [7]. В исследовании 2 фазы эффективность тофацитиниба была несколько выше у пациентов с высоким уровнем этого маркера воспаления, в то время как в исследовании 3 фазы результаты лечения в зависимости от содержания СРБ специально не анализировали. Необходимо отметить, что в этом исследовании у 28% пациентов содержание СРБ не превышало верхнюю границу нормы. Кроме того, увеличение уровня СРБ не является обязательным признаком при решении вопроса о модификации терапии. Последнее принимается на основании сохранения боли в спине и высокого счета BASDAI и/или ASDAS, которые указывают на активность заболевания.

Результаты исследования 3 фазы свидетельствуют о том, что тофацитиниб может быть использован и в качестве препарата третьей линии, т.е. при недостаточной эффективности ГИБП. Судить о сравнительной эффективности тофацитиниба и ГИБП в лечении АС не представляется возможным, так как в рандомизированных контролируемых исследованиях эти препараты не сравнивали. Однако результаты применения ГИБП в плацебо-контролируемых исследованиях были сходными с таковыми тофацитиниба в исследовании 3 фазы. Например, в исследовании MEASURE 2 частота ответа по критериям ASAS 40 через 16 недель после начала лечения секукинумабом в двух дозах или плацебо составила 40,5-42,1% и 21,1%, соответственно [17], а при применении тофацитиниба в те же сроки – 40,6% и 12,5%. При выборе между тофацитинибом и ГИБП можно учитывать предпочтения пациента, т.е. его желание принимать препарат не парентерально, а внутрь. Пероральный прием позволяет также избежать инъекционных реакций, которые могут наблюдаться при введении любых ГИБП.

Влияет ли тофацитиниб на прогрессирование поражения позвоночника у пациентов с АС? В исследовании 3 фазы длительность плацебо-контролируемой фазы составляла 16 недель, а общая длительность лечения – 48 недель. В течение указанного срока невозможно оценить влияние препарата на течение аксиальных проявлений АС. Медленное прогрессирование АС затрудняет изучение эффекта и других препаратов на естественное течение заболевания. Например, в некоторых исследованиях постоянный прием НПВП замедлял прогрессирование структурных изменений у пациентов с АС [18,19], однако этот эффект не был подтвержден еще в одном исследовании [20]. В регистрационных плацебо-контролируемых исследованиях ингибиторы ФНО-α также не влияли на прогрессирование структурных изменений у пациентов с аксиальным СпА, однако результаты более длительного наблюдения (⩾4 лет) свидетельствуют о том, что они могут давать такой эффект [21,22]. Тем не менее, в длительных исследованиях установлена четкая связь между активностью АС и прогрессированием рентгенологических изменений в позвоночнике. В 12-летнем исследовании у пациентов с очень высокой активностью заболевания (счет ASDAS>3,5) индекс mSASSS (modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score), отражающий выраженность рентгенологических признаков поражения позвоночника, в течение 2 лет увеличился на 2,31 по сравнению с таковым у пациентов с ремиссией АС (ASDAS<1,3) [23]. В 2-летнем исследовании увеличение mSASSS более чем на 2 в течение 2 лет тесно ассоциировалось с усредненным по времени счетом ASDAS (отношение шансов с поправкой на наличие синдесмофитов, курение и прием НПВП составило 1,80; 95% ДИ 1,04-3,13) [24]. Приведенные данные позволяют рассчитывать, что стойкое подавление активности АС под влиянием тофацитиниба может замедлить прогрессирование поражения позвоночника.

Заключение

Результаты двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования 3 фазы у больных активным АС, у которых лечение НПВП не позволяло достичь необходимого ответа, показали, что тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в сутки по эффективности достоверно превосходит плацебо и вызывает быстрое и стойкое уменьшение активности заболевания и улучшение других показателей, отражающих ограничение подвижности в позвоночнике и функциональной активности. Приведенные данные свидетельствуют о том, что тофацитиниб может быть использован в качестве альтернативы ГИБП при недостаточной эффективности НПВП или плохой их переносимости.

Конфликт интересов: нет.

1. Эрдес Ш.Ф. Развитие концепции спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):474–6 [Erdes ShF. Spondyloarthritis: Evolution of a concept. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2014;52(5):474–6 (In Russ.)].
2. Моисеев С.В., Новиков, П.И., Гуляеев С.В. и др. Анкилозирующий спондилит: подходы к диагностике и клиническая эффективность упадацитиниба. Клин фармакол тер 2021;30(4):62-70 [Moiseev S, Novikov P, Gulyaev S, et al. Ankylosing spondylitis: diagnostic challenges and efficacy of upadacitinib. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(4):62-70 (In Russ.)].
3. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. Arthritis Rheum1984;27:361–8.
4. Poddubnyy D, Brandt H, Vahldiek J, et al. The frequency of non-radiographic axial spondyloarthritis in relation to symptom duration in patients referred because of chronic back pain: results from the Berlin early spondyloarthritis clinic. Ann Rheum Dis 2012;71:1998–2001.
5. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe Ret al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. Ann Rheum Dis 2011;70: 25–31.
6. Общероссийская общественная организация Ассоциация ревматологов России. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению анкилозирующего спондилита (болезнь Бехтерева). Москва, 2013 г.
7. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 2017;76:978–91.
8. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, et al. 2019 update of the American College of Rheumatology/Spondylitis association of America/Spondyloarthritis research and treatment network recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis. Arthritis Rheumatol 2019;71:1599–613.
9. Regel A, Sepriano A, Baraliakos X, et al. Efficacy and safety of non-pharmacological and non-biological pharmacological treatment: a systematic literature review Informing the 2016 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. RMD Open 2017;3:e000397.
10. 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.)].
11. van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC, et al. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study. Ann Rheum Dis 2017;76:1340–7.
12. Deodhar A, Sliwinska-Stanczyk P, Xu H, et al. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Ann Rheum Dis 2021;80(8):1004–13.
13. Sherlock JP, Cua DJ. Interleukin-23: a promising therapeutic target in seronegative spondyloarthropathy. Curr Opin Pharmacol 2013;13:445–8.
14. Liu W, Wu YH, Zhang L, et al. Elevated serum levels of IL-6 and IL-17 may associate with the development of ankylosing spondylitis. Int J Clin Exp Med 2015;8:17362–76.
15. van der Heijde D, Song I-H, Pangan AL, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial. Lancet 2019;394: 2108–17.
16. van der Heijde D, Baraliakos X, Gensler LS, et al. Efficacy and safety of filgotinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with active ankylosing spondylitis (TORTUGA): results from a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet 2018;392:2378–87.
17. Pavelka K, Kivitz A, Dokoupilova E, et al. Efficacy, safety, and tolerability of secukinumab in patients with active ankylosing spondylitis: a randomized, double-

blind phase 3 study, MEASURE 3. Arthritis Res Ther 2017;19(1):285.
18. Wanders A, Heijde D, Landew R, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. Arthritis Rheum 2005;52:1756–65.
19. Kroon F, Landewo R, Dougados M, et al. Continuous NSAID use reverts the effects of inflammation on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2012;71:1623–9.
20. Sieper J, Listing J, Poddubnyy D, et al. Effect of continuous versus on-demand treatment of ankylosing spondylitis with diclofenac over 2 years on radiographic progression of the spine: results from a randomised multicentre trial (ENRADAS). Ann Rheum Dis 2016;75:1438–43.
21. Callhoff J, Sieper J, Weil A, et al. Efficacy of TNFalfa blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. Ann Rheum Dis 2015;74:1241–8.
22. Karmacharya P, Duarte-Garcia A, Dubreuil M, et al. Effect of therapy on radiographic progression in axial spondyloarthritis: a systematic review and metaanalysis. Arthritis Rheumatol 2020;72:733–49.
23. Ramiro S, van der Heijde D, van Tubergen A, et al. Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis: 12-year longitudinal data from the OASIS cohort. Ann Rheum Dis 2014;73:1455-61.
24. Poddubnyy D, Protopopov M, Haibel H, et al. High disease activity according to the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score is associated with accelerated radiographic spinal progression in patients with early axial spondyloarthritis: results from the GErman SPondyloarthritis Inception Cohort. Ann Rheum Dis 2016;75(12):2114-8.

Tofacitinib in the treatment of ankylosing spondylitis

P. Novikov, E. Shchegoleva, S. Moiseev

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

Tofacitinib is a targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drug that is approved for the treatment of rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. Tofacitinib selectively inhibits JAK/STAT signalling system and modulates cytokines, including interleukin (IL)-17, IL-21 and IL-23, that are essential for the pathogenesis of ankylosing spondylitis (AS). In phase III, 48-week, randomised, double-blind, placebo-controlled study that enrolled patients diagnosed with active AS, the ASAS20 response rate at 16 weeks (the primary end-point) was significantly greater with tofacitinib 5 mg twice daily versus placebo. These findings were supported by analysis of the ASAS40 response rate and other secondary efficacy endpoints, which demonstrated significant improvements with tofacitinib versus placebo in disease activity, mobility, function and health-related quality of life. The effect of tofacitinib was rapid (as early as week 2) and was sustained up to the end of the open-label phase (week 48). Based on the results of this study, tofacitinib was approved for treatment of active AS in adult patients with an inadequate response or intolerance to ⩾2 non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Key words. *Ankylosing spondylitis, JAK-inhibitors, tofacitinib.*

Conflict of interest: none declared.

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

To cite: Novikov P, Shchegoleva E, Moiseev S. Tofacitinib in the treatment of ankylosing spondylitis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(1):17-23 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2022-1-17-23.

Лечение скелетно-мышечных болей в период пандемии COVID-19

В.А. Головачева, В.А. Парфенов

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова" (Сеченовский Университет) Минздрава России, Москва

Для корреспонденции: В.А. Головачева. Россолимо 11/1, Москва, 119435. хохо. veronicka@gmail.com

Скелетно-мышечная боль (СМБ) относится к одной из самых распространенных причин обращения за медицинской помощью. СМБ несет значимое социальное-экономическое бремя для системы здравоохранения и общества, так как приводит к снижению трудоспособности взрослого населения. В условиях пандемии COVID-19 у большинства людей снижается физическая активность и возникает стрессовая ситуация, что ассоциировано с повышением числа обострений и хронизации СМБ. В основе лечения СМБ лежит междисциплинарный подход, предполагающий применение немедикаментозных и медикаментозных методов. В статье рассматривается тактика лечения пациентов со СМБ, в частности обсуждаются возможности применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и результаты клинических исследований по безопасности и эффективности ацеклофенака, который широко используется в России и других странах.

Ключевые слова. *Скелетно-мышечная боль, боль в спине, лечение, пандемия COVID-19, НПВП, ацеклофенак.*

Для цитирования: Головачева В.А., Парфенов В.А. Лечение скелетно-мышечных болей в период пандемии COVID-19. Клин фармакол тер 2022;31(1):24-31 Golovacheva VA, Parfenov VA. Treatment of musculoskeletal pain during COVID-19 pandemics. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(1):24-31 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2022-1-24-31.

Скелетно-мышечная боль (СМБ) – одна из самых распространенных причин обращения населения к врачам различных специальностей: врачам общей практики, неврологам, ревматологам, терапевтам, ортопедам-травматологам [1]. Примерно 1,71 млрд людей по всему миру страдают СМБ, которая может приводить к кратковременной или стойкой утрате работоспособности, а соответственно, и к значимому социально-экономическому бремени за счет прямых и непрямых затрат [2,3]. К основным заболеваниям, которые проявляются СМБ, относятся неспецифическая боль в спине и шее, остеоартрит и патология околосуставных мягких тканей – тендинит, бурсит, теносиновит разной локализации [4-6]. Боль в спине – это самая частая причина СМБ и самая частая причина нетрудоспособности среди взрослого населения. В мире 568 миллионов человек страдают от боли в спине [7].

СМБ – это боль, которая вызвана повреждением и асептическим воспалением различных элементов мягких тканей опорно-двигательного аппарата из-за физической нагрузки. Для СМБ характерны четкая локализация и связь с движением определенной анатомической структуры [1]. С началом пандемии COVID-19 наблюдается рост распространенности СМБ, которая может возникать во время острой фазы инфекционного заболевания, в постковидном периоде или быть следствием неинфекционных причин [8,9]. За период пандемии COVID-19 наблюдается значительно увеличение частоты обострений и хронизации СМБ неинфекционного генеза [10,11]. Так, в популяционном исследовании было показано, что до пандемии COVID-19 боль в спине имели 30% опрошенных, а с началом пандемии – 49% [10]. Развитие обострений боли в спине было достоверно связано с сидячим образом жизни (относительный риск [ОР] 15,53; $p \leq 0,01$), отсутствием физической активности (ОР 4,22; $p \leq 0,01$) или низкой физической активностью (ОР=5,74; $p \leq 0,01$). Повышение распространенности СМБ неинфекционного генеза в период пандемии COVID-19 связывают с изменениями образа жизни, которые привели к ограничению физической активности – переходом на дистанционный формат работы, самоизоляцией, невозможностью посещения общественных мест, а также с повышением уровня стресса и тревоги, депрессией и бессонницей [12-14]. В связи с повышением распространенности и высоким социально-экономическим бременем СМБ актуально рассмотрение вопросов современного, эффективного и безопасного лечения этого состояния.

Тактика лечения пациентов с СМБ

Для эффективного лечения СМБ и поддержания достигнутого терапевтического эффекта необходим мультидисциплинарный подход, включающий фармакотерапию и немедикаментозные методы. Выбор конкретного лекарственного препарата зависит от того, какие механизмы преобладают в развитии и хронизации боли: локальное воспаление, мышечное напряжение, нарушение биомеханики, центральная сенситизация [15]. У пациентов, перенесших COVID-19, может ухудшаться течение хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы, почек и желудочно-кишечного тракта [8]. В связи с этим для лечения СМБ у данной категории пациентов необходимо использовать лекарственные препараты с наименьшим риском развития побочных эффектов, а также активно применять нелекарственные методы.

При лечении СМБ важно оценивать следующие параметры: интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) или цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ), функциональную активность (по различным шкалам, оценивающим нетрудоспособность), эмоциональное состояние (по соответствующим шкалам для определения тревоги и депрессии). Считается, что проводимое лечение эффективно, если интенсивность боли уменьшилась на 50%. Если интенсивность боли сохраняется на уровне >4 баллов по 10-балльной ЦРШ или >40 мм по 100-миллиметровой ВАШ через 14 дней от начала лечения СМБ, то необходимо провести коррекцию терапии [15].

Для уменьшения СМБ применяют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), парацетамол и трамадол. Важно подчеркнуть, что по данным рандомизированных клинических исследований и метаанализов парацетамол и трамадол не превосходят НПВП по обезболивающему эффекту [15]. При этом парацетамол может оказывать токсическое действие на печень и негативно влиять на сердечно-сосудистую систему [16-18]. Трамадол относится к опиоидным анальгетикам, лечение которыми может привести к развитию зависимости [19-21]. При выраженном болевом синдроме возможно использование комбинации НПВП и миорелаксанта. Есть данные, что добавление миорелаксантов к НПВП повышает эффективность лечения [22-25]. При наличии у пациента с СМБ тревожных и депрессивных расстройств, невропатического компонента в общей структуре болевого синдрома, а также при хроническом течении боли возможно использование антидепрессантов и антиконвульсантов [15].

При недостаточной эффективности НПВП могут проводиться локальные инъекции глюкокортикостероидов в определенные анатомические источники боли – пораженные энтезисы, синовиальные сумки, триггерные точки в мышцах, а также внутрисуставно [26,27]. Такие инъекции относятся к малоинвазивным вмешательствам и выполняются врачами, имеющими специальную подготовку [15].

ТАБЛИЦА 1. Немедикаментозные методы лечения СМБ

	Методы
Методы кинезиотерапии	Лечебная гимнастика Постизометрическая релаксация Скандинавская ходьба
Психологические методы	Когнитивно-поведенческая терапия Когнитивно-функциональная терапия Майндфулнесс Релаксация Биологическая обратная связь
Физиотерапевтические методы	Массаж Иглорефлексотерапия
Нейроортопедические методы	Мануальная терапия

Немедикаментозные методы имеют большое значение в предупреждении рецидивов СМБ и лечении хронической боли, так как именно они позволяют воздействовать на факторы, которые привели к хронизации боли – нарушение сна, тревогу, депрессию, психологический дистресс, низкую физическая активность, неправильный образ жизни, повышенную массу тела, избыточный прием обезболивающих средств [28-31]. Присоединение немедикаментозных методов к фармакотерапии повышает эффективность лечения СМБ. В практической деятельности врачи часто сталкиваются с проблемой резистентности хронической боли к лечению, которая во многих случаях связана с тем, что не уделяется достаточное внимание вышеперечисленным причинам хронизации боли, или они вообще не принимаются во внимание [32]. В табл. 1 перечислены немедикаментозные методы лечения СМБ [15,28-31].

НПВП в лечении скелетно-мышечных болей

Препараты первой линии для лечения СМБ – это НПВП, которые рекомендуется назначать во всех случаях умеренной и сильной боли при отсутствии противопоказаний [15]. НПВП разделяют на две группы – селективные (коксибы) и неселективные. На сегодняшний день нет достоверных данных о превосходстве одного НПВП над другим по обезболивающему эффекту, однако препараты этой группы отличаются друг от друга по безопасности [33]. Неселективные НПВП блокируют не только циклооксигеназу (ЦОГ)-2, но и ЦОГ 1, которая выполняет различные важные функции, в частности, способствует устойчивости слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта к агрессивным повреждающим факторам. В связи с этим неселективные НПВП потенциально могут оказывать большее влияние на желудочно-кишечный тракт, чем коксибы. Однако прием коксибов сопряжен с риском побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, так как избирательное подавление ЦОГ-2 может приводить к повышению синтеза тромбоксана А2, уменьшению синтеза простациклина и к связанному с этим риску тромбообразования и артериальной гипертонии. Российские и зарубежные эксперты выделяют особый подвид неселективных НПВП – препараты с умеренной селективностью в отношении ЦОГ-2, которые называют “золотой серединой” НПВП. К ним относят

ацеклофенак, мелоксикам, нимесулид, набуметон и этодолак [33,34].

В связи со значимым различием в профилях безопасности и переносимости конкретный НПВП для лечения СМБ выбирают с учетом возможного риска развития побочных эффектов, наличия сопутствующих заболеваний и предшествующего опыта применения НПВП у пациента. При лечении СМБ рекомендуется назначать НПВП в минимальной терапевтической дозе и на минимально необходимый срок, чтобы снизить вероятность побочных эффектов [28-31]. Для лечения СМБ целесообразно использовать пероральные НПВП. Инъекционные формы НПВП можно применять только при сильной острой боли и в течение короткого времени (до 3-5 дней) [15]. Не следует назначать пациентам более одного НПВП. Продолжительность приема НПВП при неспецифической боли в спине и шее желательно ограничить 10−14 днями. При ревматических заболеваниях продолжительность приема может быть больше [15,30,31,35-37].

В клинической практике большое внимание уделяется вопросам безопасности терапии НПВП. В зарубежной и российской практике широко используется ацеклофенак (Аэртал) − НПВП из группы неселективных ингибиторов ЦОГ-2 [15,33,34], который заслуживает особого внимания, так как в клинических исследованиях и мета-анализах отмечены его хорошая переносимость и безопасность.

Фармакологические свойства ацеклофенака

Ацеклофенак является производным фенилацетиловой кислоты, его называют “ближайшим родственником” диклофенака [33]. Но по фармакологическим свойствам ацеклофенак отличается от диклофенака и имеет преимущества по безопасности, так как в формулу ацеклофенака включена 2,6-дихлорфениламиногруппа [38-41]. Ацеклофенак обладает более высокой селективностью в отношении ЦОГ-2, чем другие представители неселективных НПВП. Так, для ацеклофенака соотношение ингибирующих концентраций в отношении ЦОГ-1/ЦОГ-2 составляет 26, а для нимесулида − 7 [42]. В другом исследовании было показано, что ацеклофенак в дозе 100 мг ингибирует ЦОГ-1 на 46%, а диклофенак в дозе 75 мг − на 82%. При этом и ацеклофенак, и диклофенак ингибируют ЦОГ-2 на 97%[43].

Ацеклофенак обладает высокой биодоступностью (почти 100%) и быстро всасывается после приема внутрь. Максимальная концентрация в плазме достигается через 1,25-3 ч. Ацеклофенак метаболизируется в печени, его главный метаболит − 4-гидроксиацеклофенак обладает анальгезирующей и противовоспалительной активностью. Кроме того, после приема ацеклофенака образуются такие активные метаболиты, как диклофенак и 4-гидроксидиклофенак. Метаболиты ацеклофенака ингибируют ЦОГ-2, а также подавляют синтез интерлейкина 1 (ИЛ-1) и фактора некроза опухоли-α (ФНО-α), что клинически приводит к подавлению боли и воспаления [44,45].Также ацеклофенак подавляет ИЛ-1-ассоциированную активацию металлопротеиназ. Именно данное действие ацеклофенака связывают с его позитивным влиянием на синтез протеогликанов хрящевой ткани. В исследованиях *in vitro* с использованием биоптатов хряща больных остеоартритом было показано, что, в отличие от других НПВП, ацеклофенак не только не усиливал деструкцию хряща, но и способствовал его восстановлению [46,47]. Период полувыведения метаболитов ацеклофенака составляет 4 ч, примерно 2/3 принятой дозы выводится почками.

Безопасность ацеклофенака: данные клинических исследований

По сравнению с другими неселективными НПВП ацеклофенак характеризуется наименьшим риском развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта. Данное положение подтверждается результатами зарубежных и российских клинических, экспериментальных и эпидемиологических исследований. Так, A. Yanagawa и соавт. изучали влияние ацеклофенака на слизистую оболочку желудка с помощью эндоскопии [38]. В исследование были включены 30 здоровых добровольцев, которых распределили на три группы. В течение 2 недель участники из первой группы получали ацеклофенак 150 мг/сут, второй − диклофенак 75 мг/сут, третьей − плацебо. При приеме диклофенака эндоскопические признаки повреждения слизистой оболочки желудка были выявлены у 50% участников, а при приеме ацеклофенака − только у 20% ($p<0,05$).

В экспериментальном исследовании M. Grau и соавт. показали, что ульцерогенное действие ацеклофенака в 2, 4 и 7 раз меньше, чем напроксена, диклофенака и индометацина, соответственно [40]. Полагают, что ацеклофенак не подавляет синтез нескольких естественных компонентов защитного слоя слизистой оболочки желудка (например, гексозамина). Именно с этим связывают тот факт, что для желудочно-кишечного тракта ацеклофенак безопаснее многих других неселективных НПВП.

A. Lanas и соавт. в эпидемиологическом исследовании по типу случай-контроль проанализировали случаи госпитализации по поводу язвенных гастродуоденальных кровотечений на основании базы данных Национальной системы здравоохранения Испании [41]. В основную группу были включены 2777 пациентов с эндоскопически подтвержденным язвенным кровотечением, в контрольную − 5532 участников. Авторы сделали следующие выводы: 1) прием неселективных НПВП повышает относительный риск развития язвенного гастродуоденального кровотечения в 5,3 раза (95% доверительный интервал [ДИ] 4,5-6,2); 2) среди неселективных НПВП самым низким риск развития кровотечения был при применении ацеклофенака (скорректированный ОР 3,1; 95% ДИ 2,3-4,2), а самым высоким − кеторолака (скорректированный ОР 14,4; 95% ДИ 5,2-39,9); 3) терапия рофекоксибом также повышала риск язвенного гастродуоденального кровотечения (скорректиро-

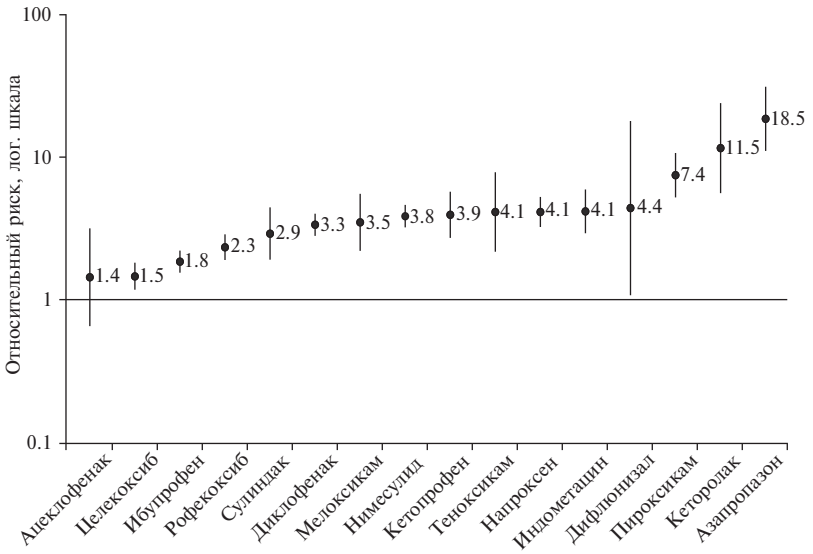


Рис. 1. Относительный риск (95% ДИ) развития желудочно-кишечных осложнений на фоне приема различных НПВП [49]

ванный ОР 2,1; 95% ДИ 1,1-4,0), в то время как целекоксиб не оказывал на него влияния.

J. Laporte и соавт. также изучили риск развития кровотечения из верхнего отдела желудочно-кишечного тракта на фоне приема НПВП [48]. Авторы провели многоцентровое исследование по типу случай-контроль на основании анализа 10734897 пациентов, госпитализированных в 38 испанских и итальянских больниц за год. Частота развития кровотечений из верхнего отдела желудочно-кишечного тракта составила 401,4 на 1 млн жителей в возрасте старше 18 лет. У 38% пациентов кровотечение было связано с приемом НПВП, причем риск его четко зависел от дозы и длительности лечения. Среди неселективных НПВП самым высоким риск развития кровотечения из верхнего отдела желудочно-кишечного тракта был при приеме кеторолака (ОР 24,7; 95% ДИ 8,0-77,0), а самый низким – ацеклофенака (ОР 1,4; 95% ДИ 0,6-3,3). Относительный риск развития кровотечений при применении других неселективных НПВП был следующим: декскетопрофен – 4,9 (95% ДИ 1,7-13,9), мелоксикам – 5,7 (95% ДИ 2,2-15,0), нимесулид – 3,2 (95% ДИ 1,9-5,6) При лечении целекоксибом риск развития кровотечения оказался низким (ОР 0,3; 95% ДИ 0,03-4,1), а рофекоксибом – достаточно высоким (ОР 7,2; 95% ДИ 2,3-23,0). Было отмечено, что риск развития кровотечения из верхнего отдела желудочно-кишечного тракта на фоне приема НПВП зависит от дозы и длительности лечения, а также достоверно повышается при наличии язвенной болезни желудка и/или двенадцатиперстной кишки или желудочно-кишечного кровотечения в анамнезе и одновременном лечении антиагрегантами или антикоагулянтами.

Пациенты с ревматическими заболеваниями принимают НПВП длительное время – недели и месяцы, что определяет особую важность изучения их безопасности у данной категории больных F. Peris и соавт. провели мета-анализ 13 исследований у 3574 пациентов с ревматическими заболеваниями (остеоартритом, ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом), которые получали длительную терапию НПВП [39]. По безопасности ацеклофенак имел преимущества перед диклофенаком, индометацином, напроксеном, пироксикамом, теноксикамом и кетопрофеном. У пациентов, принимавших ацеклофенак, достоверно реже встречались любые побочные эффекты, в частности со стороны желудочно-кишечного тракта ($p<0,05$), и была ниже частота прекращения терапии из-за побочных эффектов и неудовлетворенности лечением ($p<0,05$).

J. Castellsague и соавт. провели мета-анализ 28 эпидемиологических исследований, чтобы оценить риск развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта на фоне приема 16 НПВП (SOS – the Safety Of non-Steroidal anti-inflammatory drugs project) [49]. Ацеклофенак характеризовался самым низким риском развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ОР 1,43; 95% ДИ 0,65–3,15), который был сопоставим с таковым целексоксиба (ОР 1,45; 95% ДИ 1,17–1,81) (рис. 1).

Риск развития сердечно-сосудистых осложнений связывают с приемом коксибов, в то время как при приеме неселективных НПВП они встречаются значительно реже, чем осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта. В целом, ацеклофенак не отличается от других неселективных НПВП по профилю безопасности в отношении класс-специфических сердечно-сосудистых осложнений [34]. A. Helin-Salmivaara и соавт. опубликовали результаты крупного эпидемиологического исследования по типу случай-контроль, в котором оценивали риск сердечно-сосудистых событий на фоне приема НПВП и связанных с этим госпитализаций [50]. Были проанализированы данные 33309 пациентов, госпитализированных по поводу впервые развившегося инфаркта миокарда. Риск развития

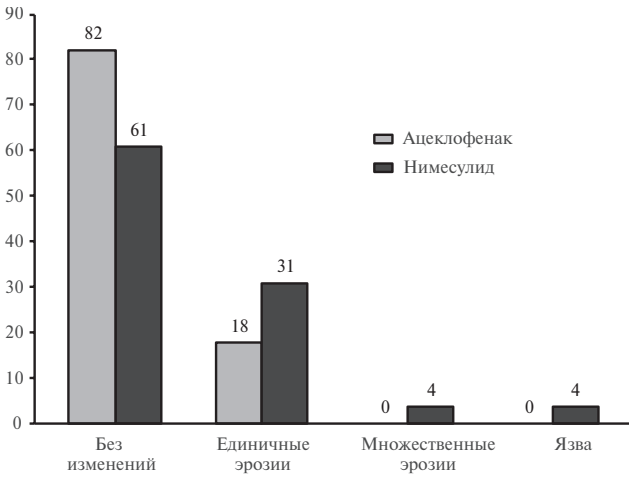


Рис. 2. Частота (%) изменений слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта после терапии ацеклофенаком и нимесулидом [51]

инфаркта миокарда при лечении ацеклофенаком был ниже (ОР 1,23; 95% ДИ 0,97–1,62), чем индометацином (ОР 1,56; 95% ДИ 1,21–2,03), ибупрофеном (ОР 1,41; 95% ДИ 1,28–1,55) и диклофенаком (ОР 1,35; 95% ДИ 1,18–1,54).

А.Е. Каратеев и соавт. в российском исследовании АЭРОПЛАН показали хорошую переносимость и безопасность терапии ацеклофенаком у 60 пациентов с ревматоидным артритом [51]. В 4-недельном исследовании сравнивали эффективность и безопасность ацеклофенака (100 мг 2 раза в день) и нимесулида (100 мг 2 раза в день). При лечении двумя препаратами отмечено сопоставимое уменьшение боли, улучшение общего самочувствия и повышение функциональной активности. Серьезных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы не наблюдали. Оба НПВП не оказывали влияния на АД по данным его суточного мониторирования. Но ацеклофенак превосходил нимесулид по профилю безопасности в отношении желудочно-кишечного тракта. При эзофагогастродуоденоскопии в конце исследования изменения слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта были выявлены у 17,8% пациентов группы ацеклофенака и 25,0% – группы нимесулида, причем при лечении последним эти изменения были более выраженными. У пациентов, принимавших ацеклофенак, наблюдались только единичные (от 2 до 5) эрозии слизистой оболочки желудка, а при приеме нимесулида отмечались также более серьезные повреждения слизистой оболочки в виде множественных эрозий и язвы двенадцатиперстной кишки (рис. 2).

Эффективность ацеклофенака в лечении СМБ

Оценка эффективности ацеклофенака в лечении СМБ проводилась в российских и зарубежных клинических исследованиях. Так, в 2016 г. были опубликованы результаты крупного клинического исследования АЛИСА, проводимого под эгидой Ассоциации ревматологов России, Российского межрегионального общества по изучению боли и Ассоциации травматологов-ортопедов России [52]. В исследовании участвовали 262 врача различных специальностей – терапевты, ревматологи, неврологи и травматологи, занимающиеся лечением пациентов со СМБ. В исследование были включены 3304 пациента с болью в спине, в большинстве случаев неспецифической (79,5%), а также связанной с остеоартритом или патологией околосуставных мягких тканей (20,5%). Все пациенты получали лечение в соответствии с разработанным патогенетическим подходом, учитывающим выраженность и распространенность боли, сопутствующие заболевания, индивидуальную переносимость препаратов. 97,5% пациентов принимали пероральный НПВП (в 93,7% случаев ацеклофенак в дозе 200 мг/сут), 67,6% – миорелаксант, а 8,9% – хондропротекторы. Через 7 дней после начала лечения 26,9% пациентов отметили полное или практически полное купирование боли, через 14 дней – 65,6%, а через 28 дней – 77,0%. Авторы отметили, что у большинства пациентов терапевтический эффект был достигнут относительно быстро, поэтому в большинстве случаев прием НПВП завершали уже через 7-14 дней. Терапия хорошо переносилась пациентами, только у 74 (2,2%) из 3304 пациентов наблюдались побочные эффекты, однако серьезных нежелательных явлений не зарегистрировали.

А.Е. Каратеев и А.В. Цурган провели анализ 14 российских клинических исследований по эффективности и безопасности ацеклофенака в терапии остеоартрита и неспецифической боли в спине [53]. Были проанализированы данные 4096 пациентов. Интенсивности боли на фоне терапии ацеклофенаком уменьшилась в среднем на 52,9±15,9%, при этом ацеклофенак не уступал или превосходил другие обезболивающие препараты (нимесулид, мелоксикам, парацетамол) по анальгезирующей активности, а также имел преимущества по профилю безопасности. Любые нежелательные явления наблюдались у 8,8% пациентов, принимавших ацеклофенак, и у 20,2% пациентов, получавших другие обезболивающие препараты.

J. Yang и соавт. показали эффективность ацеклофенака в лечении хронической неспецифической боли в нижней части спины [54]. В рандомизированном клиническом исследовании у 106 пациентов с хронической болью в спине через 2 недели было отмечено значительное снижение боли по ВАШ с 58,2±14,0 до 35,7±17,1 ($p<0,05$) при приеме ацеклофенака 200 мг/сут и с 64,0±13,1 до 45,5±20,8 ($p<0,05$) при приеме препарата в дозе 100 мг/сут. Также на фоне терапии выявлено значимое улучшение качества жизни (по шкале EQ-5D) и улучшение трудоспособности (по шкале нетрудоспособности Освестри), причем при приеме ацеклофенакаи в дозе как 200 мг/сут, так и 100 мг/сут ($p<0.05$).

M. Schattenkirchner и соавт. в многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании сравнили эффективность ацеклофенака (200 мг/сут) и

диклофенака (150 мг/сут) в лечении острой боли в спине у 227 пациентов, которые продолжали лечение в течение 10 дней [55]. В группе ацеклофенака интенсивность боли по ВАШ снизилась с 78,9±10,7 до 17,3±19,4, а в группе диклофенака – с 79,1±11,3 до 21,9 ±18,9. Средняя степень снижения интенсивности боли достоверно не отличалась между двумя группами (p>0,05). Досрочно прекратили лечение (через 3-5 дней) в связи с полным регрессом боли 5% пациентов группы ацеклофенака и только 0,08% (n=1) – группы диклофенака. Через 10 дней функциональная активность (по шкале Квебека нетрудоспособности из-за боли в спине) достоверно улучшилась и в группе ацеклофенака, и в группе диклофенака (p<0,05), значимых различий между группами не было. Однако, на фоне терапии ацеклофенаком трудоспособность пациентов улучшалась достоверно быстрее, чем на фоне терапии диклофенаком (p<0,05).

M. Dooley и соавт. опубликовали данные об эффективности ацеклофенака в лечении боли у пациентов с ревматическими заболеваниями, остеоартритом, дорсопатиями и СМБ [56]. Авторы провели мета-анализ 13 рандомизированных контролируемых исследований в целом у 3574 пациентов и наблюдательных, когортных и нерандомизированных исследований в целом у 142746 пациентов. Был сделан вывод, что по обезболивающему и противовоспалительному действию ацеклофенак не уступает или превосходит такие НПВП, как диклофенак, кетопрофен, ибупрофен и напроксен.

Врачи и сами пациенты, страдающие болевыми синдромами, дают высокую оценку терапии ацеклофенаком с точки зрения эффективности и переносимости. К такому заключению пришли авторы масштабной европейской программы по оценке удовлетворенности врачей и пациентов результатами обезболивающей терапии ацеклофенаком [57]. В исследовании участвовали 23407 пациентов с ревматическими заболеваниями (остеоартрит, ревматоидный артрит или анкилозирующий спондилит), болью в спине, болью в шее или посттравматическими болевыми синдромами. Более 50% пациентов ранее были не удовлетворены проводимым лечением с помощью другого НПВП, в связи с чем им был назначен ацеклофенак. Продолжительность лечения определялась индивидуально на основании клинического диагноза и варьировалась в широких пределах. После завершения лечения у 32% пациентов боль полностью регрессировала, у 51% – стала легкой, а у 15% – умеренной. Сильная боль сохранялась только у 2% пациентов (рис. 3). 36% пациентов считали, что их состояние очень значительно улучшилось после лечения, 50% – что улучшилось и только 13% и 2% – что не изменилось или ухудшилось, соответственно. По оценке врачей, состояние значительно улучшилось у 35% пациентов, улучшилось – у 50%, не изменилось – у 13% и ухудшилось – только у 2%. В целом терапией ацеклофенаком были удовлетворены 93,5% пациентов.

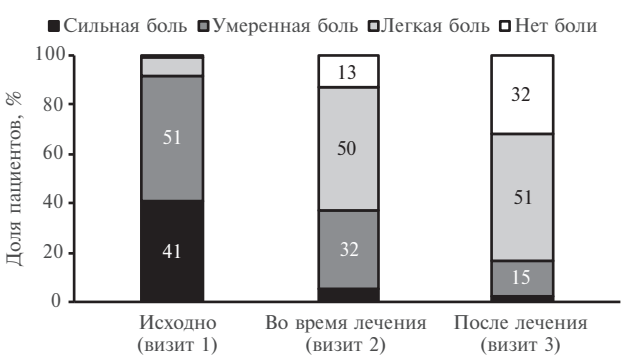


Рис. 3. Оценка интенсивности боли у 23407 пациентов с различными болевыми синдромами на фоне терапии ацеклофенаком [57]

Оригинальный препарат ацеклофенака – Аэртал выпускается в форме таблеток для приема внутрь, порошка для приготовления суспензии для приема внутрь и крема для наружного применения [58]. Для лечения СМБ рекомендуется принимать Аэртал по 100 мг 2 раза в день. По данным исследований, мета-анализов, а также клинических рекомендаций экспертов по рациональному использованию НПВП, ацеклофенак обладает высоким профилем безопасности [33,38-41,48-52,55-57], однако чтобы избежать побочных эффектов, длительность терапии должна быть минимально необходимой. Например, при лечении скелетно-мышечной боли в спине и шее не следует назначать НПВП более, чем на 10-14 дней [28-31]. В соответствии с клиническими рекомендациями экспертов, во время терапии НПВП для профилактики осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта может быть назначен ингибитор протоновой помпы (уровень рекомендаций А).

Заключение

Таким образом, СМБ – это распространенная причина обращения к врачу. СМБ может приводить к кратковременной или стойкой нетрудоспособности. В период пандемии COVID-19 наблюдается повышение частоты случаев обострения и хронизации СМБ. Для лечения СМБ применяют немедикаментозные и медикаментозные методы. К препаратам первой линии для лечения СМБ относят НПВП. Ацеклофенак (Аэртал) – это НПВП с достоверно подтвержденным профилем высокой безопасности и эффективности. Терапия ацеклофенаком приводит к значимому уменьшению боли, повышению функциональной активности и улучшению качества жизни у большинства пациентов со СМБ. Более 90% пациентов с болевыми синдромами были удовлетворены приемом ацеклофенака.

Конфликт интересов: нет.

1. Каратеев А.Е. Болезни костно-мышечной системы в практике 2102 врачей разных специальностей: структура патологии и мнение специалистов об эффективности НПВП (предварительные данные эпидемиологического исследования КОРОНА-2). Consilium medicum 2013;15(9):95-10 [Karateev AE. Diseases of musculoskeletal system in the practice of 2102 physicians: structure and opinion on efficacy of NSAIDs (preliminary results of epidemiological study CORONA-2). Consilium medicum 2013;15(9):95-10 (In Russ.)].

2. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. Хроническая боль: медико-биологические и социально-экономические аспекты. Вестник РАМН 2012;(9):54-8 [Yakhno NN, Kukushkin ML. Chronic pain: medico-biologic and socio-economic aspects. Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk – Annals of the Russian Academy of Medical Sciences 2012;9:54-8 (In Russ.)].
3. Голубев В.Л. Боль – междисциплинарная проблема. Русский медицинский журнал 2008;16(спец. выпуск):3-7 [Golubev VL. Pain as an interdisciplinary problem. RMJ 2008;16:3-7 (In Russ.)].
4. Эрдес Ш.Ф., Дубинина Т.В., Галушко Е.А. Боли в нижней части спины в общеклинической практике. Терапевтический архив 2008;80(5):59-61 [Erdes ShF, Dubinina TV, Galushko EA. Lower back pain in the clinical practice. Terapevticheskii arkhiv 2008;80(5):59-61 (In Russ.)].
5. Litwic A, Edwards M, Dennison E, Cooper C. Epidemiology and burden of osteoarthritis. Br Med Bull 2013;105:185-99.
6. Millar NL, Murrell GA, McInnes IB. Alarmins in tendinopathy: unravelling new mechanisms in a common disease. Rheumatology (Oxford) 2013;52(5):769-79.
7. Hartvigsen J, Hancock MJ, Kongsted A, et al. What low back pain is and why we need to pay attention. Lancet 2018;391:2356–67.
8. Ахмеджанова Л.Т., Остроумова Т.М., Солоха О.А. Ведение пациентов с болевыми синдромами на фоне COVID-19. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2021;13(5):96–101 [Akhmedzhanova LT, Ostroumova TM, Solokha OA. Management of patients with pain syndromes associated with COVID-19. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics 2021;13(5):96-101 (In Russ.)].
9. Wang CC, Chao JK, Chang YH, et al. Care for patients with musculoskeletal pain during the COVID-19 pandemic: Physical therapy and rehabilitation suggestions for pain management. J Chin Med Assoc 2020;83(9):822-4.
10. Grech S, Borg JN, Cuschieri S. Back pain: An aftermath of Covid-19 pandemic? A Malta perspective. Musculoskeletal Care 2021;10.1002/msc.1574.
11. Toprak Celenay S, Karaaslan Y, Mete O, Ozer Kaya D. Coronaphobia, musculoskeletal pain, and sleep quality in stay-at home and continued-working persons during the 3-month Covid-19 pandemic lockdown in Turkey. Chronobiol Int 2020;37(12):1778-85.
12. Alshumrani R, Qanash S, Aldobyany A, et al. Sleep quality and mental health in coronavirus disease 2019 patients and general population during the pandemic. Ann Thorac Med 2022;17(1):21-27.
13. BKuerle A, Teufel M, Musche V, et al. Increased generalized anxiety, depression and distress during the COVID-19 pandemic: a cross-sectional study in Germany. J Public Health (Oxford) 2020;42(4):672-8.
14. Daly M, Robinson E. Depression and anxiety during COVID-19. Lancet 2022; 399(10324):518. 0.
15. Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е. и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. Научно-практическая ревматология 2016;54(3):247-65 [Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: interdisciplinary consensus. Rheumatology Science and Practice 2016;54(3):247-65 (In Russ.)].
16. Towheed T, Maxwell L, Judd M, et al. Acetaminophen for osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev 2006;25(1):CD004257.
17. Machado G, Maher C, Ferreira P, et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. BMJ 2015;350:h1225.
18. Garcia Rodriguez L, Hernandez-Diaz S. Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Epidemiology 2001;12(5):570-6.
19. Adams E, Breiner S, Cicero T, et al. A comparison of the abuse liability of tramadol, NSAIDs, and hydrocodone in patients withchronic pain. J Pain Symptom Manage 2006;31(5):465-76.
20. Ritvo J, Koonce R, Thurstone C, Causey HL. Tramadol dependence: treatment with buprenorphine/naloxone. Am J Addict 2007;16(1):67-8.
21. Trescot A, Helm S, Hansen H, et al. Opioids in the managementof chronic noncancer pain: An update of American Society of the Interventional Pain Physicians' (ASIPP) Guidelines. Pain Physician 2008;Opioids Special Issue 11:5-62.
22. 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 in the treatment for acute low back pain. Pain 2006;3:27-30 (In Russ.)].
23. Ходинка Л., Меилингер М., Сабо Ж., Залавари И. Лечение острой поясничной боли Мидокалмом. Результаты международного мультицентрового рандомизированного двойного-слепого плацебо-контролируемого клинического исследования. Русский медицинский журнал 2003;(5):246-9 [Khodinka L, Meilinger M, Sabo Zh, Zalavari I. Treatment of acute low back pain with Midocalm: the results of the international, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. RMJ 2003;(5):246-9 (In Russ.)].
24. Pratzel HG, Alken RG, Ramm S. Efficacy and tolerance of repeated doses of tolperisone hydrochloride in the treatment of painful reflex muscle spasm: results of a prospective placebo-controlled double-blind trial. Pain 1996;67(2-3):417-25.
25. Кукушкин М.Л. Современный взгляд на механизм действия Мидокалма. Consilium medicum 2013;15(2):89-94 [Kukushkin ML. Current view on the mechanism of Midocalm action. Consilium medicum 2013;15(2):89-94 (In Russ.)].
26. Coombes BK, Bisset L, Vicenzino B. Efficacy and safety of corticosteroid injections and other injections for management of tendinopathy: a systematic review of randomised controlled trials. Lancet 2010;376(9754):1751-67.
27. Hameed F, Ihm J. Injectable medications for osteoarthritis. PM&R 2012;4(5 Suppl):75-81.
28. Oliveira CB, Maher CG, Pinto RZ, et al. Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: an updated overview. Eur Spine J 2018;27(11):2791-803.
29. National Institute for Health and Care Excellence (UK). Low back pain and sciatica in over 16s: assessment and management. London; 2016 Nov. Clinical Guidelines. Available at: www.nice.org.uk/guidance/ng5.
30. Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Давыдов О.С. и др. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2019;11(2S):7-16 [Parfenov VA, Yakhno NN, Davydov OS, et al. Chronic nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics 2019;11(2S):7-16 (In Russ.)].
31. Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(2):4-11 [Parfenov VA, Yakhno NN, Kukushkin ML, et al. Acute nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics 2019; 10(2):4-11 (In Russ.)].
32. Хроническая боль и ее лечение в неврологии. В.А. Парфенов, В.А. Головачева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018, 288 с.
33. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология 2018;56:1-29 [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. Rheumatology Science and Practice 2018;56:1-29. (In Russ.)].
34. Каратеев А.Е. Ацеклофенак в ревматологии: “золотая середина”. Современная ревматология 2013;7(2):88-94 [Karateev AE. Aceclofenac in rheumatology: The golden mean. Modern Rheumatology Journal 2013;7(2):88-94 (In Russ.)].
35. Roelofs PD, Deyo RA, Koes BW, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. Cochrane Database Syst Rev 2008;(1):CD000396.
36. Kuritzky L, Samraj GP. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of low back pain. J Pain Res 2012;5:579-90.
37. Chou R, Deyo R, Friedly J, et al. Systemic pharmacologic therapies for low back pain: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. Ann Intern Med 2017;166(7):480-92.
38. Yanagawa A, Kudo T, Shimada J, et al. Endoscopic evaluation of Aceclofenac-induced gastroduodenal mucosal damage: a double-blind comparison with sodium diclofenac and placebo. Jap J Rheum 1998;8:249–59
39. Peris F, Bird HA, Serni U et al., Treatment compliance and safety of aceclofenac versus standard NSAIDs in patients with common arthritic disorders: a meta-analysis. Eur J Rheum lnflam 1996;16:37-45.
40. Grau M, Guasch J, Montero J, et al. Pharmacology of the potent new non-steroidal anti-inflammatory agent aceclofenac. Arzneimittelforschung 1991;41(12): 1265–76.
41. Lanas A, García-RodrTguez LA, Arroyo MT, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. Gut 2006;55(12):1731-8.
42. Reginster J, Paul I, Henrotin Y. What is the role of aceclofenac in the therapeutic arsenal against chronic osteoarthritis pathologies? Rev Med Liege 2001;56(7): 484–8.
43. Hinz B, Rau T, Auge1 D, et al. Aceclofenac spares cyclooxygenase 1 as a result of limited but sustained biotransformation to diclofenac. Clin Pharmacol Ther 2003; 74:222–35.
44. Legrand E. Aceclofenac in the management of inflammatory pain. Exp Opion Pharmacother 2004;5(6):1347–57.
45. Saraf S. Aceclofenac: a potent non-steroidal anti-inflammatory drug in latest reviews. Latest Rev 2006;4(3).
46. Dingle J. The effects of NSAID on the matrix of human articular cartilages. Z Rheum 1999;58(3):125–9.
47. Blot L, Marcelis A, Devogelaer J, Manicourt D. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolismof proteoglycans and hyaluronan inosteoarthritic human cartilage. Br J Pharmacol 2000;131(7):1413–21.
48. Laporte JR, Ib3Цez L, Vidal X, et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. Drug Saf 2004;27(6):411-20.
49. 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.
50. Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Vesalainen R, et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nation wide case-control study from Finland. Eur Heart J 2006;27(14):1657–63.
51. Каратеев А.Е., Денисов Л.Н., Маркелова Е.И. и др. Результаты клинического исследования АЭРОПЛАН (анализ эффективности и риска осложнений при лечении артрита ацеклофенаком и нимесулидом). Consilium Medicum 2013;15(2):52-7 [Karateev AE, Denisov LN, Markelova EI, et al. Results of AEROPLAN clinical trial. Consilium Medicum 2013;15(2):52-7 (In Russ.)].
52. Гонтаренко Н.В., Цурган А.В., Каратеев А.Е. Лечение острой/подострой скелетно-мышечной боли с использованием алгоритма пошагового выбора назначения и контроля эффективности анальгетических средств. Предварительные данные программы АЛИСА (Анальгетическое лечение с использованием системного алгоритма). Современная ревматология 2016;10(4):35-40 [Gontarenko NV, Tsurgan AV, Karateev AE. Treatment for acute/subacute musculoskeleat pain using an algorithm for stepwise choice of analgesic drugs and for monitoring their efficacy. Modern Rheumatology Journal 2016;10(4):35-40. (In Russ.)].
53. Каратеев А.Е., Цурган А.В. Ацеклофенак: опыт российских исследований. Современная ревматология 2017;11(4):89-94 [Karateev AE, Tsurgan AV. Aceclofenac: the experience of Russian studies. Modern Rheumatology Journal. 2017;11(4):89-94 (In Russ.)].
54. Yang JH, Suk KS, Lee BH, et al. Efficacy and safety of different aceclofenac treatments for chronic lower back pain: prospective, randomized, single center,

open-label clinical trials. Yonsei Med J 2017;58(3):637-43.
55. Schattenkirchner M, Milachowski KA. A double-blind, multicentre, randomised clinical trial comparing the efficacy and tolerability of aceclofenac with diclofenac resinate in patients with acute low back pain. Clin Rheumatol 2003;22(2):127-35.
56. Dooley M, Spencer CM, Dunn CJ. Aceclofenac: a reappraisal of its use in the management of pain and rheumatic disease. Drugs 2001;61(9):1351-78.
57. Lemmel EM, Leeb B, De Bast J, Aslanidis S. Patient and physician satisfaction with aceclofenac: results of the European Observational Cohort Study (experience with aceclofenac for inflammatory pain in daily practice). Aceclofenac is the treatment of choice for patients and physicians in the management of inflammatory pain. Curr Med Res Opin 2002;18(3):146-53.
58. Насонова В.А. Ацеклофенак (аэртал) в ревматологической практике. Терапевтический архив 2005;77(5):87–90 [Nasonova VA. Aceclofenac (Aertal) in rheumatology practice. Terapevticheskii arkhiv 2005;77(3):87-90 (In Russ.)].

Treatment of musculoskeletal pain during COVID-19 pandemics

V.A. Golovacheva, V.A. Parfenov

Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Musculoskeletal pain is one of the most common causes of visits to physicians. It results in temporal disability and is associated with a significant burden for the healthcare system and the society. During pandemics of COVID-19, limited physical activity and psychological stress were associated with an increased incidence of musculoskeletal pain and its chronic course. Multidisciplinary approaches that include both pharmacological and non-pharmacological therapy are essential for effective management of musculoskeletal pain. The review article describes treatment of patients with musculoskeletal pain including the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs with focus on clinical studies of aceclofenac that is widely used in Russia and other countries.

Key words. *Musculoskeletal pain, back pain, treatment, COVID-19, NSAIDs, aceclofenac.*

Conflict of interest: none declared.

Corrrespondence to: V. Golovacheva. Rossolimo 11/1, Moscow 119435, Russia.

To cite: Golovacheva VA, Parfenov VA. Treatment of musculoskeletal pain during COVID-19 pandemics. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(1):24-31 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2022-1-24-31.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Поражение центральной нервной системы при болезни Фабри

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

[1]Клиника им. Е.М. Тареева, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, [2]Медицинский научно-образовательный центр, МГУ им. М.В. Ломоносова

Для корреспонденции: А.С. Моисеев. Клиника им. Е.М. Тареева. Москва, 119435, Россолимо, 11/5. moiseev7alexey@gmail.com

Для цитирования: Моисеев А.С., Тао Е.А., Буланов Н.М. и др. Поражение центральной нервной системы при болезни Фабри. Клин фармакол тер 2022;31(1): 32-38 [Moiseev A, Tao E, Bulanov N, et al. Central nervous system involvement in Fabry disease. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(1):32-38 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2022-1-32-38.

Цель. Изучить частоту поражения белого вещества головного мозга по данным МРТ и риск развития инсульта у пациентов с болезнью Фабри (БФ).

Материал и методы. В ретроспективное когортное исследование включали взрослых пациентов с подтвержденным диагнозом БФ. Всем больным при отсутствии противопоказаний проводили МРТ головного мозга, при которой оценивали наличие мелкоочаговых изменений белого вещества. Критерием перенесенного инсульта было развитие очаговых неврологических симптомов, которые сохранялись по крайней мере 24 ч, в сочетании с характерными изменениями при компьютерной томографии или МРТ головного мозга.

Результаты. В исследование были включены 150 взрослых пациентов с БФ (медиана возраста 42,4 года), преимущественно с классическим вариантом, в том числе 98 мужчин и 52 женщины. Бессимптомные очаговые изменения головного мозга были выявлены у 76 (55,1%) пациентов, в том числе у 52 (57,8%) из 90 мужчин и у 24 (50,0%) из 48 женщин. Как мужчины, так и женщины с очаговыми изменениями белого вещества были старше пациентов соответствующего пола, у которых МР-признаки поражения головного мозга отсутствовали. Кроме того, у первых чаще встречались гипертрофия левого желудочка и хроническая болезнь почек 3-5 стадии. Инсульт перенесли 29 (19,3%) из 150 больных, в том числе повторный – 8 (5,3%). У мужчин частота инсульта была в 2,5 раза выше, чем у женщин (24,5% и 9,6%, соответственно; p=0,02), хотя медиана возраста на момент развития первого острого нарушения мозгового кровообращения была сопоставимой у пациентов разного пола (39,0 и 42,0 лет, соответственно). У 17 (70,8%) из 24 мужчин и 4 (80,0%) из 5 женщин инсульт был первым неблагоприятным исходом БФ. Только 3 (10,3%) из 29 больных получали ферментозаместительную терапию на момент развития инсульта.

Заключение. Примерно у половины обследованных нами взрослых пациентов с БФ наблюдались мелкоочаговые изменения белого вещества головного мозга, а у каждого пятого больного было отмечено развитие инсульта в молодом возрасте.

Ключевые слова. *Болезнь Фабри, инсульт, магнитно-резонансная томография, очаговые изменения белого вещества.*

Болезнь Фабри (БФ) – это орфанное заболевание, развивающееся в результате снижения или полного отсутствия активности лизосомного фермента α-галактозидазы А. Ген *GLA*, кодирующий синтез этого фермента, расположен на Х-хромосоме. Соответственно, у женщин мутантный ген находится в гетерозиготном состоянии, а у мужчин – в гемизиготном, поэтому у женщин активность α-галактозидазы А может быть нормальной, а симптомы заболевания появляются обычно позднее и менее выражены, чем у мужчин [1]. Дефицит активности лизосомного фермента приводит к накоплению гликосфинголипидов, которые вызывают структурное повреждение и нарушение функции клеток, а также развитие воспаления, ишемии, гипертрофии и фиброза. Эти изменения лежат в основе прогрессирующей дисфункции различных внутренних органов, прежде всего почек, сердца и головного мозга [2]. При классическом варианте БФ первые симптомы, такие как нейропатическая боль в кистях и стопах (акропарестезии), ангиокератомы, сниженное потоотделение, желудочно-кишечные нарушения, появляются в детском или подростковом возрасте, в то время как после 20 лет отмечается развитие протеинурии,

нарастающей хронической почечной недостаточности, прогрессирующей гипертрофии левого желудочка и цереброваскулярных нарушений, которые могут быть причиной инвалидизации и смертности больных.

Поражение мелких сосудов головного мозга при БФ сопровождается появлением очаговых изменений белого вещества, которые могут быть выявлены при магнитно-резонансной томографии (МРТ), в то время как окклюзия более крупных артерий вызывает развитие транзиторных ишемических атак или ишемического инсульта [3]. В случае развития криптогенного инсульта в молодом возрасте необходимо во всех случаях исключать БФ, особенно при наличии типичных ранних симптомов, перечисленных выше, а также поражения почек и сердца. Для подтверждения диагноза БФ определяют активность α-галактозидазы А и глоботриаозилсфингозина (Lyso-GL3) в высушенных пятнах крови и проводят молекулярно-генетическое исследование (в России все эти тесты выполняются бесплатно). Наличие мутации гена *GLA* является обязательным критерием диагностики БФ, хотя само по себе недостаточно для установления диагноза, так как некоторые мутации этого гена являются непатогенными.

Целью ретроспективного когортного исследования было изучить частоту поражения белого вещества головного мозга по данным МРТ и риск развития инсульта у пациентов с БФ.

Материал и методы

В ретроспективное когортное исследование включали всех пациентов с подтвержденным диагнозом БФ, которые наблюдаются в клинике им. Е.М. Тареева. Критериями диагноза БФ были мутация гена *GLA* в сочетании со снижением или отсутствием активности α-галактозидазы А (у мужчин) и по крайней мере одним классическим симптомом (нейропатическая боль, ангиокератомы, *cornea verticillata*) БФ, повышением содержания Lyso-GL3 и/или наличием родственника с определенным диагнозом БФ [4]. Активность α-галактозидазы А и содержание Lyso-GL3 измеряли в высушенных пятнах крови в лабораториях Centogene AG (Росток, Германия), ARCHIMED Life Science GmbH (Вена, Австрия), Медико-генетического научного центра имени академика Н.П. Бочкова и/или Национального медицинского исследовательского Центра Здоровья Детей.

Всем больным при отсутствии противопоказаний проводили МРТ головного мозга (Siemens Magnetom Skyra 3 Тесла), при которой оценивали наличие очаговых изменений белого вещества и других признаков поражения. Критерием перенесенного инсульта было развитие в анамнезе очаговых неврологических симптомов, которые сохранялись по крайней мере 24 ч, в сочетании с характерными изменениями при компьютерной томографии или МРТ головного мозга. У всех больных оценивали наличие ранних симптомов БФ (нейропатическая боль, ангиокератомы, сниженное потоотделение, желудочно-кишечные нарушения), поражения почек (альбуминурия/протеинурия, определение сывороточного уровня креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации [СКФ] по формуле CKD-EPI), сердца (гипертрофия левого желудочка по данным эхокардиографии и/или МРТ сердца) и органа зрения (вихревидная кератопатия). При анализе течения болезни, помимо инсульта, учитывали и другие исходы, включая хроническую почечную недостаточность, требующую лечения диализом или трансплантацию почки, клинически значимые аритмии, хроническую сердечную недостаточность, смерть.

При БФ накопление сфинголипидов в лизосомах клеток головного мозга и других органов начинается после рождения и продолжается на протяжении всей жизни, поэтому мы не рассчитывали частоту инсульта за период наблюдения, а фиксировали возраст, в котором развивалось острое нарушение мозгового кровообращения. По тем же причинам мы не анализировали срок от появления ранних симптомов БФ, т.е. “начала” болезни, до наступления неблагоприятного исхода. К тому же указанные симптомы могли отсутствовать у части больных, особенно женщин. Частоту инсульта и очаговых изменений белого вещества головного мозга изучали отдельно у мужчин и женщин, так как у последних БФ в целом характеризуется более легким течением, так как мутантный ген, сцепленный с Х-хромосомой, находится в гетерозиготном состоянии.

Для количественных переменных рассчитывали медиану и интерквартильный размах, для качественных – частоту в процентах. Количественные переменные сравнивали с помощью U-критерия Манна–Уитни, качественные – с помощью точного метода Фишера. Выживаемость пациентов без инсульта анализировали с помощью метода Каплана-Мейера. Анализ проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics 22.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов. В исследование были включены 150 взрослых пациентов с БФ, в том числе 98 мужчин и 52 женщины (табл. 1). Мужчины были несколько моложе женщин, однако разница медианы возраста была статистически незначимой. Активность α-галактозидазы А практически у всех мужчин была снижена или отсутствовала, в то время как почти у половины женщин она оказалась нормальной. Патогенные мутации гена *GLA* были выявлены у всех обследованных пациентов. Примерно в 2/3 случаев определялись миссенс-мутации, реже – нонсенс и другие мутации. Диагноз БФ во всех случаях подтверждался также повышением содержания Lyso-GL3.

У большинства больных наблюдался классический фенотип БФ, характеризующийся появлением ранних симптомов в детском или подростковом возрасте и более поздним присоединением поражения внутренних органов. Среди ранних симптомов чаще всего встречалась нейропатическая боль (74,0%), частота которой была сопоставимой у мужчин и женщин, хотя у первых акропарестезии были более выраженными и нередко требовали регулярного приема анальгетиков или противосудорожных препаратов (карбамазепина, габапентина). Реже наблюдались ангиокератомы (39,3%) и гипогидроз или ангидроз (54,0%), которые у мужчин отмечались значительно чаще, чем у женщин. Еще одним классическим симптомом БФ, имеющим важное диагностическое значение, является вихревидная кератопатия, которая определяется при осмотре с помощью щелевой лампы. Она была выявлена у 63,5% больных и практически с одинаковой частотой встречалась у мужчин и женщин. Вихревидная кератопатия во всех случаях была диагностирована впервые при поступлении

ТАБЛИЦА 1. Демографическая и клиническая характеристика пациентов

Показатели	Все (n=150)	Мужчины (n=98)	Женщины (n=52)
Возраст на момент обследования, лет	42,4 (33,0;51,0)	40,0 (34,0;48,0)	45,3 (33,0;58,5)
Снижение α-галактозидазы А, n (%)	108/129 (83,7)	86/89 (96,6)	22/40 (55,0)
Типы мутаций гена *GLA*, n (%)			
миссенс	95 (63,3)	66 (67,3)	29 (55,7)
нонсенс	25 (16,7)	14 (14,3)	11 (21,2)
другие	30 (20,0)	19 (19,4)	11 (21,2)
Повышение Lyso-GL3, n (%)	150 (100,0)	98 (100,0)	52 (100,0)
Ранние симптомы БФ, n (%)			
нейропатическая боль	111 (74,0)	76 (77,6)	35 (67,3)
ангиокератомы	59 (39,3)	50 (51,0)	9 (17,3)
гипо-/ангидроз	81 (54,0)	63 (64,3)	18 (34,6)
желудочно-кишечные нарушения	42 (28,0)	33 (33,7)	9 (17,3)
вихревидная кератопатия	80/126 (63,5)	45/76 (59,2)	35/50 (70,0)
Поражение внутренних органов, n (%)			
умеренная альбуминурия/протеинурия (А2)	60 (40,0)	29 (29,6)	31 (59,6)
выраженная протеинурия (А3)	26 (17,3)	19 (19,4)	7 (13,5)
протеинурия нефротического уровня	9 (6,3)	6 (6,1)	3 (5,8)
СКФ<60 мл/мин/1,73 м^2	58 (38,7)	47 (47,9)	11 (21,2)
гипертрофия левого желудочка	94 (62,7)	70 (71,4)	24 (46,2)
катаракта Фабри	26/126 (20,6)	25/76 (32,9)	1/50 (2,0)
нейросенсорная тугоухость	33 (22,0)	28 (28,6)	5 (6,1)

пациентов в клинику, поэтому определить возраст на момент ее развития не представлялось возможным, учитывая бессимптомное течение. В то же время катаракта Фабри наблюдалась у каждого третьего мужчины и только у одной женщины. У большинства больных отмечено поражение почек, проявляющееся альбуминурией/протеинурией и/или снижением расчетной СКФ, и сердца в виде гипертрофии левого желудочка. У мужчин эти изменения была в целом более выраженными, чем у женщин.

Частота очаговых изменений белого вещества головного мозга. МРТ головного мозга была выполнена 138 больным с БФ. Бессимптомные очаговые изменения головного мозга были выявлены в целом у 76 (55,1%) пациентов, в том числе у 52 (57,8%) из 90 мужчин и у 24 (50,0%) из 48 женщин (табл. 2). Как мужчины, так и женщины с очаговыми изменениями белого вещества были старше пациентов соответствующего пола, у которых МР-признаки поражения головного мозга отсутствовали. Типы мутаций гена *GLA*, медиана содержания Lyso-GL3 и частота и характер ранних проявлений БФ между этими подгруппами достоверно не отличались. У большинства мужчин с очаговыми изменениями белого вещества наблюдались гипертрофия левого желудочка и хроническая болезнь почек (ХБП) 3-5 стадии, частота которых была статистически значимо выше, чем у мужчин без МР-признаков поражения головного мозга. Сходные результаты были получены у женщин, хотя разница частоты ХБП 3-5 стадии между двумя подгруппами не достигла статистической значимости, вероятно, вследствие относительно небольшого числа случаев снижения СКФ<60 мл/мин/1,73 м^2.

Частота инсульта. Развитие инсульта было отмечено у 29 (19,3%) из 152 больных, в том числе повторного – у 8 (5,3%) (табл. 3). У мужчин частота инсульта была в 2,5 раза выше, чем у женщин (24,5% и 9,6%, соответственно; p=0,02), хотя медиана возраста на момент развития первого острого нарушения мозгового кровообращения была сопоставимой у пациентов разного пола (39,0 и 42,0 лет, соответственно). Выживаемость

ТАБЛИЦА 2. Сравнение групп пациентов, у которых определялись и отсутствовали очаговые изменения головного мозга

Показатели	Мужчины (n=90)			Женщины (n=48)		
	Имеются (n=52)	Отсутствуют (n=38)	p	Имеются (n=24)	Отсутствуют (n=24)	p
Возраст, лет	45,0 (36,5;52,0)	34,0 (25,0;39,0)	<0,05	54,5 (46,0;65,0)	33,0 (31,5;39,5)	<0,05
Типы мутаций гена *GLA*, n (%)						
Миссенс	36 (69,2)	25 (65,8)	0,45	15 (62,5)	12 (50,0)	0,28
Нонсенс	7 (13,5)	5 (13,2)	0,61	2 (8,3)	8 (33,3)	0,04
Другие	9 (17,3)	8 (21,1)	0,43	7 (29,2)	4 (16,7)	0,25
Медиана уровня Lyso-GL3	80,5 (29,9;97,2)	69,8 (11,7;108,2)	0,55	7,6 (4,9;12,2)	6,4 (4,5;9,2)	0,99
Ранние симптомы БФ, n (%)						
Нейропатическая боль	40 (76,9)	30 (78,9)	0,51	16 (66,7)	15 (62,5)	0,50
Ангиокератомы	29 (55,8)	16 (42,1)	0,14	3 (12,5)	6 (25,0)	0,23
Гипо-/ангидроз	35 (67,3)	23 (60,5)	0,32	9 (37,5)	7 (29,2)	0,38
Вихревидная кератопатия	26 (50,0)	18 (47,4)	0,49	17 (70,8)	17 (70,8)	0,62
Поражение других органов, n (%)						
умеренная альбуминурия/протеинурия (А2)	12 (23,1)	16 (42,1)	0,04	17 (70,8)	12 (50,0)	0,12
выраженная протеинурия (А3)	11 (21,2)	7 (18,4)	0,48	4 (16,7)	3 (12,5)	0,50
СКФ<60 мл/мин/1,73 м^2	33 (63,5)	8 (21,1)	<0,05	6 (25,0)	3 (12,5)	0,23
гипертрофия левого желудочка	44 (84,6)	19 (50,0)	<0,05	17 (70,8)	6 (25,0)	<0,05

ТАБЛИЦА 3. Частота инсульта у мужчин и женщин с БФ

Показатели	Все (n=150)	Мужчины (n=98)	Женщины (n=52)
Инсульт, n (%)			
любой	29 (19,3)	24 (24,5)	5 (9,6)
ишемический	27 (18,0)	23 (23,5)	4 (7,7)
геморрагический	1 (0,7)	1 (1,0)	0
неуточненный	1 (0,7)	0	1 (1,9)
Повторный инсульт, n (%)	8 (5,3)	6 (6,1)	2 (3,8)
Возраст на момент инсульта, лет	42,0 (32,0;49,5)	39,0 (34,0;47,0)	42,0 (33,0;53,0)
Инсульт как первый исход, n (%)	21 (14,0)	17 (17,3)	4 (7,7)
Инсульт на фоне ФЗТ, n (%)	3 (2,0)	3 (3,1)	0

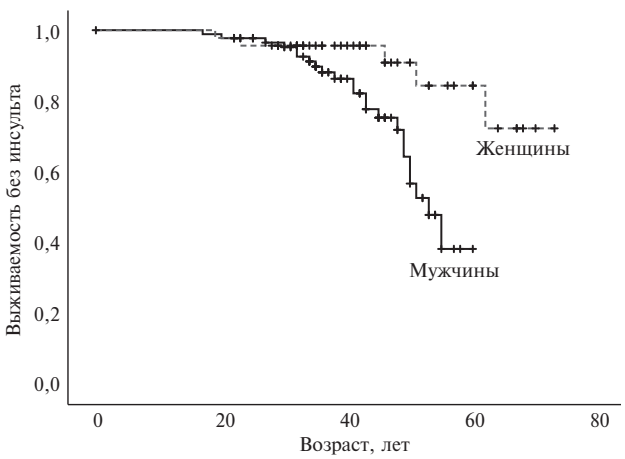


Рис. 1. Выживаемость без инсульта (кривые Каплана-Мейера) у мужчин и женщин с БФ

без инсульта у мужчин и женщин приведена на рис. 1. У 20 (70,0%) из 29 мужчин инсульт развился в возрасте от 30 до 54 лет (рис. 2). В отдельных случаях как у мужчин, так и у женщин развитие острого нарушения мозгового кровообращения отмечалось в возрасте до 30 лет. Практически у всех больных был зарегистрирован ишемический инсульт. У 17 (70,8%) из 24 мужчин и 4 (80,0%) из 5 женщин инсульт был первым неблагоприятным исходом БФ. У 6 (25,0%) из 24 мужчин после перенесенного нарушения мозгового кровообращения сохранялись неврологические нарушения, а 1 (4,2%) пациент умер от инсульта. В то же время у всех 5 женщин какие-либо последствия перенесенного инсульта отсутствовали. Только 3 (10,3%) из 29 больных получали ферментозаместительную терапию на момент развития инсульта.

Среди пациентов, перенесших инсульт, доля мужчин была выше, чем среди больных, у которых отсутствовало острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе (табл. 4). Распределение типов мутаций гена *GLA* существенно не отличалось у пациентов двух групп. Частота ранних симптомов БФ также была сходной, за исключением ангиокератом, которые достоверно чаще встречались у пациентов, перенесших инсульт. В группе пациентов с инсультом в анамнезе была достоверно выше медиана содержания Lyso-GL3, чаще встречались выраженная протеинурия (A3), гипертрофия левого желудочка и очаговые изменения белого вещества головного мозга, а также отмечена тенденция к увеличению частоты снижения СКФ<60 мл/мин/1,73 м^2 и хронической почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии, по сравнению с группой пациентов без инсульта. Смертность у больных инсультом была более чем в 2 раза выше, чем у пациентов без инсульта (17,2% и 7,4%, соответственно), однако разница не достигла статистической значимости.

Обсуждение

К числу самых серьезных неврологических проявлений БФ относится инсульт, чаще ишемический, который в нашей когорте развился у каждого пятого взрослого пациента с этим заболеванием и нередко рецидивировал. У мужчин частота инсульта была статистически значимо выше, чем у женщин (24,5% и 9,6%, соответственно; p=0,02). Практически во всех случаях инсульт развивался в возрасте до 60 лет, причем медиана возраста на момент развития острого нарушения мозгового кровообращения была сопоставимой у мужчин и женщин и составила около 40 лет. В отдельных случаях развитие инсульта было зарегистрировано в возрасте до 30 лет. Мы не анализировали частоту транзиторных ишемических атак у обследованных пациентов, учитывая сложность интерпретации преходящих неврологических расстройств в ретроспективном исследовании.

По данным международного регистра (Fabry Registry), среди 2446 пациентов с БФ частота инсульта была ниже и составила 6,9% у мужчин и 4,3% у женщин [5]. Однако медиана возраста на момент развития острого нарушения мозгового кровообращения была сходной с таковой в нашем исследовании – 39,0 лет у мужчин и 45,7 лет у женщин, причем у каждого пятого пациента инсульт развивался в возрасте до 30 лет. Как и в нашей когорте, у 80% мужчин и 77% женщин инсульт предшествовал развитию других неблагоприятных исходов БФ.

Более высокий риск развития острого нарушения мозгового кровообращения, как и других неблагоприятных исходов, таких как хроническая почечная недостаточность, требующая заместительной почечной терапии, у мужчин отражает более легкое течение БФ у женщин, у которых мутантный ген, расположенный на

Рис. 2. Возраст пациентов на момент развития инсульта, лет

ТАБЛИЦА 4. Сравнение групп пациентов, перенесших и не перенесших инсульт

Показатели	Перенесшие инсульт (n=29)	Не перенесшие инсульт (n=121)	p
Мужчины, n (%)	24 (82,8)	74 (61,2)	0,02
Типы мутаций гена *GLA*, n (%)			
Миссенс	18 (62,6)	77 (63,6)	0,52
Нонсенс	5 (17,2)	20 (16,5)	0,56
Другие	6 (20,7)	24 (19,8)	0,55
Медиана уровня Lyso-GL3, нг/мл	52,1 (14,1;116)	13,5 (6,0;81,9)	<0,05
Ранние симптомы БФ, n (%)			
Нейропатическая боль	23 (79,3)	88 (72,7)	0,32
Ангиокератомы	16 (55,2)	43 (35,5)	0,03
Гипо-/ангидроз	19 (65,5)	62 (51,2)	0,12
Вихревидная кератопатия	16 (55,2)	64 (52,9)	0,49
Поражение других органов, n (%)			
умеренная альбуминурия/протеинурия (А2)	8 (27,6)	52 (42,9)	0,09
выраженная протеинурия (А3)	9 (31,0)	17 (14,1)	0,03
СКФ<60 мл/мин/1,73 м^2	15 (51,7)	43 (35,5)	0,08
диализ/трансплантация почки	12 (41,4)	32 (25,4)	0,09
гипертрофия левого желудочка	24 (79,3)	70 (57,9)	<0,05
очаговые изменения головного мозга на МРТ	22 (75,9)	54 (44,6)	<0,05
клинически значимые аритмии	5 (17,2)	12 (9,9)	0,21
Смерть, n (%)	5 (17,2)	9 (7,4)	0,11

Х-хромосоме, находится в гетерозиготном состоянии [2]. Тем не менее, результаты нашего исследования подтверждают тот факт, что женщин не следует считать “здоровыми” носительницами мутантного гена, учитывая возможность поражения не только головного мозга, но и других органов. Так, среди обследованных нами пациенток у 67% наблюдалась нейропатическая боль, у 73% – умеренная или выраженная альбуминурия, а у 46% – гипертрофия левого желудочка. Сходные данные были получены и в других исследованиях. Например, среди 1077 женщин, включенных в Fabry Registry, симптомы БФ отмечались в 70% случаев, причем у 19% пациенток наблюдалось снижение СКФ<60 мл/мин/1,73 м^2, а у 39% – протеинурия [5].

Количество установленных мутаций гена *GLA*, приводящих к развитию БФ, постоянно увеличивается и в настоящее время превышает 1000. В нашем исследовании практически у всех пробандов выявленные мутации не повторялись, а клинические проявления заболевания у членов одной семьи часто были вариабельными [7]. Соответственно, определенные мутации гена *GLA* не позволяют предсказать развитие инсульта или других исходов БФ, хотя некоторые мутации ассоциируются с поздним, или атипичным вариантом БФ, который характеризуется достаточно высокой активностью α-галактозидазы А, отсутствием ранних симптомов, поздним началом, обычно в возрасте 40-50 лет, и изолированным или преимущественным поражением одного органа, например, сердца. Примером может служить мутация *IVS4+919G>A*, которая часто встречается у жителей Тайваня и ассоциируется с развитием поражения сердца [8]. Определенное клиническое значение может иметь тип мутации гена *GLA*, некоторые из которых приводят к полной утрате функции этого гена, в то время как другие могут не затрагивать активную часть фермента. E. Schaefer и соавт. выявили статистически значимую корреляцию между наличием миссенс и других мутаций и тяжестью БФ [9]. Однако в нашем исследовании распределение типов мутаций было практически одинаковым у пациентов, перенесших и не перенесших инсульт, что указывало на отсутствие зависимости риска развития острого нарушения мозгового кровообращения от типа мутации гена *GLA*. Частота нейропатической боли, гипогидроза и вихревидной кератопатии достоверно не отличалась между этими группами, хотя ангиокератомы чаще встречались у пациентов с инсультом в анамнезе. Тем не менее, ангиокератомы не следует считать предиктором инсульта у пациентов с БФ, так как частота их была достоверно выше у мужчин, доля которых среди больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, превышала процент женщин.

В настоящее время у пациентов с БФ широко определяют содержание гликосфинголипида Lyso-GL3, который накапливается в тканях при снижении активности α-галактозидазы А. Этот биомаркер считают более надежным диагностическим признаком БФ, чем активность фермента, которая нередко остается нормальной у женщин и пациентов с поздним вариантом заболевания. В нашем исследовании активность α-галактозидазы А была нормальной примерно у половины пациенток с БФ, в то время как содержание Lyso-GL3 в высушенных каплях крови было повышено у всех больных (у мужчин значительно в большей степени, чем у женщин). Результаты некоторых исследований свидетельствуют о том, что более высокий уровень Lyso-GL3 может быть предиктором неблагоприятных исходов БФ. A. Nowak и соавт. анализировали прогностическое значение Lyso-GL3 у 66 больных с БФ [10]. В течение в среднем около 5 лет у 19 (29%) из них было зарегистрировано развитие по крайней мере одного неблагоприятного исхода, в том числе хронической почечной недостаточности, требовавшей заместительной почечной терапии, имплантации искусственного водителя ритма или кардиовертера-дефибриллятора, нарушения мозгового кровообращения или смерти. По

данным многофакторного регрессионного анализа, более высокое содержание Lyso-GL3 сопровождалось увеличением риска комбинированной конечной точки в 4,62 раза (95% доверительный интервал 1,55-13,81). В нашем исследовании медиана содержания Lyso-GL3 у пациентов, перенесших инсульт, была в несколько раз выше, чем у больных без острых нарушений мозгового кровообращения в анамнезе. Однако эти данные не позволяют судить о прогностическом значении Lyso-GL3, учитывая ретроспективный дизайн нашего исследования. Кроме того, высокое содержание Lyso-GL3 у пациентов с инсультом в анамнезе могло частично отражать более высокую долю мужчин в этой группе.

Хотя у большинства обследованных нами больных имелись типичные симптомы БФ, в том числе нейропатическая боль, ангиокератомы и/или сниженное потоотделение, которые появлялись в детском или подростковом возрасте, медиана срока от первых симптомов до установления диагноза составила около 20 лет [7]. При этом примерно у половины пациентов диагноз был установлен в процессе семейного скрининга [11]. При обследовании родственников пробанда необходимо учитывать Х-сцепленный тип наследования БФ, однако отсутствие симптомов у потенциальных носителей мутантного гена, особенно детей и подростков, а также женщин, не является основанием для отказа от молекулярно-генетического исследования, учитывая возможность бессимптомного течения болезни [12]. Пациенты с недиагностированной БФ могут быть выявлены также путем скрининга в группах риска, в частности среди больных инсультом, развившимся в молодом возрасте. Как указано выше, острое нарушение мозгового кровообращения нередко оказывается первым неблагоприятным исходом БФ и является основанием для обследования, направленного на установление причины инсульта. D. Doheny и соавт. провели мета-анализ скрининговых исследований, в которые в целом были включены около 6000 пациентов с инсультом в анамнезе [13]. Частота патогенных мутаций гена *GLA* составила 0,13% у мужчин и 0,14% у женщин. Необходимо учитывать, что обследование родственников пробандов обычно позволяет выявить еще несколько случаев БФ в семье, что повышает эффективность скрининга в группах риска. Например, в России почти у 2/3 пациентов с БФ диагноз был установлен в результате скрининга, проводившегося в диализных отделениях, и последующего молекулярного-генетического обследования родственников выявленных больных с БФ [11].

Еще одним признаком поражения головного мозга при БФ являются бессимптомные мелкоочаговые изменения белого вещества головного мозга, которые могут быть выявлены при МРТ. В нашем исследовании они определялись примерно у половины пациентов, причем, в отличие от инсульта, частота очаговых изменений была сходной у мужчин и женщин. Как мужчины, так и женщины с МР-признаками поражения головного мозга были старше пациентов соответствующего пола, у которых очаговые изменения белого вещества отсутствовали. Кроме того, у первых чаще определялись гипертрофия левого желудочка и снижение СКФ<60 мл/мин/1,73 м^2. Эти данные указывают на накопление поражения внутренних органов, которое у пациентов с БФ нарастает с возрастом.

По данным мета-анализа 46 исследований, частота очаговых изменений головного мозга в целом у 1276 пациентов с БФ в возрасте в среднем 39 лет была сходной с таковой в нашей когорте и составила 46% [14]. Частота и выраженность МР-изменений были сопоставимыми у мужчин и женщин, хотя пациенты мужского пола на момент обследования были значительно моложе женщин. У четверти пациентов в течение 3 лет наблюдалось прогрессирование поражения головного мозга, а в отдельных исследованиях была выявлена корреляция между наличием очаговых изменений в белом веществе головного мозга и развитием инсульта. В нашем исследовании частота подобных изменений у пациентов, перенесших инсульт, была примерно в 1,5 раза выше, чем у больных без острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе. Однако интерпретировать этот результат ретроспективного исследования сложно, так как МРТ проводилась в различные сроки после инсульта. Хотя очаговые изменения головного мозга, выявленные при МРТ, не сопровождаются явными неврологическими нарушениями, в некоторых исследованиях они коррелировали с ухудшением когнитивной функции [15,16].

Лечение БФ предполагает пожизненное применение рекомбинантных препаратов α-галактозидазы А – агалсидазы альфа (0,2 мг/кг каждые 2 недели) или агалсидазы бета (1 мг/кг каждые 2 недели), эффективность которых доказаны в рандомизированных контролируемых и наблюдательных исследованиях [17-19]. В соответствии с клиническими рекомендациями, одобренными Минздравом РФ в 2019 г., у лиц мужского пола с классическим вариантом БФ ферментозаместительную терапию (ФЗТ) следует начинать сразу после установления диагноза, в то время как у женщин она обоснована при наличии симптомов, ухудшающих качество жизни, или признаков поражения почек, сердца или головного мозга, в частности острого нарушения мозгового кровообращения или очаговых изменений белого вещества [20]. В клинических исследованиях ФЗТ предупреждала или задерживала ухудшение функции почек и нарастание массы миокарда левого желудочка, уменьшала нейропатическую боль и желудочно-кишечные расстройства и улучшала качество жизни пациентов.

Эффективность ФЗТ в профилактике инсульта в рандомизированных контролируемых исследованиях не доказана, что в определенной степени связано с трудностью оценки риска этого неблагоприятного исхода у пациентов с орфанным заболеванием. S. Sheng и соавт. провели мета-анализ 7 когортных исследований и 2 рандомизированных контролируемых исследований в целом у 7513 пациентов с БФ, 1471 из которых получа-

ли ФЗТ [21]. Авторы выявили достоверное снижение частоты инсульта у пациентов, получавших ФЗТ, по сравнению с таковой у больных, которым не проводилось патогенетическое лечение (8,2% и 16,0%, соответственно; p=0,03).

Наше исследование имеет определенные ограничения, связанные с его ретроспективным дизайном. В частности, у нас не было возможности оценить прогностическое значение мелкоочаговых изменений белого вещества головного мозга. Мы также не анализировали эффективность ФЗТ у пациентов с БФ, так как большинство из них поступали в клинику для решения вопроса о целесообразности патогенетического лечения. Тем не менее, мы впервые в России проанализировали частоту и характер поражения центральной нервной системы у достаточно большого количества мужчин и женщин с диагнозом БФ.

Заключение

Примерно у половины обследованных нами взрослых пациентов с БФ наблюдались мелкоочаговые изменения белого вещества головного мозга, а у каждого пятого больного было отмечено развитие инсульта в молодом возрасте. У мужчин с БФ частота инсульта была в 2,5 раза выше, чем у женщин, хотя медиана возраста на момент развития острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов разного пола была сходной и составила около 40 лет. Результаты нашего исследования подтверждают целесообразность исключения БФ у всех пациентов с криптогенным инсультом, развивающимся в молодом возрасте, особенно в сочетании с поражением других органов, в частности сердца и почек, так как своевременно начатая ФЗТ позволяет улучшить прогноз заболевания.

Конфликт интересов: С.В. Моисеев принимал участие в образовательных мероприятиях для врачей в качестве лектора при поддержке компаний Sanofi и Takeda. Е.А. Тао и Н.М. Буланов участвовали в образовательных мероприятиях для врачей в качестве лекторов при поддержке компании Takeda. Остальные авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

1. Zarate YA, Hopkin RJ. Fabry's disease. Lancet. 2008;372:1427–35.
2. Germain DP. Fabry disease. Orphanet J Rare Dis 2010;5:30.
3. Fellgiebel A, Müller MJ, Ginsberg L. CNS manifestations of Fabry's disease. Lancet Neurol 2006;5(9):791-5.
4. Smid BE, van der Tol L, Cecchi F, et al. Uncertain diagnosis of Fabry disease: Consensus recommendation on diagnosis in adults with left ventricular hypertrophy and genetic variants of unknown significance. Int J Cardiol 2014;177:400-8.
5. Sims K, Politei J, Banikazemi M, Lee P. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry Registry. Stroke 2009;40(3):788-94.
6. Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ, et al; Fabry Registry. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. Mol Genet Metab 2008;93(2):112-28.
7. Моисеев С.В., Тао Е.А., Моисеев А.С. и др. Клинические проявления и исходы болезни Фабри у 150 взрослых пациентов. Клин фармакол тер 2021;30(3):43-51 [Moiseev S, Tao E, Moiseev A, et al. Clinical manifestations and outcomes of Fabry disease in 150 adult patients. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(3):43-51 (In Russ.)].
8. Hsu TR, Hung SC, Chang FP, et al. Later onset Fabry disease, cardiac damage progress in silence: experience with a highly prevalent mutation. J Am Coll Cardiol 2016;68:2554-63.
9. Schaefer E, Mehta A, Gal A. Genotype and phenotype in Fabry disease: analysis of the Fabry Outcome Survey. Acta Paediatr Suppl 2005;94(447):87-92.
10. Nowak A, Beuschlein F, Sivasubramaniam V, et al. Lyso-Gb3 associates with adverse long-term outcome in patients with Fabry disease. J Med Genet 2021 Jan 25:jmedgenet-2020-107338.
11. Тао Е.А., Моисеев А.С., Новиков П.И. и др. Эффективность семейного скрининга при болезни Фабри в Российской популяции. Клин фармакол тер 2020;29(2):34-9 [Tao E, Moiseev A, Novikov P, et al. Efficacy of family screening in Fabry disease in the Russian population. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(2):34-9 (In Russ.)].
12. Germain DP, Moiseev S, Suarez-Obando F, et al. The benefits and challenges of family genetic testing in rare genetic diseases-lessons from Fabry disease. Mol Genet Genomic Med 2021;9(5):e1666.
13. Doheny D, Srinivasan R, Pagant S, et al. Fabry Disease: prevalence of affected males and heterozygotes with pathogenic GLA mutations identified by screening renal, cardiac and stroke clinics, 1995-2017. J Med Genet 2018;55(4):261-8.
14. Körver S, Vergouwe M, Hollak CEM, et al. Development and clinical consequences of white matter lesions in Fabry disease: a systematic review. Mol Genet Metab 2018;125(3):205-16.
15. Murphy P, Williams F, Davagnanam I, et al. Cognitive dysfunction and white matter hyperintensities in Fabry disease. J Inherit Metab Di. 2022 Jan 7. doi: 10.1002/jimd.12472.
16. Ulivi L, Kanber B, Prados F, et al. White matter integrity correlates with cognition and disease severity in Fabry disease. Brain 2020;143:3331-42.
17. Spada M, Baron R, Elliott PM, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in paediatric patients with Fabry disease - A systematic literature review by a European panel of experts. Mol Genet Metab 2019;126:212-23.
18. Germain DP, Elliott PM, Falissard B, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in male patients with Fabry disease: A systematic literature review by a European panel of experts. Mol Genet Metab Rep 2019;19: 100454.
19. Germain DP, Arad M, Burlina A, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in female patients with Fabry disease - A systematic literature review by a European panel of experts. Mol Genet Metab 2018;126:224-35.
20. Клинические рекомендации. Болезнь Фабри. 2019. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/318_1.
21. Sheng S, Wu L, Nalleballe K, et al. Fabry's disease and stroke: Effectiveness of enzyme replacement therapy (ERT) in stroke prevention, a review with meta-analysis. J Clin Neurosci. 2019 Jul;65:83-86.

Central nervous system involvement in Fabry disease

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

[1]Sechenov First Moscow State Medical University,
[2]Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Aim. To evaluate the prevalence of white matter lesions (WMLs) and risk of stroke in patients with Fabry disease (FD).

Material and methods. In a retrospective study, we enrolled 150 consecutive adult patients with established FD (98 males; median age 42.4 years). WMLs we studied by MRI.

Results. Asymptomatic WMLs were detected in 76 (55.1%) patients, including 52 (57.8%) of 90 males and 24 (50.0%) of 48 females. 29 (19.3%) of 150 patients had a history of stroke (recurrent in 8). In males, the incidence of stroke was significantly higher than in females (24.5% vs. 9.6%; p=0.02), despite similar median age at the time of event (39.0 vs. 42.0 years). The stroke was the first outcome of FD in 17 (70.8%) of 24 males and in 4 (80.0%) of 5 females. Only 3 (10.3%) of 29 patients were treated with enzyme replacement therapy at the time of stroke.

Conclusion. Half of FD adult patients presented with WMLs on MRI, and every fifth patient developed stroke at relatively young age.

Key words. *Fabry disease, MRI, WMLs, stroke.*

Conflict ot interest: SM reported lecture fees from Sanofi and Takeda. ET and NM reported lecture fees from Takeda. All others authors declared no conflict of interest.

Correspondence to: A. Moiseev. Rossolimo, 11/5, Moscow 119435, Russia. moiseev7alexey@gmail.com.

To cite: Moiseev A, Tao E, Bulanov N, et al. Central nervous system involvement in Fabry disease. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(1):32-38 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2022-1-32-38.

Способ оптимизации оценки степени активности ревматоидного артрита

Ю.В. Муравьев, С.И. Глухова, В.В. Лебедева

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

Для корреспонденции: Ю.В. Муравьев. Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, 115522 Москва, Каширское шоссе, 34А. myrawyu@mail.ru.

Для цитирования: Муравьев Ю.В., Глухова С.И., Лебедева В.В. Способ оптимизации оценки степени активности ревматоидного артрита. Клин фармакол тер 2022;31(1):39-42 [Muravyov YuV, Glukhova SI, Lebedeva VV. A method for optimizing the assessment of the activity of rheumatoid arthritis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(1):39-42 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2022-1-39-42.

Цель. Изучить возможность оптимизации определения степени активности ревматоидного артрита (РА).

Материал и методы. В исследование были включены 102 больных с обострением РА, у которых при поступлении в клинику наряду со стандартными клинико-лабораторными показателями определяли отношение числа нейтрофилов/лимфоцитов (НЛО), отношение числа тромбоцитов/лимфоцитов (ТЛО) и произведение ТЛО и НЛО — системный иммуновоспалительный индекс (СИВИ). Контрольную группу составили здоровые доноры.

Результаты. На первом этапе исследования было установлено, что у больных РА с высокой степенью активности показатели НЛО, ТЛО и СИВИ были достоверно выше, чем у доноров (p=0,001 во всех случаях). При умеренной активности РА выявлено достоверное увеличение ТЛО и СИВИ по сравнению с контролем (p=0,001 и p=0,003, соответственно). ROC-анализ подтвердил приемлемую чувствительность и специфичность НЛО, ТЛО и СИВИ в оценке активности РА. На втором этапе исследования был разработан индекс воспалительной активности РА, позволяющий оптимизировать определение активности заболевания.

Заключение. Индекс воспалительной активности, разработанный на основе доступных маркеров воспаления (НЛО, ТЛО, СИВИ, С- реактивный белок и СОЭ), исключает субъективные, зависящие от мнения врача и больного показатели, применяемые для оценки активности РА.

Ключевые слова. *Ревматоидный артрит, активность, DAS28, отношение числа нейтрофилов/лимфоцитов, отношение числа тромбоцитов /лимфоцитов, системный иммуновоспалительный индекс, С-реактивный белок, СОЭ.*

Ревматоидный артрит (РА) — иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов и приводящее к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни больных [1]. В настоящее время пациентам с РА проводят "лечение до достижения цели" (Т2Т), которую определяют как клиническую ремиссию или, по крайней мере, как низкую активность заболевания, поскольку эти состояния обеспечивают наилучшие отдаленные результаты терапии [2,3]. Для оценки активности РА широко используется индекс DAS28-СОЭ, который был одобрен Ассоциацией ревматологов России в 2007 г. В зависимости от значений этого индекса выделяют ремиссию, низкую, среднюю и высокую активность болезни [1].

Индекс DAS28-СОЭ рассчитывают на основании следующих показателей:

- Число болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов, которое определяется врачом при осмотре 28 суставов, в том числе плечевых, локтевых, лучезапястных, пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых суставов II-V пальцев и межфалангового сустава I пальца кистей, коленных.
- Общее состояние здоровья, которое оценивается пациентом по 100-мм горизонтальной визуальной аналоговой шкале (ВАШ).
- СОЭ (мм/ч) по методу Вестергрена.

Следует отметить, что оценка ЧБС, ЧПС и общего состояния здоровья не лишена субъективизма, поскольку зависит от мнения как врача, так и больного. Кроме того, при определении активности по DAS28-СОЭ не анализируются часто поражаемые при РА суставы стоп. В связи с этим продолжается изучение возможности оптимизации определения степени активности РА. В ряде исследований показано, что отношение числа нейтрофилов/лимфоцитов (НЛО) и

ТАБЛИЦА 1. Демографические и клинические показатели у больных РА

Показатель	Значение
Женщины, n (%)	84 (82,4)
Возраст, годы	56 [47; 62]
Возраст начала заболевания, годы	43 [32; 52]
Длительность болезни, годы	10 [3; 18]
Ревматоидный фактор, n (%)	89 (87,3)
АЦЦП, n (%)	79 (77,5)
Клиническая стадия, n (%)	
развернутая	72 (70,6)
поздняя	30 (29,4)
Число болезненных суставов	8 [5; 14]
Число припухших суставов	5 [2; 9]
Активность по DAS28-СОЭ, n (%)	
минимальная	2 (2,0)
умеренная	51 (50,0)
высокая	49 (48,0)
DAS28-СОЭ,	5,1 [4,3; 6,6]
Рентгенологическая стадия, n (%)	
I	2 (2,0)
II	55 (53,9)
III	25 (24,5)
IV	20 (19,6)
Функциональный класс, n (%)	
I	2 (2,0)
II	83 (81,3)
III	15 (14,7)
IV	2 (2,0)
СОЭ, мм/ч	19 [11; 58]
СРБ, мг/л	8,3 [2,1; 36,9]
НЛО, ед.	2 [1,5; 3,3]
ТЛО, ед.	173 [124; 222]
СИВИ, ед.	582 [406; 993]

Примечание: приведены медианы и 25-й и 75-й перцентили, если не указано иное. АЦЦП – антитела к цитруллинированному пептиду

отношение числа тромбоцитов/лимфоцитов (ТЛО) в крови являются маркерами воспаления при аутоиммунных заболеваниях [4-7], в том числе РА [7,8]. Системный иммунно-воспалительный индекс (СИВИ), представляющий собой произведение ТЛО и НЛО, также считается маркером воспаления [9,10].

Целью исследования было изучить возможность оптимизации определения степени активности ревматоидного артрита (РА) на основе показателей, не зависящих от мнения лечащего врача и больного.

Материал и методы

В исследование включали больных с обострением РА, соответствующим классификационным критериям ACR/EULAR 2010 г. [11]. Контрольную группу составили 59 здоровых доноров (23 женщины и 36 мужчин, средний возраст – 31,6±7,2 года). При поступлении больных в клинику, наряду со стандартными лабораторными показателями, в том числе СОЭ по Вестергрену и содержание С-реактивного белка (СРБ), определяли НЛО, ТЛО и СИВИ.

Для статистического анализа данных использовали приложение Microsoft Excel и пакет Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., USA). Для количественных переменных рассчитывали среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение (σ), медиану, 25-й и 75-й процентили, для качественных – абсолютное значение и процент. Для количественных переменных проводился тест на соответствие нормальному закону распределения. Показатели сравнивали с помощью непараметрических тестов Манна-Уитни и критерия Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$. С целью определения чувствительности и специфичности новых индексов активности РА был выполнен ROC-анализ по отношению к активности заболевания, определяемой по индексу DAS28-СОЭ.

Результаты

В исследование были включены 102 больных РА, соответствующих классификационным критериям ACR/EULAR 2010 г. Большинство из них были женщинами (82,4%), а медиана возраста составила 56 лет (табл. 1). Практически у всех больных определялась умеренная или высокая активность РА по DAS28-СОЭ.

У больных РА с высокой степенью активности медианы НЛО, ТЛО и СИВИ были достоверно выше, чем у доноров ($p=0,001$ во всех случаях; табл. 2). При умеренной активности РА медианы ТЛО и СИВИ также значительно превышали таковые у доноров ($p=0,001$ и $p=0,003$), в то время как медиана НЛО достоверно не отличалась от контроля.

ROC-анализ показал приемлемые чувствительность и специфичность НЛО, ТЛО и СИВИ в оценке активности РА, которую определяли с помощью DAS28-СОЭ (рис. 1). Значения площади под кривой для трех показателей составили 0,71 (95% доверительный интервал 0,60-0,81), 0,58 (0,46-0,69) и 0,74 (0,64-0,83), соответственно.

На следующем этапе исследования был разработан индекс воспалительной активности (ИВА) РА, который рассчитывается в баллах на основе значений СОЭ, СРБ, НЛО, ТЛО и СИВИ, т.е. показателей, не зависящих от мнения врача или больного (табл. 3). Результаты сравнения оценки активности заболевания с помощью ИВА и DAS28-СОЭ приведены в табл. 4.

Обсуждение

Для оценки активности воспаления при РА применяют различные комплексные индексы, в том числе DAS28 – счет активности болезни (Disease Activity Score) для 28 суставов, SDAI – упрощенный индекс активности болезни (Simplified Disease Activity Index) и CDAI – клинический индекс активности болезни (Clinical Disease Activity Index). Все вышеперечисленные индексы рассчитывают на основе следующих клинико-лабораторных показателей – числа припухших суставов

ТАБЛИЦА 2. Медианы НЛО, ТЛО и СИВИ у больных РА с умеренной и высокой активностью, которую оценивали по DAS28-СОЭ

Показатели	Доноры	Больные РА, активность	
		Умеренная, n=51	Высокая, n=49
НЛО	1,7 [1,2; 2,0]	1,7 [1,3; 2,2]	2,5 [1,8; 3,5]***
ТЛО	120 (81; 140)	162 [117; 221]***	184 [138; 243]***
СИВИ	384 [270; 471]	453 [357; 663]**	905 [547; 1290]***

Примечание: **p=0,003, ***p=0,001 по сравнению с контролем. Два пациента с минимальной активностью РА были исключены из анализа.

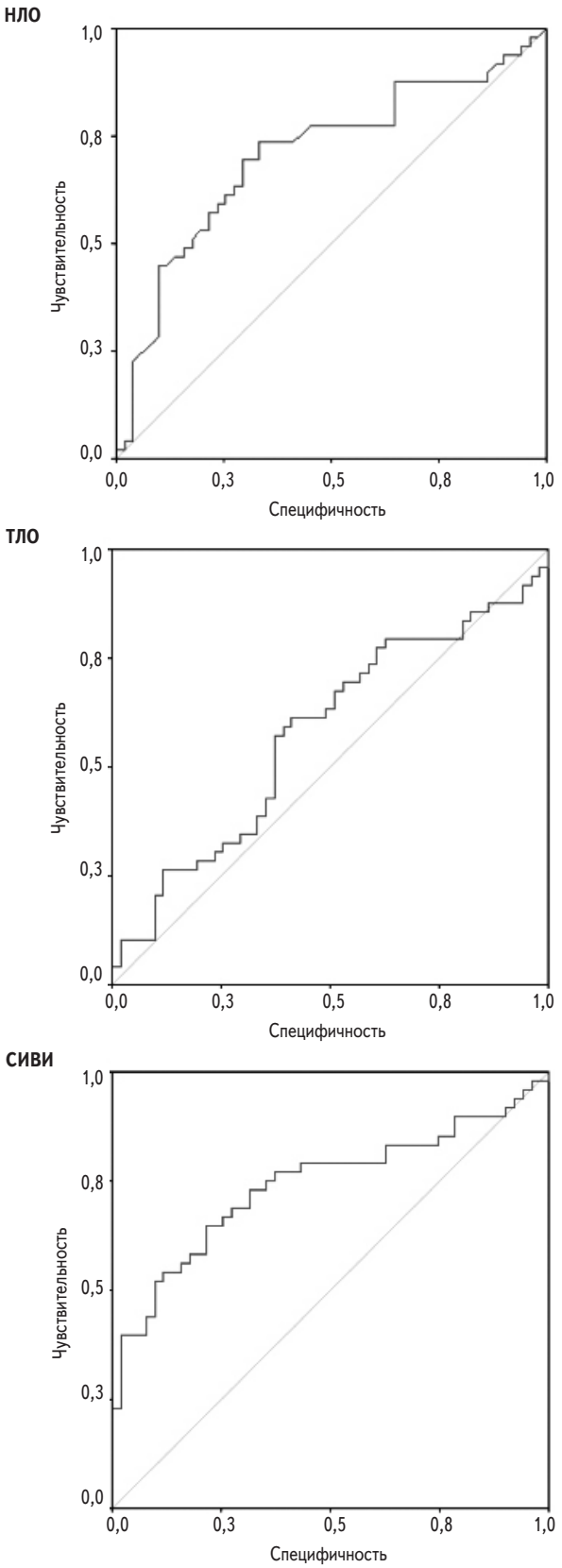


Рис. 1. ROC-анализ чувствительности и специфичности НЛО, ТЛО и СИВИ в оценке активности РА, определяемой по индексу DAS28-СОЭ

ТАБЛИЦА 3. Оценка в баллах округленных показателей ИВА

Показатель	Оценка показателя в баллах			
	0	1	2	3
СОЭ, мм/ч*	⩽12	13-23	24-50	>50
СРБ, мг/л*	⩽1,0	1,1-2,0	2,1-3,0	>3
НЛО, ед	⩽1,7	1,8-2,1**	2,2-3,5***	>3,5****
СИВИ, ед	⩽450	451-659**	660-1290***	>1290****
ТЛО, ед	⩽120	121-219**	220-240***	>240****

Примечание: *Интервалы показателя для каждой степени активности РА определяли согласно рекомендациям отечественных руководств по ревматологии [15,16], модифицировав в них СРБ в соответствии с предложениями, принятыми на круглом столе “Классификация ревматоидного артрита” III съезда ревматологов России. **Интервалы показателя определяли с учетом значений медианы для умеренной степени активности. ***Интервалы показателя определяли с учетом 75-го процентиля для умеренной степени активности. ****Интервалы показателя определяли с учетом 75-го процентиля для высокой степени активности. Каждый показатель оценивается по таблице в баллах. ИВА равен сумме баллов. Степень активности РА определяется по сумме баллов: отсутствует – 0; 1-я (низкая) – 1-5 баллов; 2-я (умеренная) – 6-10 баллов; 3-я (высокая) – 11-15 баллов

ТАБЛИЦА 4. Распределение включенных в исследование больных РА в зависимости от степени активности, определенной по ИВА и DAS28-СОЭ, n (%)

Степень активности	ИВА	DAS28-СОЭ
Низкая	39 (38,2)	2 (2,0)
Умеренная	38 (37,3)	51 (50,0)
Высокая	25 (24,5)	49 (48,0)

(ЧПС) и числа болезненных суставов (ЧБС) из 28, общей оценки активности заболевания врачом или общей оценки состояния здоровья больным по 100 мм ВАШ для DAS28 и 10 см ВАШ для SDAI и CDAI, СОЭ по Вестергрену, содержания СРБ в сыворотке крови в мг/л для DAS28 и в мг/дл для SDAI и CDAI [1]. Определение ЧБС, ЧПС, общей оценки активности заболевания врачом или общей оценки состояния здоровья больным в значительной мере субъективно, поскольку зависит от мнения врача и больного.

В настоящее время не вызывает сомнения, что клетки периферической крови, в том числе нейтрофилы, лимфоциты и тромбоциты, участвуют в контроле системного воспаления, поэтому их соотношение может быть использовано для его выявления [4-6,8-12]. Ряд авторов полагают, что показатели НЛО и ТЛО полезны для оценки активности воспаления у больных РА [13,14]. По данным мета-анализа 13 исследований (550 больных РА и 1112 здоровых людей), НЛО и ТЛО у больных РА были значительно выше, чем в контрольной группе, что обосновывает дальнейшее изучение практической пользы определения этих показателей при РА [7]. Проведенное нами исследование позволило уточнить возможность определения умеренной и высокой степени активности РА на основе не только НЛО и ТЛО, но и менее известного СИВИ. Согласно принципу “лечение до достижения цели”, длительно (более 3-6 месяцев) сохраняющаяся умеренная и высокая степень активность РА требует коррекции терапии. Следова-

тельно, при мониторировании эффективности проводимого лечения РА очень важно определять именно эти уровни активности. Полученные нами данные подтверждают возможность применения индексов НЛО, ТЛО и СИВИ для определения умеренной и высокой активности РА с приемлемыми показателями чувствительности и специфичности. Кроме того, нами предложен ИВА, который рассчитывается в баллах на основе только объективных, т.е. не зависящих от мнения врача и больного, и доступных показателей, в том числе дистанционно. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения практического значения полученных данных.

Мало у кого вызывает сомнение, что такие параметры, как число болезненных суставов, общая оценка больным состояния здоровья, общая оценка активности врачом, входящие в суммарную оценку активности РА, являются субъективными и могут зависеть не только от выраженности системного воспаления, но и от психоэмоционального состояния больного, в частности от наличия симптомов невропатической боли. У таких больных достоверно выше показатели DAS28 и ниже вероятность достижения ремиссии [17]. ИВА не зависит от субъективных показателей, поэтому показатели активности, определенные по ИВА, заметно отличаются от показателей активности, определенной по DAS28-СОЭ (табл. 4). Дальнейшие исследования позволят понять практическое значение полученных данных.

Заключение

Разработанный на основе анализа доступных маркеров воспаления (НЛО, ТЛО, СИВИ, СРБ и СОЭ) индекс воспалительной активности исключает субъективные, зависящие от мнения врача и больного показатели, обычно применяемые для оценки активности РА. Практическое значение ИВА планируется уточнить в дальнейших исследованиях.

Конфликт интересов: нет.

1. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л.Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017, 464 с.
2. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis 2016;75:3-15.
3. Stoffer MA, Schoels MM, Smolen JS, et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search update. Ann Rheum Dis 2016;75(1):16-22.
4. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mukanova U, et al. The platelet-to-lymphocyte ratio as an inflammatory marker in rheumatic diseases. Ann Lab Med 2019;39(4):345-57.
5. Yang Z, Zhang Z, Lin F, et al. Comparisons of neutrophil-, monocyte-, eosinophil-, and basophil-lymphocyte ratios among various systemic autoimmune rheumatic diseases. APMIS 2017;125(10):863-71.
6. Hao X, Li D, Wu D, Zhang N. The relationship between hematological indices and autoimmune rheumatic diseases (ARDs), a meta-analysis. Sci Rep 2017;7(1):10833.
7. Erre GL, Paliogiannis P, Castagna F, et al. Meta-analysis of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio in rheumatoid arthritis. Eur J Clin Invest 2019;49(1):e13037.
8. Uslu AU, Küçük A, Şahin A, et al. Two new inflammatory markers associated with Disease Activity Score-28 in patients with rheumatoid arthritis: neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio. Int J Rheum Dis 2015;18:731-5.
9. Hu B, Yang XR, Xu Y, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. Clin Cancer Res 2014;20(23):6212-22.
10. Chen JB, Tang R, Zhong Y, et al. Systemic immune-inflammation index predicts a reduced risk of end-stage renal disease in Chinese patients with myeloperoxidase-anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A retrospective observational study. Exp Ther Med 2021;22(3):989.
11. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis 2010;69(9):1580-8.
12. Hobbs KF, Cohen MD. Rheumatoid arthritis disease measurement: a new old idea. Rheumatology (Oxford) 2012;51 Suppl 6:vi21-7.
13. Wright HL, Moots RJ, Edwards SW. The multifactorial role of neutrophils in rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol 2014;10(10):593-601.
14. Boulos D, Proudman SM, Metcalf RG, et al. The neutrophil-lymphocyte ratio in early rheumatoid arthritis and its ability to predict subsequent failure of triple therapy. Semin Arthritis Rheum 2019;49(3):373-6.
15. Насонова В.А., Астапенко М.Г. Клиническая ревматология: Руководство для врачей. М.:Медицина,1989, 592 с.
16. Ревматические болезни. Руководство для врачей. Под ред. В.А.Насоновой, Н.В.Бунчука. М.: Медицина, 1997, 520 с.

A method for optimizing the assessment of the activity of rheumatoid arthritis

Yu.V. Muravyov, S.I. Glukhova, V.V. Lebedeva

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

Aim. To study the possibility of optimizing the assessment of the degree of activity of rheumatoid arthritis (RA).

Material and methods. In 102 patients hospitalized with an exacerbation of RA, we calculated the ratios of the neutrophils to the lymphocytes counts (NLR) and the platelets to the lymphocytes counts (PLR) and the product of PLR and NLR — the systemic immuno-inflammatory index (SIVI). The control group consisted of healthy donors.

Results. In RA patients with a high disease activity, NLR, PLR and SIVI were significantly higher than in the control group ($p = 0.001$ in all cases). In RA patients with a moderate disease activity, PLR and SIVI were also significantly higher compared to donors ($p = 0.001$ and $p = 0.003$, respectively), whereas the difference in NLR between the two groups was statistically insignificant. The ROC analysis confirmed the acceptable sensitivity and specificity of NLR, PLR and SIVI indices. At the second stage of our study, a scoring algorithm for assessing the RA activity was developed using NLR, PLR, SIVI, ESR and C-reactive protein.

Conclusions. The inflammatory activity index developed on the basis of available inflammatory markers (NLR, PLR, SIVI, C-reactive protein and ESR) excludes subjective indicators that depend on the opinion of physician and are being used to assess RA activity.

Key words. *Rheumatoid arthritis, disease activity, DAS28, the ratio of the neutrophils to the lymphocytes counts, the ratio of the platelets to the lymphocytes counts, the systemic immuno-inflammatory index, C-reactive protein, ESR.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: Yu.V. Muravyov. Kashirskoe Shosse, 34A, Moscow, 115522, Russia. myrawyu@mail.ru.

To cite: Muravyov YuV, Glukhova SI, Lebedeva VV. A method for optimizing the assessment of the activity of rheumatoid arthritis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(1):39-42 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2022-1-39-42.

Эффективность и безопасность терапии парентеральной и топической формами хондроитина сульфата (Мукосат) у пациентов с остеоартритом коленных суставов

Т.Е. Котельникова[1,2], Л.К. Пешехонова[1,2], Д.В. Пешехонов[2], М.А. Ремизова[3]

[1]Кафедра производственной медицины ИДПО ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, [2]Отделение ревматологии ЧУЗ "КБ "РЖД – Медицина", Воронеж, [3]Санаторий "Дон", Филиал АО "РЖД-Здоровье", Воронеж

Для корреспонденции: Л.К. Пешехонова, КБ "РЖД-Медицина". Воронеж, 394024^ пер. Здоровья, д. 2, каб. 394, dmmad@yandex.ru.

Для цитирования: Котельникова Т.Е., Пешехонова Л.К., Пешехонов Д.В., Ремизова М.А. Эффективность и безопасность терапии парентеральной и топической формами хондроитина сульфата (Мукосат) у пациентов с остеоартритом коленных суставов. Клин фармакол тер 2022;31(1): 43-49 [Kotelnikova TE, Peshekhonova LK, Peshekhonov DV, Remizova MA. Efficacy and safety of parenteral and topical chondroitin sulfate (Mucosat) in patients with knee osteoartrhitis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(1):43-49 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2022-1-43-49.

Цель. Оценить эффективность и безопасность терапии остеоартрита (ОА) коленных суставов с применением парентеральной и топической форм хондроитина сульфата (Мукосат).

Материал и методы. В сравнительное проспективное клиническое исследование были включены 50 пациентов (34 женщины; средний возраст 59,5±6,9 лет) с одно- или двусторонним ОА коленных суставов II рентгенологической стадии по классификации Kellgren и Lawrence, которых распределили на две равные группы. Все пациенты получали хондроитина сульфат (ХС) внутримышечно по 2 мл (100 мг/мл) через день (по 1 мл первые три инъекции; в целом 25 инъекцией). Пациентам 1-й группы проводили также аппликации 5% мази ХС 2-3 раза в день, а больным 2-й группы 5% мазь препарата первоначально вводили в виде ультрафонофореза (10 процедур), а затем местно. В обеих группах длительность локального применения ХС составила 3 недели. В течение 60 дней оценивали суставной синдром, выраженность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), окружность сустава, качество жизни и функцию суставов с использованием опросников WOMAC, Лекена, KOOS и EQ-5D, а также потребность в нестероидных противовоспалительных препаратах (НПВП).

Результаты. В результате лечения в обеих группах пациентов достоверно уменьшилась клиническая выраженность суставного синдрома и расширились функциональные возможности с учетом достоверной положительной динамики индексов Лекена и WOMAC. Терапия двумя формами ХС оказала положительное влияние на функциональное состояние суставов по данным субшкал KOOS, а также улучшила качество жизни пациентов по параметрам опросника EQ-5D и уменьшила потребность в НПВП. Применение ультрафонофореза мази Мукосат в рамках комбинированной терапии позволяло добиться более быстрого и выраженного клинического эффекта.

Заключение. Одновременное введение ХС в виде внутримышечных инъекций и ультрафонофореза 5% мази на первом этапе с последующими наружными аппликациями представляется оптимальным методом терапии ОА коленных суставов указанным препаратом.

Ключевые слова. *Остеоартрит коленных суставов, хондроитина сульфат, SYSADOA, Мукосат, болевой суставный синдром, функциональная недостаточность суставов.*

Структурно-модифицирующие противовоспалительные препараты (*Symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis* – SYSADOA или хондропротекторы) широко применяют для лечения остеоартрита (ОА) [1-3]. Препараты этой группы не только уменьшают боль, воспаление и потребность в нестероидных противовоспалительных препаратах (НПВП), но и оказывают действие на метаболизм хряща, восстанавливая его структуру и функцию [4,5]. В ряде исследований показаны рациональность сочетания хондропротекторов с парацетамолом и НПВП, а также практическое отсутствие нежелательных эффектов при их назначении [6,7]. К симптоматическим средствам замедленного действия относят ряд препаратов, избирательно модифицирующих структуру хряща [6,8,9], в том числе хондроитина сульфат (ХС) [10-12] и глюкозамина сульфат (ГС) [13,14].

Дегенерация суставного хряща при ОА обусловлена механической и функциональной перегрузкой костно-мышечной системы, снижением резистентности суставного хряща и локальным воспалением, в частности увеличением содержания в синовиальной жидкости фактора некроза опухоли-α (ФНО-α), интерлейкина (ИЛ)-1 и ИЛ-6. Сложное взаимодействие цитокинов, матриксных протеиназ и продуктов распада матрикса способствует деградации хряща [15]. В

многочисленных клинических исследованиях лечение ХС и ГС у пациентов с ОА вызывало снижение интенсивности болей, улучшение функции пораженных суставов и уменьшение потребности в НПВП [16,17]. В ряде исследований показано, что ХС и близкий к нему по фармакодинамике ГС оказывают влияние на клеточный компонент воспаления, стимулируют хондроциты, повышают синтез протеогликанов, подавляют выработку ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α, т.е. дают хондропротективные эффекты [18].

ХС является одним из основных компонентов экстрацеллюлярного матрикса соединительной ткани, включая хрящ, кости, кожу. В суставном хряще ХС участвует в создании высокого осмотического потенциала, определяющего плотность и упругость хрящевого матрикса [5,19]. При ОА содержание ХС в хрящевой ткани снижается, причем степень его снижения достоверно коррелирует с тяжестью поражения суставов. В опытах на крысах с экспериментальным ОА введение ХС предотвращало повышение активности металлопротеиназы (ММП)-9, которую считают пусковым фактором дегенерации хрящевой и костной ткани. Кроме того, ХС достоверно подавлял синтез ММП-3 и активность индуцированной липополисахаридами ММП-13 в хондроцитах [4,6].

В целом, подводя итог проведенным в последнее десятилетие лабораторным исследованиям, необходимо отметить, что ХС блокирует развитие коллагенового артрита у мышей, его введение лабораторным животным в низких дозах приводит к уменьшению воспаления в суставах и подавлению синтеза антител к коллагену второго типа, а в высоких дозах (до 1000 мг/кг) – к подавлению деструкции хряща в целом [20].

На протяжении последнего десятилетия опубликованы результаты ряда клинических исследований, обосновывающих применение ХС при ОА [11,12,21-25]. Лечение этим препаратом улучшало суставную функцию, уменьшая воспаление, выраженность болевого синдрома и потребность в НПВП. ХС стимулирует синтез протеогликанов и гиалуроновой кислоты, ингибирует катаболическую активность хондроцитов, а также синтез протеолитических ферментов и оксида азота (NO). Применение ХС основано на гипотезе локального дефицита его при ОА [3,26]. При длительном применении препараты ХС предотвращали эрозирование суставных поверхностей кистей рук и замедляли сужение суставной щели при гонартрозе [27]. Следует учитывать, что в клинических исследованиях подтверждены эффективность и безопасность ХС только фармацевтического качества с изученными чистотой, количественными и физико-химическими параметрама. Поэтому эксперты ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases) настоятельно рекомендуют использовать именно такой ХС для долгосрочной базисной терапии ОА коленных суставов, в том числе как альтернативу рецептурному патентованному кристаллическому ГС [28].

В настоящее время ХС входит в клинические рекомендации по ОА международных и российских врачебных сообществ, включая ESCEO (2019 г.) и EULAR (European League Against Rheumatism, 2018 г.) [28,29]. В 2021 году Ассоциация травматологов-ортопедов России и Ассоциация ревматологов России совместно обновили клинические рекомендации по лечению гонартроза и коксартроза, которые, в свою очередь, были одобрены Научно-практическим Советом Минздрава РФ [30]. Согласно данным рекомендациям, для НПВП характерна высокая частота побочных эффектов, а препараты на основе ХС и ГС отнесены к базисным средствам, назначение которых целесообразно на ранних стадиях заболевания и при множественном поражении суставов (уровень убедительности рекомендаций А, В) [30]. По мнению российских экспертов, для достижения более быстрого обезболивающего эффекта лечение данными препаратами можно начинать с внутримышечного введения, обеспечивающего более высокую биодоступность лекарственных средств. ХС и ГС по безопасности сопоставимы с плацебо, что чрезвычайно важно для пациентов пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями, а их эффект сохраняется в течение нескольких месяцев после отмены [30]. Кроме того, на начальных стадиях развития ОА с целью сохранения хряща, поддержания и усиления репаративных функций, достижения обезболивающего эффекта и для улучшения качества жизни пациентов российские эксперты рекомендуют курсовое физиотерапевтическое лечение, в частности воздействие ультразвуком [30].

Целью исследования было сравнение эффективности терапии ОА коленных суставов парентеральной формой раствора ХС (Мукосат) в сочетании с ультрафонофорезом 5% мази ХС с последующим ее локальным применением или в сочетании только с аппликациями 5% мази ХС.

Материал и методы

В проспективное открытое клиническое исследование, проводившееся с ноября 2019 г. по апрель 2021 г., включали пациентов в возрасте от 18 до 65 лет с первичным или посттравматическим ОА коленных суставов.

Критерии отбора. Критериями включения были информированное согласие на участие в исследовании; рентгенографическая стадия II по классификации Келлгрена–Лоуренса при наличии как одностороннего, так и двустороннего поражения суставов; выраженность боли в суставе при движениях или в покое не менее 50 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); суммарный алгофункциональный индекс Лекена от 5 баллов и выше; отсутствие противопоказаний к терапии ХС и отсутствие в анамнезе указаний на непереносимость компонентов раствора и мази Мукосат. ОА коленных суставов диагностировали на основании классификационных диагностических критериев Американской коллегии ревматологов (ACR, 1991 г.).

Критериями исключения служили следующие: применение SYSADOA в течение последних 3 месяцев; внутрисуставное введение глюкокортикостероидов и/или гиалуроновой кислоты в течение последнего месяца; проведение PRP-терапии (введение собственной плазмы крови,

обогащенной тромбоцитами) в течение последнего месяца; соматические заболевания в стадии декомпенсации; органические заболевания нервной системы, психические заболевания, травмы головного мозга и позвоночника в анамнезе; склонность к кровоточивости, тромбофлебит в анамнезе, применение антикоагулянтов прямого и непрямого действия; беременность и лактация; ОА I, III и IV рентгенологических стадий по классификации Келлгрена–Лоуренса; другие состояния, которые не позволяют пациенту получать препарат.

Проводимое лечение. Пациентов распределяли на две равные группы в случайном порядке. Все пациенты получали ХС (Мукосат) внутримышечно по 2 мл (100 мг/мл) через день (по 1 мл первые три инъекции; в целом 25 инъекцией). Пациентам 1-й группы проводили также аппликации 5% мази ХС на кожу 2-3 раза в день, а больным 2-й группы 5% мазь препарата первоначально вводили в виде ультрафонофореза (10 процедур), а затем местно. Процедуры ультрафонофореза проводились ежедневно в течение 10 дней по лабильной методике в непрерывном режиме с интенсивностью 0,7 Вт/см^2 и временем воздействия на одно поле 5 минут (два поврежденных сустава – 10 минут). В обеих группах при необходимости допускался прием НПВП в стандартных дозировках. У пациентов обеих групп длительность локального применения ХС составила 21 день, а общая длительность лечения – 60 дней.

Методы исследования. Во время исследования пациенты выполняли 4 визита: 1-й – исходный; 2-й – через 14 дней; 3-й – через 25 дней и 4-й – через 60 дней от начала лечения. При каждом визите анализировали ответ на проводимую медикаментозную терапию как больным, так и врачом и нежелательные побочные эффекты. Отсутствие положительного эффекта от проводимой терапии констатировали в тех случаях, когда за период наблюдения основные клинико-функциональные показатели достоверно не изменялись либо ухудшались. У пациентов с двусторонним ОА коленных суставов для оценки учитывали динамику состояния одного "ведущего" сустава с более выраженной клинической симптоматикой.

Мы оценивали боль и утреннюю скованность в суставах, а также функциональную недостаточность, которая зависела от выраженности боли и скованности и наличия синовита. Выраженность функциональной недостаточности определяли по степени нарушения двигательной активности, в том числе ходьбы по ровной поверхности и по лестнице, стояния и т.п.

При изучении анамнеза фиксировали следующие особенности поражения суставов при ОА коленных суставов:
- постепенное начало боли;
- усиление боли в положении стоя или при нагрузке;
- возникновение боли в покое;
- припухлость сустава за счет выпота или утолщения синовиальной оболочки;
- продолжительность утренней скованности;
- ограничение активных и пассивных движений в суставе.

Определяли выраженность болей в суставах по ВАШ, окружность суставов в мм, число болезненных и припухших суставов в связи с сопутствующим синовитом и длительность утренней скованности в минутах. Для оценки тяжести ОА и функционального состояния суставов использовали суммарный индекс Лекена, который рассчитается с учетом выраженности боли, дискомфорта, дистанции ходьбы и повседневной активности. С помощью опросника WOMAC определяли суммарный индекс на основании самостоятельной оценки пациентом болей в покое и при ходьбе (5 вопросов), выраженности и длительности скованности (2 вопроса) и затруднений при выполнении повседневной активности (17 вопросов). Кроме того, оценивали физическую, функциональную активность и параметры качества жизни с помощью опросников EQ-5D и KOOS. Опросник EQ-5D позволяет оценить подвижность, уход за собой, привычную повседневную активность, боль/дискомфорт и тревогу/депрессию. С помощью шкалы оценки исходов повреждений и заболеваний коленного сустава (KOOS) рассчитывали индексы по субшкалам "боль" (P1-P9), "симптомы" (S1-S7), "сложность выполнения повседневных бытовых движений" (A1-A17), "спорт, активность на отдыхе" (SP1-SP5), "качество жизни" (Q1-Q4), а также итоговый индекс. Анализировали также длительность приема НПВП.

Статистический анализ проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 9.0 (StatSoft, США). Количественные признаки представлены в виде средних значений и стандартных отклонений (M±SD). Для сравнения количественных и качественных признаков использовали непараметрические U-критерий Манна–Уитни и критерий хи-квадрат Пирсона. Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена. Различия показателей считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

В исследование были включены 50 больных ОА коленных суставов, в том числе 16 мужчин и 34 женщины в возрасте в среднем 59,5±6,9 лет (от 42 до 65 лет). Одностороннее поражение коленных суставов наблюдалось у 35 (70%) пациентов, двустороннее – у 15 (30%). Сопутствующие заболевания выявлены у 37 (74%) больных (в среднем 2,3 на пациента).

Пациенты были распределены на две группы (по 25 человек), сопоставимые по демографическим показателям, рентгенографической стадии ОА, степени функциональной недостаточности и тяжести ОА и сопутствующим заболеваниям (табл. 1).

Лечение ХС в обеих группах привело к достоверному уменьшению боли в коленном суставе ($p<0,05$), однако этот эффект отмечался быстрее и был более выраженным во 2-й группе, т.е. на фоне парентерального введения ХС в сочетании с ультрафонофорезом мази ХС. Так, интенсивность боли по ВАШ через 14 и 60 дней

ТАБЛИЦА 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов двух групп

Показатели	1-я группа (n=25)	2-я группа (n=25)
Возраст, годы	59,7±9,1	58,9±7,4
Женщины, n (%)	18 (72)	16 (64)
Индекс массы тела, кг/м^2	30,1±2,7	31,1±3,7
Длительность ОА, годы	10,1±3,7	11,1±2,7
Локализация ОА, n (%)		
односторонний	19 (76)	16 (64)
двусторонний	6 (24)	9 (36)
II рентгенологическая стадия ОА	25 (100)	25 (100)
Сопутствующие заболевания, n (%)		
артериальная гипертония	7 (28)	11 (44)
ИБС	3 (12)	4 (16)
сахарный диабет 2 типа	4 (16)	4 (16)
ожирение	7 (28)	11 (44)
хронический гастродуоденит	6 (24)	2 (8)
спондилоартроз	6 (24)	10 (40)
Синовит	20 (80)	17 (68)
Энтезопатии	16 (64)	15 (60)

Примечание: все различия между группами недостоверные

ТАБЛИЦА 2. Динамика болевого синдрома в двух группах

Параметры	1-я группа (n=25)				2-я группа (n=25)			
	1 визит	2 визит	3 визит	4 визит	1 визит	2 визит	3 визит	4 визит
Боль по ВАШ (мм)	60,3±7,5	43,3±4,8*	39,2±3,8*	24,2±5,6*	61,5±8,6	36,2±3,9*	31,0±3,9*	20,5±4,6*#
Окружность сустава (мм)	435,1±142,1	433,2±144,5*	432,0±83,5*	430,0±133,5*	435,2±142,3	432,2±134,0*	430,2±82,0*	400,0±133,6*#
Число болезн. суставов	1,9±0,7	1,0±0,6*	0,8±0,5*	0,5±0,5*	1,9±0,8	0,6±0,4*	0,6±0,5*	0,3±0,4*#
Число припухших суставов	1,4±0,8	0,7±0,8*	0,4±0,7*	0,0±0,0*	1,5±0,9	0,4±0,7*	0,3±0,7	0,0±0,0*#
Утр. скованность (мин)	6,1±7,8	5,5±6,6*	3,5±6,6*	1,8±4,1*	6,4±6,7	4,3±5,3*	2,5±6,6*	1,1±3,6*#

Примечание: *p<0,05 достоверность отличий от исходных значений, #p<0,05 достоверность межгрупповых различий после лечения

ТАБЛИЦА 3. Динамика индексов по шкале Лекена (баллы) в двух группах

Параметры	1-я группа (n=25)				2-я группа (n=25)			
	1 визит	2 визит	3 визит	4 визит	1 визит	2 визит	3 визит	4 визит
Боль или дискомфорт	3,1±2,7	2,7±1,6*	2,1±0,7*	1,6±0,9*	3,5±1,9	2,1±1,3*	1,8±1,8*	1,3±0,8*#
Дистанция ходьбы	3,9±3,3	2,1±3,0*	1,9±0,3*	1,6±2,6*	3,9±3,3	1,9±2,8*	1,3±1,3*	1,1±1,6*#
Повседневная активность	3,1±0,9	2,1±1,3*	1,3±1,0*	1,0±1,0*	3,0±0,8	2,0±0,9*	1,7±0,8*	1,0±0,7*#
Суммарный индекс	10,1±4,2	6,9±3,8*	5,3±0,7*	4,2±1,9*	10,3±5,2	6,0±2,9*	3,8±2,8*	3,4±2,7*#

Примечание: *p<0,05 достоверность отличий от исходных значений, #p<0,05 достоверность межгрупповых различий после лечения

снизилась на 28,3% и 60,0%, соответственно, в 1-й группе и на 41,0% и 67,0% во 2-й группе (табл. 2). В обеих группах отмечено уменьшение окружности пораженного сустава (мм), исходное увеличение которой определялось наличием синовита у 20 (80%) пациентов в 1-й группе и у 17 (68%) пациентов во 2-й группе. Кроме того, в обеих группах наблюдались достоверное уменьшение числа припухших и болезненных суставов и регресс энтезопатии, которая исходно определялась у 16 (64%) больных 1-й группы и 15 (60%) пациентов 2-й группы (табл. 2). Более выраженный эффект был достигнут во 2-й группе.

В обеих группах лечение ХС привело к уменьшению продолжительности утренней скованности (p<0,05), в большей степени у пациентов 2-й группы (табл. 2).

При анализе параметров шкалы Лекена в обеих группах к концу лечения отмечено достоверное уменьшение боли и дискомфорта, увеличение дистанции ходьбы и повседневной активности (табл. 3). По всем субшкалам и суммарному индексу более выраженный эффект был достигнут во 2-й группе (p<0,05).

Сходные результаты были получены при анализе динамики индекса WOMAC. Выраженность болевого синдрома через 14 и 60 дней уменьшилась, соответственно, на 25,6% и 65,1% в 1-й группе и на 42,2% и 81,0% во 2-й группе. Через 60 дней от начала терапии скованность достоверно уменьшилась в двух группах на 61,2% и 85,4%, соответственно, затруднение при выполнении повседневной активности – на 56,6% и 73,4%, суммарный индекс – на 59,1% и 76,1%. Разница динамики всех указанных показателей между двумя группами была статистически значимой (табл. 4).

Влияние двух схем терапии на функциональные возможности и качество жизни оценивали с помощью опросника EQ-5D, включающего определение показателей подвижности, ухода за собой, тревоги/депрессии, повседневной деятельности и боли/дискомфорта. При проведении комбинированной терапии двумя формами ХС было достигнуто улучшение по всем шкалам EQ-5D за исключением субшкалы “тревога/депрессия” (табл. 5). Более выраженной динамика всех параметров была во 2-й группе. Так, сумма баллов по шкале EQ-5D уменьшилась через 60 дней на 44,8% в 1-й группе и на 52,8% во 2-й группе (разница между двумя группами p<0,05). Индекс по субшкале “тревога/депрессия” достоверно не изменился в обеих группах.

Опросник KOOS позволил детально изучить функциональное состояние коленных суставов на фоне проводимой терапии, в том числе на основании динамики боли и выраженности симптомов (9 вопросов по боли, 7 по симптомам), сложности выполнения повседневных бытовых движений (17 вопросов), а также спортивной активности на отдыхе и качества жизни. В обеих группах лечение ХС привело к достоверному улучшению по всем показателям этой шкалы (p<0,05). Более выраженной их динамика была во 2-й группе. Так, суммарный индекс по шкале KOOS через 60 дней в двух группах составил 68,4±25,1 и 75,9±17,2 баллов, соответственно (табл. 6).

Необходимость в дополнительном приеме НПВП отсутствовала у 6 (24%) пациентов 1-й группы и у 7 (28%) больных 2-й группы. Все остальные пациенты

ТАБЛИЦА 4. Динамика боли, скованности и функции суставов по индексу WOMAC (баллы) в двух группах

Параметры	1-я группа (n=25)				2-я группа (n=25)			
	1 визит	2 визит	3 визит	4 визит	1 визит	2 визит	3 визит	4 визит
Боль	11,3±2,2	8,4±2,0*	6,9±1,4*	3,9±1,9*	10,9±2,4	6,3±1,3*	4,3±1,4*	2,1±0,7*#
Скованность	4,3±2,0	2,8±1,4*	2,3±1,8*	1,7±1,0*	4,2±1,6	1,5±1,3*	1,0±1,6*	0,6±1,1*#
Затруднение при повседневной активности	30,4±5,3	24,7±6,1*	18,7±6,7*	13,2±3,7*	32,8±6,0	20,1±5,3*	13,1±5,3*	8,7±2,6*#
Суммарный индекс	46,0±6,0	35,9±5,3*	30,0±6,3*	18,8±3,8*	47,9±6,1	27,9±4,3*	18,4±4,8*	11,4±3,5*#

Примечание: *p<0,05 достоверность отличий от исходных значений, #p<0,05 достоверность межгрупповых различий после лечения

ТАБЛИЦА 5. Динамика функциональных возможностей и качества жизни по шкале EQ-5D (баллы) в двух группах

Параметры	1-я группа (n=25)				2-я группа (n=25)			
	1 визит	2 визит	3 визит	4 визит	1 визит	2 визит	3 визит	4 визит
Подвижность	2,5±0,4	2,0±0,4*	1,8±0,3*	1,2±0,1*	2,4±0,4	1,0±0,3*	0,7±0,4*	0,5±0,3*#
Уход за собой	2,2±0,5	2,1±0,4*	1,8±0,3*	1,2±0,3*	2,4±0,4	1,7±0,3*	1,1±0,4*	0,8±0,2*#
Повседневная деятельность	2,0±0,6	1,8±0,5*	1,6±0,4*	1,1±0,5*	2,1±0,5	1,1±0,4*	0,8±0,4*	1,0±0,3*#
Боль/дискомфорт	1,9±0,5	1,8±0,4*	1,6±0,3*	1,2±1,3*	2,0±0,2	1,4±0,3*	1,0±0,3*	1,0±0,3*#
Тревога/депрессия	1,1±0,3	1,1±0,3	1,0±0,0	0,8±0,3	1,4±0,4	1,0±0,3	1,0±0,9	1,0±0,0
Сумма баллов	9,9±4,9	8,8±3,5*	7,7±2,9*	5,4±1,9*	9,2±4,9	6,6±3,5*	4,6±3,5*	4,4±2,8*#

Примечание: *p<0,05 достоверность отличий от исходных значений, #p<0,05 достоверность межгрупповых различий после лечения

ТАБЛИЦА 6. Динамика показателей опросника KOOS (баллы) в двух группах

Параметры	1-я группа (n=25)				2-я группа (n=25)			
	1 визит	2 визит	3 визит	4 визит	1 визит	2 визит	3 визит	4 визит
Боль P_{1-9}	47,5±11,1	55,5±13,1*	59,3±3,2*	68,4±11,5*	49,6±13,3	59,6±2,8*	68,6±12,2*	79,3±11,2*#
Симптомы S_{1-7}	42,6±12,1	50,5±3,2*	57,3±11,8*	64,4±11,6*	49,2±3,3	59,5±14,2*	68,7±12,2*	74,1±12,8*#
Повседневная активность A_{1-17}	37,2±18,2	46,2±4,1*	59,1±14,2*	70,2±11,5*	38,2±3,2	55,1±11,2*	65,6±2,2*	71,4±1,1*#
Спортивная активность SP_{1-5}	41,2±11,3	48,3±13,2*	57,9±15,2*	64,7±18,6*	42,2±13,2	56,5±14,7*	58,2±15,1*	72,1±11,4*#
Качество жизни Q_{1-4}	52,2±11,2	59,5±14,3*	67,3±13,1*	74,4±11,1*	49,1±13,3	69,1±14,2*	73,2±10,1*	79,1±11,5*#
Итоговый индекс	44,1±18,8	52,0 ±17,2*	60,2±17,3*	68,4±25,1*	45,7±11,1	60,0±17,2*	66,8±24,2*	75,9±17,2*#

Примечание: *p<0,05 достоверность отличий от исходных значений, #p<0,05 достоверность межгрупповых различий после лечения

двух групп прекратили прием НПВП на первой неделе терапии.

Обе схемы комбинированной терапии с применением внутримышечных инъекций и мази Мукосат были высокоэффективными по оценке врачей и пациентов (табл. 7) и обладали хорошей переносимостью. Нежелательные явления, требующие отмены терапии, зарегистрированы не были. Все пациенты в обеих группах завершили полный курс лечения.

Обсуждение

Таким образом, комбинированная терапия ОА коленных суставов с применением парентеральной и топической форм ХС (Мукосат) в качестве базового хондропротекторного средства характеризовалась высокой эффективностью и безопасностью. В результате лечения в обеих группах пациентов достоверно уменьшилась клиническая выраженность суставного синдрома и расширились функциональные возможности с учетом достоверной положительной динамики индексов Лекена и WOMAC. Терапия с применением обеих форм препарата оказала положительное влияние на функциональное состояние суставов по данным субшкал KOOS, а также улучшила качество жизни пациентов по параметрам опросника EQ-5D и уменьшила потребность в НПВП, что имеет особое значение для пациентов с ОА и сопутствующими заболеваниями. Результаты исследования показали, что применение ультрафонофореза мази Мукосат в рамках комбинированной терапии позволяет добиться более быстрого и выраженного клинического эффекта. Полученные данные дают основание рассматривать параллельное применение двух форм препарата Мукосат в виде внутримышечных инъекций и ультрафонофореза 5% мази на первом этапе с последующими наружными аппликациями как оптимальный метод терапии у пациентов с ОА.

Эффективность и безопасность ХС фармацевтического качества изучены в многочисленных зарубежных рандомизированных клинических исследованиях [31, 32]. В отечественной клинической практике также накоплен большой опыт применения парентеральной и топической форм препарата [32,33]. Парентеральная форма ХС (Мукосат) имеет преимущества перед пероральными формами, так как позволяет увеличить биодоступность препарата и повысить скорость достижения симптоматического эффекта [34]. При внутримышечном введении препарата Мукосат максимальная концентрация ХС в плазме крови достигается через 1 ч, а затем постепенно снижается в течение двух суток. В экспериментах было показано, что уже через 15 мин после внутримышечной инъекции ХС определяется в синовиальной жидкости, после чего поступает в суставной хрящ, где его максимальная концентрация отмечается через 48 ч [34]. Поэтому для купирования болевого синдрома у пациентов пожилого и старческого возраста с ОА коленного сустава и генерализованным ОА и при наличии противопоказаний к приему НПВП российские эксперты рекомендуют парентеральное вве-

ТАБЛИЦА 7. Эффективность терапии, оцениваемая врачом и пациентом, в двух группах

Оценка	1-я группа (n=25)	2-я группа (n=25)
Пациент		
Очень хорошо	7 (28)	10 (40)
Хорошо	12 (48)	12 (48)
Удовлетворительно	6 (24)	3 (12)
Плохо	0	0
Очень плохо	0	0
Врач		
Очень хорошо	9 (36)	11 (44)
Хорошо	11 (44)	12 (48)
Удовлетворительно	5 (20)	2 (8)
Плохо	0	0
Очень плохо	0	0

дение ХС в дозе 100-200 мг в сутки через день с общей продолжительностью курса лечения 25-30 инъекций [35]. Согласно клиническим рекомендациям ESCEO по ОА (2019 г.) эффективной базовой терапией признано комбинированное применение ХС фармацевтического качества и топических форм препаратов с противовоспалительным действием [28].

При применении топической формы хондропротектора всегда возникает вопрос о возможности проникновения крупной молекулы ХС непосредственно в ткани сустава через физиологические барьеры – кожу и подкожную клетчатку. В ряде экспериментальных исследований такая возможность была доказана [36]. Установлено, что при наружном применении ХС его биодоступность составляет 20–40% и почти в два раза превышает таковую при пероральном применении (13%) [37]. Проникновению ХС в ткани сустава способствует диметилсульфоксид, входящий в состав мази Мукосат. Известно, что диметилсульфоксид не только играет роль проводника для ХС, но и обладает противовоспалительным, анальгезирующим и фибринолитическим (способствует нормализации процессов фибринообразования и увеличению микроциркуляции в тканях) действием [33].

В ранее проведенных экспериментах *in vitro* было показано, что при воздействии низкочастотного ультразвука терапевтической интенсивности структура и фармакологические свойства ХС не меняются, а результаты исследования на модели артрита у животных свидетельствовали об усилении фармакотерапевтического эффекта топической формы при ультрафонофорезе [38]. Кроме того, ультразвук сам по себе оказывает локальное терапевтическое действие (противовоспалительное, анальгетическое, ускорение процессов регенерации хрящевой ткани), а при лекарственном ультрафонофорезе происходит механическое перемещение ультразвуком лекарственного вещества и увеличение проницаемости клеточных мембран [39]. Наше исследование показало, что включение ультрафонофореза мази Мукосат в схему терапии ХС приводит к достижению более быстрого и выраженного анальгетического эффекта. Преимущество этой схемы было доказано и при изучении динамики качества жизни с помощью опросника EQ-5D. Так, сумма баллов по этой шкале, отражающая боль и дискомфорт, повседневную активность и качество жизни, уменьшилась через 60 дней на 44,8% в 1-й группе и на 52,8% во 2-й группе (разница между двумя группами $p<0,05$). Более высокая эффективность схемы терапии, предполагавшей применение ультрафонофореза, была отмечена и при оценке динамики по всем 5 рубрикам опросника KOOS, включая боль, клиническую симптоматику, качество жизни, выполнение бытовых повседневных движений и спортивную активность на отдыхе.

Таким образом, в нашем исследовании по сравнительной оценке клинической эффективности и переносимости комбинированной терапии с применением инъекционной формы препарата Мукосат и 5% мази Мукосат у пациентов с ОА коленных суставов и сопутствующими заболеваниями была показана достоверная положительная динамика следующих клинических параметров: выраженность боли по ВАШ, размер окружности суставов, число болезненных и припухших суставов, продолжительность утренней скованности. Также отмечено улучшение параметров шкалы Лекена (боль или дискомфорт, дистанция ходьбы, повседневная активность) и показателей шкалы WOMAC (боль, скованность, затруднение при выполнении повседневной активности).

Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что применение ХС (Мукосат) у пациентов с ОА коленных суставов, в том числе с сопутствующими заболеваниями, эффективно и хорошо переносится. Одновременное введение препарата в виде внутримышечных инъекций и ультрафонофореза 5% мази на первом этапе с последующими наружными аппликациями представляется оптимальным методом терапии. Данная комбинированная терапия может быть рекомендована для применения в реальной клинической практике, как в амбулаторных, так и в стационарных условиях, в том числе отделениях терапевтического профиля.

Конфликт интересов: нет.

1. Мазуров В.И., Шостак М.С., Рипачев В.В. Хондропротекторы в клинике остеоартроза: лечение и прогноз. Фарматека 2013;19:45-50 [Mazurov VI, Shostak MS, Ripachev VV. Chondroprotectors in the clinic of osteoarthrosis: treatment and prognosis. Pharmateca 2013;19:45-50 (In Russ.)].
2. Пешехонова Л.К., Пешехонов Д.В. Основные тенденции патогенетической терапии остеоартроза. РМЖ 2012;30:1500-4 [Peshekhonova LK, Peshekhonov D. The main trends in pathogenetic therapy of osteoarthrosis. RMJ 2012;30: 1500-4 (In Russ.)].
3. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Клименко А.А. Остеоартроз – новые возможности симптом-модифицирующей терапии замедленного действия. Клиницист 2013;3-4:93-7 [Shostak NA, Pravdyuk NG, Klimenko AA. Osteoarthrosis: new possibilities for delayed-action symptom-modifying therapy. Clinician 2013;3-4:93-7(In Russ.)].
4. Hochberg MC. Structure-modifying effects of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of 2-year duration. Osteoarthr Cartil 2010;18 (Suppl 1):S28–31.
5. Hunziker EB. Articular cartilage repair: basic science and clinical progress. A review of the current status and prospects. Osteoarthr Cartil 2002;10:1432–63.
6. Pereira D, Peleteiro B, AraÞjo J, et al. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. Osteoarthr Cartil 2011; 19(11):1270-85.
7. Кузовкина Т.Н., Пешехонова Л.К., Пешехонов Д.В. Проведение ступенчатой терапии хондропротекторами больным первичным остеоартрозом. 17 российский национальный конгресс “Человек и лекарство”. М., 2010, 156 [Kuzovkina TN, Peshekhonova LK, Peshekhonov DV. Conducting step therapy with chondroprotectors in patients with primary osteoarthrosis. 17 Russian National Congress “Chelovek i lekarstvo”. Moscow, 2010, 156 (In Russ.)]
8. Пешехонова Л.К., Пешехонов Д.В., Красюков П.А. Актуальные вопросы терапии остеоартроза в реальной клинической практике. Медицинский совет 2017;1S (Неврология):97-102 [Peshekhonova LK, Peshekhonov DV, Krasyukov PA. Topical issues of osteoarthrosis treatment in clinical practice. Meditsinskiy sovet = Medical Council 2017;1S (Neurology):97-102 (In Russ.)].
9. European Medicines Agency CPMP/EWP/784/97 Rev. 1. Guideline on clinical investigation of medicinal products used in the treatment of osteoarthritis. January 2010.
10. Аникин С.Г., Алексеева Л.И. Хондроитина сульфат: механизмы действия, эффективность, безопасность при терапии остеоартроза. Современная ревматология 2012;3:78-82 [Anikin SG, Alekseeva LI. Chondroitin sulfate: the mechanisms of action, its efficacy and safety in the therapy of osteoarthrosis. Modern Rheumatology Journal 2012;6(3):78-82 (In Russ.)].
11. Зоткин Е.Г., Харитонова Т.В., Шкиреева С.Ю. Возможности клинического применения хондроитин сульфата для парентерального введения у пациентов с остеоартрозом в гериатрической практике. Успехи геронтологии 2014;27(2):366-75 [Zotkin E, Kharitonova T, Shkireeva S. Possibilities of clinical use of chondroitin sulfate for parenteral administration in patients with osteoarthrosis in geriatric practice. Uspekhi gerontologii 2014;27(2):366-75 (In Russ.)]

12. Капустина Н.В., Кобракова Т.Д. Хондропротекторная терапия (инъекционная форма хондроитина сульфата) посттравматического остеоартроза коленных суставов. Лечащий врач 2013;7:112-4.[Kapustina NV, Kobrakova TD. Chondroprotective therapy (injection form of chondroitin sulfate) of post-traumatic osteoarthrosis of the knee joints. Lechaschi Vrach=The attending physician. 2013;7:112-4. (In Russ.)].
13. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. Lancet 2001;357:251-6.
14. Reginster JY, Neuprez A, Lecart MP, et al. Role of glucosamine in the treatment for osteoarthritis. Rheumatol Int 2012;32(10):2959-67.
15. Martel-Pelletier J. Etiopathogenesis of osteoarthritis. In: A Textbook of Rheumatology. W.Koopman, L.Moreland. Baltimore: Lippincott, Wilkings 2005: 2199–296.
16. Красюков П.А., Пешехонов Д.В., Пешехонова Л.К. Терапия остеоартроза препаратами Артрадолом и Артракамом. 23 Российский национальный конгресс "Человек и лекарство". М., 2016:47.
17. Лапшина С.А., Афанасьева М.А., Сухорукова Е.В. и др. Исследование эффективности, безопасности и переносимости сочетанного применения препаратов глюкозамина сульфата (артракам) и хондроитина сульфата (артрадол) у пациентов с остеоартрозом коленных суставов. Вестник современной клинической медицины 2016:9(1):45-51 [Lapshina SA, Afanasieva MA, Sukhorukova EV, et al. Study of the efficacy, safety and tolerability of the combined use of glucosamine sulfate (Artrakam) and chondroitin sulfate (Artradol) in patients with osteoarthrosis of the knee. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine 2016;9(1):45-51 (In Russ.)].
18. Lee YH, Woo J, Choi SJ, et al. Effect of glucosamine or chondroitin sulfate on the osteoarthritis progression: A meta-analysis. Rheumatol Int 2010;30(3):357–63.
19. Топчий Н.В. Артрадол (хондроитин сульфат) - новое средство в лечении остеоартроза. РМЖ 2013;6:36-40 [Topchiy NV. Arthradol (chondroitin sulfate) - a new medicine in the treatment of osteoarthritis. RMJ 2013;6:36-40 (In Russ.)].
20. Omata T, Itokazu Y, Inoue N, Segawa Y. Effects of chondroitin sulfate-C on articular cartilage destruction in murine collagen-induced arthritis. Arzneimittelforschung 2000;50(2):148-53.
21. Алексеева Л.И., Аникин С.Г., Зайцева Е.М. и др. Исследование эффективности, переносимости и безопасности препарата хондрогард у пациентов с остеоартрозом. Фарматека 2013;7:60–4 [Alekseeva LI, Anikin SG, Zaitseva EM, et al. Investigation of the efficacy, tolerability and safety of the drug chondrogard in patients with osteoarthrosis. Pharmateca 2013;7:60-4 (In Russ.)].
22. Волошин В.П., Еремин А.В., Санкаранараянан С.А. и др. Исследование эффективности действия препарата Хондрогард (хондроитина сульфат) у пациентов с остеоартрозом. Трудный пациент 2015;13(3):29-32 [Voloshin VP, Eremin AV, Sankaranarayanan SA, et al. Investigation of the effectiveness of the drug Chondrogard (chondroitin sulfate) in patients with osteoarthrosis. Trudnyj pacient 2015;3 (13): 29-32 (In Russ.)].
23. Никищенкова А.С., Жулев С.Н., Жулев Н.М., Овсянникова Н.А. Артрадол (хондроитина сульфат) в лечении остеохондроза и спондилоартроза позвоночника. Consilium medicum. Неврология 2012;2:105–6. [Nikishchenkova AS, Zhulev SN, Zhulev NM, Ovsyannikova NA. Artradol (chondroitin sulfate) in the treatment of degenerative disc disease and spinal spondyloarthrosis. Consilium Medicum 2012;2:105-6 (In Russ.)].
24. Кравцов В.И., Сивордова Л.Е., Полякова Ю.В. Сравнительное исследование клинической эффективности новой инъекционной формы хондроитинсульфата – препарата Хондрогард в терапии гонартроза. Лекарственный вестник 2016;3:31-6 [Kravtsov V, Sivordova L, Polyakova Yu. Comparative study of the clinical efficacy of a new injectable form of chondroitin sulfate (Chondrogard) in the therapy of gonarthrosis. Medicinal Bulletin 2016;3:31-6 (In Russ.)].
25. Bana G, Jamard B, Verrouil E, et al. Chondroitin sulfate in the management of hip and knee OA: an overview. Adv Pharmacol 2006;53:507–22.
26. Leeb BF, Schweitzer H, Montag K, et al. A metaanalysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. J Rheum 2000;27(1):205–11.
27. National Clinical Guideline Centre Osteoarthritis: Care and Management in Adults. Clinical Guideline CG177, 2014.
28. Bruyère O, Honvo G, Veronese N. et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). Semin Arthr Rheum 2019;49(3):337-50.
29. Kloppenburg M, Kroon FP, Blanco FJ, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. Ann Rheum Dis 2019; 78(1):16-24.
30. Коксартроз. Гонартроз. Клинические рекомендации Ассоциации травматологов-ортопедов России и Ассоциации ревматологов России, 2021 год. Рубрикатор клинических рекомендаций, электронный ресурс https://cr.minzdrav.gov.ru/. Ссылка активна на 24.11.2021 г.
31. Beaudart C, Lengelé L, Leclercq V, et al. Symptomatic efficacy of pharmacological treatments for knee osteoarthritis: A systematic review and a network meta-analysis with a 6-month time horizon. Drugs 2020;80(18):1947-59.
32. Самородская И.В., Степченков В.И. Сравнение подходов к терапии хондропротекторами на основании анализа клинических рекомендаций разных стран. Медицинский совет 2020;(4):153–61 [Samorodskaya IV, Stepchenkov VI. Comparison of approaches to chondroprotective therapy based on the analysis of clinical recommendations from different countries. Meditsinskiy sovet 2020; 4:153-161 (In Russ.)]
33. Бадокин В.В. Препараты хондроитина сульфата в терапии остеоартроза. РМЖ. 2009;21:1461 [Badokin VV. Preparations of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. RMJ 2009; 21:1461 (In Russ.)].
34. Инструкция по медицинскому применению препарата Мукосат, раствор для внутримышечного и внутрисуставного введения. Регистрационный номер PN000570/01 от 21.05.2019 г. Госреестр лекарственных средств. https://grls.pharm-portal.ru/grls, дата обращения 29.11.2021 г.
35. Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации Общероссийской общественной организации "Российская ассоциация геронтологов и гериатров", 2020 год. Рубрикатор клинических рекомендаций, электронный ресурс https://cr.minzdrav.gov.ru/. Ссылка активна на 24.11.2021 г.
36. Valenta C, Barbara G, Auner B. The use of polymers for dermal and transdermal delivery. Eur J Pharmac Biopharmac 2004;58(2):279–89.
37. Насонова В.А., Насонов Е.Л. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. М.: Литера, 2003.
38. Морозова И.Л., Войченко Н.В., Рыжковская Е.Л. и др. Обоснование использования низкочастотного ультразвука для ультрафонофореза хондроитина сульфата при артрите. Физиотерапия, бальнеология и реабилитация 2014;13(6):13-8 [Morozova IL, Voichenko NV, Ryzhkovskaya EL, et al. Justification of the use of low-frequency ultrasound for chondroitin sulfate ultraphonophoresis in arthritis. Physiotherapy, balneology and rehabilitation 2014;13 (6):13-8 (In Russ.)]
39. Мороз Г.А., Ежов В.В., Матвеева Н.В. и др. Основы физиотерапии и курортологии: Учебное пособие. Симферополь, 2015:244 с.

Efficacy and safety of parenteral and topical chondroitin sulfate (Mucosat) in patients with knee osteoartrhitis

T.E. Kotelnikova[1,2], L.K. Peshekhonova[1,2], D.V. Peshekhonov[2], M.A. Remizova[3]

[1]Burdenko Voronezh State Medical University, [2]Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine", [3]Sanatorium "Don", Voronezh, Russia

Aim. To evaluate the efficacy and safety of parenteral and topical chondroitin sulfate (CS) in knee osteoarthritis (OA).

Material and methods. A comparative prospective clinical study included 50 patients (34 women, mean age 59.5±6.9 years) with knee OA (II radiographic stage). All patients were treated with CS intramuscularly (2 ml every other day; a total of 25 injections). Patients from the 1st group (n=25) received also applications of 5% CS ointment 2-3 times a day, whereas in patients from the 2nd group (n=25) 5% CS ointment was initially administered as ultrafonophoresis for 3 weeks. We evaluated changes in joint pain, quality of life and joint function using WOMAC, Leken, KOOS and EQ-5D questionnaires over 60 days.

Results. Joint pain improved significantly in both groups of patients. Treatment with parenteral and topical CS resulted also in improvement of joint function (WOMAC, Leken, and KOOS subscales) and the quality of life (EQ-5D questionnaire) and reduced the need in NSAIDs. The use of ultraphonophoresis of CS ointment was associated with a faster and more pronounced clinical effect.

Conclusion. Simultaneous administration of intramuscular CS with ultraphonophoresis of 5% CS ointment followed by its topical application improves the efficacy of treatment of knee OA.

Keywords. *Knee osteoarthritis, chondroitin sulfate, SYSADOA, Mucosat.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: L.K. Peshekhonova. Zdorovya, 2, Voronezh, 394024, Russia. dmmad@yandex.ru.

To cite: Kotelnikova TE, Peshekhonova LK, Peshekhonov DV, Remizova MA. Efficacy and safety of parenteral and topical chondroitin sulfate (Mucosat) in patients with knee osteoartrhitis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(1):43-49 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2022-1-43-49.

Низкая приверженность к лечению пациентов с впервые выявленной артериальной гипертонией в амбулаторных условиях

С.С. Сименюра[1], А.В. Легошина[2], Ж.М. Сизова[1],

[1]ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, [2]ФГБУ ВО "Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова", Москва

Для корреспонденции: С.С. Сименюра. Первый МГМУ имени И.М. Сеченова. Москва 119991, ул. Трубецкая, 8/2. sonya@simenyura.com

Для цитирования: Сименюра С.С., Легошина А.В., Сизова Ж.М. Низкая приверженность к лечению пациентов с впервые выявленной артериальной гипертонией в амбулаторных условиях. Клин фармакол тер 2022;31(1): 50-55 [Simenyura SS, Legoshina AV, Sizova ZhM. Low adherence to treatment in out-patients with newly diagnosed arterial hypertension. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(1):50-55 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2022-1-50-55.

Цель. Определение причин низкой приверженности к лечению у больных с впервые выявленной артериальной гипертонией (АГ) без ранее перенесенных сердечно-сосудистых осложнений.

Материал и методы. Проведены ретроспективный анализ 517 амбулаторных медицинских карт пациентов с впервые выявленной АГ без сердечно-сосудистых осложнений в анамнезе и анонимное анкетирование 651 врача первичного звена с помощью специального опросника.

Результаты. В качестве стартовой антигипертензивной терапии врачи чаще рекомендуют монотерапию (49,6% — по данным анкетирования; 54,9% — по данным анализа медицинской документации), а при назначении комбинированного лечения примерно поровну отдают предпочтение свободным (22,1% и 21,9%) и фиксированным комбинациям (24,3% и 23,3% соответственно). При этом пациенты чаще не следовали назначенной антигипертензивной терапии, если им назначали свободные комбинации антигипертензивных средств (43,2%). При анализе медицинской документации найдены упоминания об отказе от антигипертензивной терапии в 14,3% амбулаторных карт (полный отказ в 8,1% случаев, частичный — в 91,9%). По мнению опрошенных врачей основными причинами низкой приверженности к лечению являются ситуационный прием антигипертензивных препаратов (57,9%), забывчивость пациента (44,2%), отсутствие жалоб (42,2%), финансовые ограничения (27,3%), что согласуется с данными ретроспективного анализа медицинских карт. В случае обнаружения низкой приверженности к лечению 99,2% врачей предпринимают те или иные действия, 87,4% — проводят дополнительное информирование, 51,0% — выдают образовательные материалы. В 56,8% амбулаторных карт не обнаружено записей с дальнейшими рекомендациями с целью повышения приверженности к лечению.

Заключение. Существует потребность в разработке регламента ведения амбулаторных пациентов с впервые выявленной АГ в условиях низкой приверженности и инструментов контроля выполнения разработанных руководств.

Ключевые слова. *Артериальная гипертония, антигипертензивная терапия, приверженность.*

Рост распространенности артериальной гипертонии (АГ) и смертности от сердечно-сосудистых болезней взаимосвязан с политическими и экономическими преобразованиями в Российской Федерации [1]. Неуверенность в будущем, низкие доходы, отсутствие карьерного роста, проблемы на работе приводят к стрессу, депрессии и, как следствие, провоцируют развитие АГ и сердечно-сосудистых болезней [2]. В 2021 году в связи с пандемией COVID-19 снижение уровня жизни отметили 68% россиян, а 28% опрошенных отложили на будущее решение вопросов своего здоровья.

Важную роль в профилактике сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности имеют своевременная диагностика и лечение АГ [3], хотя на практике назначения антигипертензивной терапии для поддержания целевых показателей АД недостаточно [4-7]. Для оценки приверженности к лечению существует множество методов. Самым эффективным принято считать обнаружение антигипертензивных препаратов в крови или моче. Однако такой метод требует дополнительных затрат и, соответственно, трудно применим в клинической практике. Прочие методы, такие как опросники, проще в применении, но могут недооценивать низкую приверженность к лечению [8].

По данным исследований, низкая эффективность антигипертензивной терапии в первую очередь ассоциирована с неудовлетворительным соблюдением пациентами рекомендаций по лечению [9,10]. Зачастую пациенты с АГ начинают придерживаться

рекомендованного режима лечения только после наступления осложнений, таких как инсульт, острый инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, почечная недостаточность [6]. Основную опасность представляет отсутствие восприятия пациентом АГ как хронического заболевания, требующего пожизненного лечения. К другим причинам низкой приверженности к лечению относятся нежелание принять диагноз, незнание потенциально опасных последствий отказа от антигипертензивной терапии, особенно при бессимптомном течении АГ, страх побочных эффектов, выбор альтернативных методов лечения [11]. Таким образом, приверженность к лечению АГ и контроль АД напрямую связаны со степенью осведомленности пациентов об АГ и ее последствиях в случае отсутствия лечения.

Данный факт подчеркивает особую роль амбулаторных врачей в вопросах просвещения пациентов относительно вторичной профилактики АГ [12,13]. Зачастую во время приема предоставленная информация не воспринимается пациентами как важная рекомендация, обязательная к исполнению. [14]. Более того, решающее значение для достижения должной приверженности к антигипертензивной терапии имеет время, уделенное пациенту во время консультации [15], а в условиях его дефицита важное значение имеет предоставление образовательных материалов пациентам для самостоятельного изучения [7,16]. Полагают, что вмешательства, направленные на повышение приверженности к лечению, должны быть основаны на подходах самопомощи, в том числе, с применением e-Health [17]. Однако внедрение в повседневную практику цифровых решений требует разработки методологии и дополнительных финансовых затрат, тогда как выдача дополнительных информационных материалов пациентам во время очного приема представляет собой менее ресурсозатратный метод повышения приверженности к лечению АГ [16]. Согласно рекомендациям Европейского и Российского обществ по изучению АГ, “стратегия одной таблетки”, предполагающая назначение антигипертензивной терапии в виде фиксированных комбинаций (ФК), а не свободной комбинации (СК), является одним из основных методов лечения АГ. Таким образом, улучшить приверженность к лечению можно при сочетании адекватного информирования пациентов, упрощенной схемы лечения и периодической оценки приверженности к лечению [18].

Целью данного исследования было определение причин низкой приверженности к лечению у пациентов с АГ в амбулаторных условиях.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ 517 амбулаторных медицинских карт пациентов с впервые выявленной АГ 1–2 степени и проанализированы результаты анкетирования 651 врача первичного звена. В 74 (14,3%) амбулаторных медицинских картах имелись врачебные записи о частичном или полном отказе от ранее назначенной антигипертензивной терапии. Дальнейшая оценка проводилась в данной выборке для изучения причин отказа от назначенной терапии и дальнейшей тактики ведения подобных пациентов, а также взаимосвязи рекомендованных стратегий антигипертензивной терапии, включая выбор препарата (международное непатентованное наименование – МНН, клинико-фармакологическая группа, количество компонентов) и вид комбинации (фиксированная или свободная), с низкой приверженностью к лечению.

Для проведения анкетирования врачей первичного звена была разработана анкета-опросник, включающая вопросы о специальности и стаже работы по специальности врача, а также дополнительные вопросы для изучения назначае-

ТАБЛИЦА 1. Анкета-опросник для врачей первичного звена

Вопросы	Ответы
Пол	Мужской/женский
Дата рождения	-
Специальность	-
Место работы	-
Стаж по специальности	-
Применяемые вами в практике стратегии стартовой антигипертензивной терапии у пациентов с впервые выявленной АГ 1–2 степени без кардио- и цереброваскулярный событий в анамнезе	Не назначаю медикаментозную терапию; одно МНН; два МНН (свободная комбинация); два МНН (фиксированная комбинация); три МНН (свободная комбинация); три МНН (фиксированная комбинация)
Чем мотивирован выбор стратегии стартовой антигипертензивной терапии у пациентов с впервые выявленной АГ 1–2 степени без кардио- и цереброваскулярный событий в анамнезе	-
Оценка приверженности к антигипертензивной терапии у пациентов с АГ	Не оцениваю; оцениваю, но не фиксирую результаты в медицинской документации; оцениваю и фиксирую результаты в медицинской документации; другое
Основные причины отказа пациентов от приема антигипертензивной терапии	Нет подобных случаев в практике; отсутствие жалоб/симптомов дестабилизации АД; ситуационный прием (при наличии жалоб или повышенного АД); финансовые ограничения; забывчивость; по рекомендации другого врача; лечение другого заболевания; другое
Предпринимаемые вами действия в случае низкой приверженности к антигипертензивной терапии у пациента с АГ	Никаких действий; дополнительное информирование пациента во время очного приема; выдача образовательных материалов пациенту; направление на дополнительные исследования/к другим специалистам; направление в школу АГ; дистанционный контроль измерений АД; дополнительное онлайн-консультирование пациента; другое
Наиболее эффективные меры для повышения уровня приверженности к лечению у пациентов с АГ на ваш взгляд	-

мых ими стратегий стартовой АГТ у амбулаторных пациентов (монотерапия, комбинация двух или трех компонентов), вид комбинации (фиксированная или свободная), оценки и фиксации приверженности к лечению пациентов с АГ, в том числе причин отказа пациентов от приема медикаментозной терапии и предпринимаемых действий в случае обнаружения низкой приверженности к терапии. В дополнение врачам был задан вопрос в свободной форме о наиболее эффективных методах повышения приверженности к лечению пациентов с АГ (табл. 1).

Результаты

Проанкетировали 651 практикующего врача, из которых 316 (48,5%) работали по специальности общая врачебная практика (семейная медицина), 284 (42,5%) — терапия, 41 (6,3%) — кардиология. Средний стаж работы по специальности составил 12,7 лет.

По данным ретроспективного анализа медицинской документации (n=517), всем пациентам с впервые выявленной АГ врачом первичного звена было рекомендовано медикаментозное лечение: монотерапия – 284 пациентам (54,9%), комбинации антигипертензивных препаратов – 233 (45,1%), в том числе свободные – 113 и фиксированные (не более двух препаратов) – 120.

По данным анкетирования (n=651), 323 (49,6%) врача первичного звена обычно рекомендуют в качестве стартовой монотерапию АГ, 156 (24,0%) – двухкомпонентные ФК, 135 (20,7%) – двухкомпонентные СК, 2 (0,3%) – трехкомпонентные ФК, 9 (1,4%) – трехкомпонентные СК, а 26 (4,0%) – не назначают медикаментозное лечение АГ.

При изучении ответов врачей на вопрос “Чем мотивирован выбор стратегии стартовой антигипертензивной терапии у пациентов с впервые выявленной АГ 1–2 степени?” отмечено, что только 118 (19,2%) из 616 респондентов руководствуются клиническими рекомендациями. При этом 51 (43,2%) из 118 врачей рекомендуют монотерапию, 27 (22,9%) – двухкомпонентные СК, 39 (33,1%) – двухкомпонентные ФК, а 1 (0,8%) – не назначает терапию.

Таким образом, практикующие врачи первичного звена в качестве стартовой антигипертензивной терапии чаще назначают монотерапию как по данным ретроспективного анализа медицинской документации, так и по данным анкетирования врачей первичного звена (54,9% и 49,6% соответственно, $p<0,05$), а при выборе комбинированного лечения примерно поровну отдают предпочтение СК (21,9% и 22,1%, $p<0,05$) и ФК (23,3% и 24,3%, $p<0,05$) (табл. 2).

По данным анкетирования, 632 (97,1%) врача первичного звена оценивают приверженность к лечению у пациентов с АГ, при этом 481 из них фиксируют результаты в медицинской документации. Не оценивают приверженность к лечению (в том числе не всегда оценивают и фиксируют или заранее предупреждают пациента о рисках частичного или полного отказа от лечения без дальнейшего контроля приверженности) 19 (2,9%) врачей.

В 74 (14,3%) из 517 амбулаторных карт найдены упоминания о частичном или полном отказе от антигипертинзивной терапии (у 6 и 68 больных, соответственно). У 19 (25,7%) из 74 больных проводилась монотерапия, у 32 (43,2%) – терапия СК антигипертензивных препаратов, у 23 (31,1%) – ФК. Во всех случаях полный отказ от рекомендованной терапии объяснялся финансовыми причинами. Дальнейших указаний о коррекции лечения, разъяснительной беседе о последствиях отказа или направлении в школу АГ не обнаружено. Стоит отметить, что данная популяция пациентов не подходит под критерии обеспечения лекарственными препаратами в рамках реализации социальных гарантий, установленных законодательством. В 30 (40,5%) случаях частичный отказ объяснялся забывчивостью пациента. При этом, только 13 из них получили направления на дополнительные диагностические исследования или к неврологам для оценки когнитивных функций, тогда как в 17 амбулаторных картах никаких дальнейших упоминаний о приверженности к лечению АГ не обнаружено. В 28 (37,8%) случаях частичный отказ от приема антигипертензивных препаратов был связан с отсутствием жалоб у пациентов. Последующие записи об информирования об осложнениях АГ без должного лечения были зафиксированы в 14 амбулаторных картах, рекомендации о посещении школы АГ – в 7, отсутствие дальнейших рекомендаций — в 7. Четыре (5,4%) пациента временно прекращали антигипертензивную терапию по причине лечения других состояний. В 6 (8,1%) случаях причины нерегулярного приема рекомендованных препаратов указаны не были. Причины отказа от антигипертензивной терапии в зависимости от стратегии медикаментозного лечения АГ представлены в табл. 3. Пациенты чаще не следовали рекомендованному приему препаратов, получая СК (43,2%), в основном (53,1% случаев) из-за забывчивости ($p<0,05$). Пациенты, которым рекомендовали монотерапию или терапию ФК в виде “одной таблетки” приблизительно одинаково часто забывали принимать антигипертензивные препараты: 31,6% и 30,4%, соответственно.

При анкетировании практикующих врачей первичного звена проанализированы ответы на вопрос “Основные причины отказа пациентов от приема антигипертензивной терапии”. У 94 (15,0%) из 627 респондентов подобных случаев в клинической практике не было. Стоит отметить, что данный вопрос подразумевал возможность выбора нескольких вариантов ответа, что

ТАБЛИЦА 2. Сравнение стратегий антигипертензивной терапии на основании анализа амбулаторных карт и анкетирования врачей первичного звена, n (%)

	Анализ карт (n=517)	Анкетирование врачей (n=651)
Монотерапия	284 (54,9)	323 (49,6)
Свободные комбинации		
2 препарата	113 (21,9)	135 (20,7)
3 препарата	0 (0)	9 (1,4)
Фиксированные комбинации		
2 препарата	120 (23,3)	156 (24,0)
3 препарата	0 (0)	2 (0,3)

ТАБЛИЦА 3. Причины низкой приверженности к лечению в зависимости от рекомендованной стратегии по результатам анализа амбулаторных карт (n=74), n (%)

	Стратегии терапии		
	Моно (n=19)	СК (n=32)	ФК (n=23)
Полный отказ от терапии			
Финансовые ограничения	1 (5,3)	3 (9,4)	2 (8,7)
Частичный отказ			
Забывчивость	6 (31,6)*	17 (53,1)*	7 (30,4)*
Отсутствие жалоб	9 (47,4)*	9 (28,1)*	10 (43,5)*
Причина не указана	3 (15,8)	3 (9,4)	4 (17,4)

Примечание: p<0,05 между группами (метод Манна-Уитни)

ТАБЛИЦА 4. Причины низкой приверженности к лечению пациентов АГ по результатам анализа амбулаторных карт и анкетирования врачей первичного звена, %

	Анализ карт (n=64)	Анкетирование врачей (n=627)
Ситуационный прием	0	57,9
Забывчивость	46,9	44,2
Отсутствие жалоб	43,8	42,2
Финансовые ограничения	8,1	27,3

повлияло на методику подсчета результатов. В итоге основными причинами низкой приверженности к лечению пациентов с АГ были ситуационный прием антигипертензивных препаратов (при наличии клинических проявлений повышения АД) (57,9%), забывчивость пациента (44,2%), отсутствие жалоб (42,2%) и финансовые ограничения (27,3%). Кроме того, среди других указанных причин отказа от медикаментозного лечения пациентами зафиксированы применение методов нетрадиционной медицины (в том числе услуг шаманов и знахарей), предпочтение следовать рекомендациям из интернета, восприятие стабилизации АД как “выздоровления”, недостаточная осведомленность о последствиях неконтролируемого течения АГ, боязнь побочных эффектов и синдрома привыкания. Указанные врачами причины низкой приверженности к лечению АГ указывают на недостаточную осведомленность пациентов о заболевании и его последствиях.

По данным изучения причин низкой приверженности в амбулаторных условиях как при ретроспективном анализе медицинской документации, так и при анализе результатов анкетирования врачей первичного звена пациенты отказываются от приема назначенной антигипертензивной терапии в основном вследствие забывчивости (46,9% и 44,2% соответственно) и отсутствия жалоб (43,8% и 42,2% соответственно) (табл. 4).

Также была изучена тактика действий в случае обнаружения у пациентов с АГ низкой приверженности к медикаментозному лечению. На вопрос “Предпринимаемые вами действия в случае низкой приверженности к антигипертензивной терапии у пациента с АГ” ответил 651 врач. Основными методами повышения приверженности к лечению были указаны дополнительное информирование во время очного приема (87,4%), выдача образовательных материалов (51,0%), направление в школу АГ (28,4%). Также амбулаторные врачи направляют пациентов на дополнительные исследования и/или к смежным специалистам (31,2%), применяют дистанционный контроль самостоятельных измерений АД при помощи гаджетов (16,4%) и дополнительно проводят онлайн-консультации (5,0%). Только 5 (0,8%) врачей ответили, что не предпринимают каких-либо действий в случае обнаружения низкой приверженности к антигипертензивной терапии. Однако, возвращаясь к данным анализа медицинской документации, в случае частичного или полного отказа от ранее назначенного медикаментозного лечения врачебные записи с дальнейшими рекомендациями с целью повышения приверженности к лечению были зафиксированы в 43,2% случаев, тогда как в 56,8% картах таких данных обнаружено не было (табл. 5).

В заключение врачам был задан вопрос в свободной форме “Наиболее эффективные меры для повышения уровня приверженности к лечению у пациентов с АГ на ваш взгляд”. По мнению большинства респондентов, необходимо повышение медицинской грамотности населения при помощи печатных образовательных материалов, разработки специализированных IT-решений и привлечения СМИ. Особое внимание уделено дневникам самоконтроля АД, что, по мнению врачей, поможет пациенту стать активным участником процесса лечения АГ и, тем самым, лучше следовать рекомендациям лечащего врача. Для построения доверительных отношений, как еще одного эффективного метода повышения приверженности к лечению, необходимы регулярные очные консультации, в процессе которых важно подчеркивать риск развития церебро- и кардиоваскулярных осложнений при невыполнении рекомендаций с применением, при необходимости, психологических методов убеждения, приведения наглядных примеров и даже запугивания.

Обсуждение

В данном исследовании впервые сопоставлены результаты анонимного анкетирования врачей первичного звена и ретроспективного анализа медицинской документации для изучения причин низкой приверженности к антигипертензивной терапии у пациентов с первые выявленной АГ 1–2 степени без анамнестических указаний на ранее перенесенные сердечно-сосуди-

ТАБЛИЦА 5. Предпринимаемые меры в случае выявления низкой приверженности к лечению пациентов с АГ, %

	Анализ карт (n=74)	Анкетирование врачей (n=651)
Никаких действий	54,1	0,8
Дополнительное информирование пациента во время очного приема	18,9	87,4
Выдача образовательных материалов пациенту	0	51,0
Направление на дополнительные исследования и/или к смежным специалистам	17,6	31,2
Направление в школу АГ	9,5	28,4
Дистанционный контроль АД	0	16,4
Дополнительное онлайн-консультирование пациента	0	5,5

стых осложнений, у которых имеется высокий риск отказа от лечения [6]. Данные двух методов исследования коррелируют между собой в отношении назначения стратегий стартовой АГТ, причин низкой приверженности, а также соответствует ранее опубликованным исследованиям [11,19,20].

Неоднократно доказано, что назначение ФК способствует лучшей приверженности к лечению у пациентов с АГ [21-23]. M. Schulz и соавт. на основании анализа 24-летнего наблюдения 255500 пациентов с АГ отметили снижение вероятности отказа от антигипертензивной терапии на 19,8% в случае назначения ФК [24]. Однако данные некоторых исследований свидетельствуют о низкой частоте назначения медикаментозного лечения согласно “стратегии одной таблетки”. По данным анкетирования 298 врачей первичного звена и 517 амбулаторных пациентов с АГ, С.В. Недогода и соавт. зафиксировали назначение ФК в 27,1% случаев [19]. В настоящем исследовании получены сопоставимые данные: врачи первичного звена начинали лечение АГ с ФК в 21,9% случаев по данным ретроспективного анализа амбулаторных карт и в 22,1% случаев по данным анкетирования врачей ($p<0,05$).

При выборе той или иной стратегии лечения АГ только 19,2% врачей первичного звена руководствуются клиническими рекомендациями, при этом только 33,1% из них отдают предпочтение ФК. Еще в прошлом веке K. Kjellgren и соавт. описали сложности, возникающие при принятии решений о назначении той или иной стратегии антигипертензивной терапии [25]. Использование клинических рекомендаций, основанных на достоверных данных клинических исследований, способствует повышению рациональности применяемых стратегий лечения [26], что, несомненно, подтверждает необходимость повсеместного внедрения в практику как протоколов ведения пациентов с АГ, так и инструментов контроля за выполнением разработанных рекомендаций.

По данным как ретроспективного анализа медицинской документации, так и анкетирования врачей первичного звена, пациенты с впервые выявленной АГ отказываются от приема назначенной антигипертензивной терапии в основном вследствие забывчивости (46,9% и 44,2%, соответственно) и отсутствия жалоб (43,8% и 42,2%). Эти данные согласуются с результатами других исследований [28,29].

Мы также изучили тактику действий врачей в случае частичного или полного отказа от лечения АГ. Большинство врачей (99,2%) принимают те или иные меры, в частности, проводят дополнительное информирование пациентов во время очного приема (87,4%), выдают образовательные материалы (51,0%), направляют в школу АГ (28,4%), на дополнительные исследования и/или к смежным специалистам (31,2%), прибегают к современных технологиям для дистанционного контроля АД (16,4%) или онлайн-консультированию (5,5%). Однако при ретроспективном анализе амбулаторных карт записи с дальнейшими рекомендациями обнаружены лишь в 43,2% случаев. Данный факт еще раз подтверждает необходимость разработки не только регламентов ведения пациентов с АГ и низкой приверженностью к лечению, но и методов контроля выполнения данных рекомендаций. По мнению большинства врачей, одной из наиболее эффективных мер по улучшению приверженности к лечению АГ является повышение уровня знаний о своем заболевании среди пациентов, что коррелирует с результатами как российских, так и зарубежных исследований [16,21,22].

Ограничениями данного исследования можно считать сбор информации на основании анонимного анкетирования практикующих врачей первичного звена и вероятность погрешности ретроспективного анализа из-за возможного отсутствия записей в амбулаторных картах. Кроме того, мы использовали косвенный метод оценки приверженности к лечению, а фактическая приверженность может отличаться от таковой в нашем исследовании. Достоинством проведенной работы было сопоставление результатов двух методов анализа, что способствует лучшему пониманию модели поведения врача при ведении пациентов с впервые выявленной АГ без ранее перенесенных сердечно-сосудистых осложнений. Несомненно, полученные результаты могут быть использованы для дальнейших как научных, так и административных работ в этом направлении.

Заключение

В настоящее время существует проблема низкой приверженности к лечению АГ в амбулаторных условиях, которая связана с двумя основными причинами, в том числе (1) с забывчивостью пациентов, особенно при применении СК, и (2) отсутствием жалоб. В любом случае основополагающей проблемой является недостаточная осведомленность пациентов о своем заболевании и его последствиях, в том числе при отсутствии должного лечения. Наиболее эффективным методом повышения приверженности к антигипертензивной терапии можно считать адекватное информирование пациентов с АГ путем организации образовательных мероприятий (в том числе доступных школ АГ), выдачи печатных образовательных материалов во время очного приема, разработки специализированных IT-решений для данной категории пациентов. В то же время существует необходимость разработки четких регламентов ведения пациентов с низкой приверженностью к лечению АГ, а также инструментов контроля за выполнением разработанных рекомендаций.

Конфликт интересов: нет.

1. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я., Шальнова С.А., Деев А.Д. Сердечно-сосудистые и другие хронические неинфекционные заболевания: ситуация и возможности профилактики в России. Кардиология 2003;1:16-21 [Oganov RG, Maslennikova GYa, Shalnova SA, Deev AD. Cardiovascular and other chronic non-infectious diseases: situation and prevention opportunities in Russia.. Cardiology 2003;1:16–21 (In Russ.)].
2. Каскаева Д.С., Петрова М.М., Ооржак Н.С. и др. Особенности психосоциального статуса у больных с артериальной гипертонией в мужской популяции на примере города Кызыла. Кубанский научный медицинский вестник 2011;4(127):114–8 [Kaskaeva DS, Petrova MM, Oorzshak NS, et al. Psychosocial characteristics of male patients with arterial hypertension as examplified by the case study of the Kyzyl city. Kuban Research Medical Gazette 2011;4(127):114–

8 (In Russ.)].
3. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Europ Heart J 2016;37(29):2315381.
4. Agaeva A, Kuznetsova V, Dubov A, et al. Arterial hypertension and antihypertensive treatment in unorganized Moscow population. J Hypertension 2019;37:164.
5. Parati G, Dolan E, McManus RJ, Omboni S. Home blood pressure telemonitoring in the 21st century. J Clin Hypertension 2018;20(7):1128–32.
6. Da Silva Lima DB, MagalhЛes Moreira TM, et al. Association between treatment compliance and different types of cardiovascular complications in arterial hypertension patients. Texto Contexto Enferm 2016;25(3):e0560015.
7. Márquez Contreras E, Martel Claros N, Gil Guillén V, et al. Intervención no farmacológica como estrategia para favorecer el control de la hipertensión arterial y mejorar el cumplimiento antihipertensivo. Aten Primaria 2009;41(9):501–10.
8. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Europ Heart J 2018;39(33):3021–104.
9. Márquez Contreras E, Márquez Rivero S, Rodríguez García E, Baldonedo Suárez A. Cámo evaluar y mejorar la adherencia en la consulta diaria? Hipertens Riesgo Vasc 2017;34(1):29–35.
10. Paczkowska A, Kopciuch D, Nowakowska E, et al. Compliance among adolescents with arterial hypertension. Adv Clin Exper Med 2016;25(3):441–8.
11. Riegel B, Moser DK, Buck HG, et al. Self-care for the prevention and management of cardiovascular disease and stroke: A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. J Amer Heart Assoc 2017;6(9): e006997.
12. Горбунов В.М. Самоконтроль артериального давления в современной медицинской практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2010;9(6): 121–35. [Gorbunov VM. Home blood pressure monitoring in modern clinical practice. Cardiovascular Therapy and Prevention 2010;9(6):121–35 (In Russ.)].
13. Iancu MA, Mateiciuc II, Stanescu AA, et al. Therapeutic compliance of patients with arterial hypertension in primary care. Medicina (Kaunas) 2020;56(11):631.
14. Moltu C, Stefansen J, Svisdahl M, Veseth M. Negotiating the coresearcher mandate – service users' experiences of doing collaborative research on mental health. Disabil Rehabil 2012;34(19):1608–16.
15. Wilson A, Childs S. The relationship between consultation length, process and outcomes in general practice: a systematic review. Brit J Gen Pract 2002;52(485): 1012–20.
16. Сименюра С.С., Сизова Ж.М. Роль немедикаментозных методов повышения приверженности к лечению больных артериальной гипертензией в условиях поликлиники. Медицинский совет 2021;21(2):18–27 [Simenyura SS., Sizova ZhM. The role of non-drug methods of increasing adherence to the treatment of patients with arterial hypertension in a polyclinic. Medical Council 2021;21(2):18–27 (In Russ.)].
17. Piera-Jiménez J, Winters M, Broers E, et al. Changing the health behavior of patients with cardiovascular disease through an electronic health intervention in three different countries: cost-effectiveness study in the Do Cardiac Health: Advanced New Generation Ecosystem (Do CHANGE) 2 randomized controlled trial. J Med Internet Res 2020;22(7):e17351.
18. Lee MH, Park YH. The effectiveness of the information-motivation-behavioral skills model-based intervention on preventive behaviors against respiratory infection among community-dwelling older adults. Patient Educ Counsel 2021;104(8): 2028–36.
19. Недогода С.В., Сабанов А.В., Бычкова О.И. Факторы, препятствующие эффективной антигипертензивной терапии в амбулаторной практике: взгляд врачей и пациентов. Российский кардиологический журнал 2020;25(4):3776 [Nedogoda SV, Sabanov AV, Bychkova OI. Barriers to effective outpatient hypertension treatment: a view of physicians and patients. Russian Journal of Cardiology 2020;25(4):3776 (In Russ.)].
20. Полунина Н.В., Костенко Е.В. Влияние уровня образования и медицинской грамотности на эффективность реабилитационных мероприятий у больных, перенесших инсульт. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2017;117(3):48–54 [Polunina NV, Kostenko EV. An effect of education and health literacy on the efficacy of rehabilitation of post-stroke patients. Neuroscience and Behavioral Physiology 2017;117(3):48–54 (In Russ.)].
21. Fahey T, Schroeder K, Ebrahim S. Educational and organizational interventions used to improve the management of hypertension in primary care: a systematic rewiew. Brit J Gener Pract 2005;55:875–82.
22. Котовская Ю.В., Виллевальде С.В., Тигай Ж.Г. Кобалава Ж.Д. Приверженность, мотивация и осведомленность больных артериальной гипертонией при лечении фиксированной комбинацией периндоприла А и амлодипина (результаты исследования КОНСТАНТА). Терапевтический архив 2015;87:2:64–9 [Kotovskaya YuV, Villevalde SV, Tigai ZhG, Kobalava ZhD. Hypertensive patients' adherence, motivation, and awareness during fixed-dose perindopril A and amlodipine combination treatment (Results of the CONSTANTA trial). Terapevticheskii Arkhiv 2015;87(2):64–9 (In Russ.)].
23. Xie L, Frech-Tamas F, Marrett E, Baser O. A medication adherence and persistence comparison of hypertensive patients treated with single-, double- and triple-pill combination therapy. Curr Med Res Opin 2014;30:2415–22.
24. Schulz M, Krueger K, Schuessel K, et al. Medication adherence and persistence according to different antihypertensive drug classes: A retrospective cohort study of 255,500 patients. Intern J Cardiol 2016;220:668–76.
25. Kjellgren KI, Ahlner J, SKljЪ R. Taking antihypertensive medication – controlling or co-operating with patients? Intern J Cardiol 1995;47(3):257–68.
26. Мирзоева З.А., Рахимов З.Я., Назарова Н.К. Оценка качества лечения пациентов с арте¬риальной гипертензией в практике семейного врача до и после внедрения клинического руководства. Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. 2012;4. http://www.vestnik-ipovszrt.tj/?p=1077 [Mirzoeva ZA, Rakhimov ZJ, Nazirova NK. The quality of treatment of arterial hypertension patients in family medicine before and after the introduction of a clinical practice guideline. Scientific and practical journal of Tajik Institute of Post-Graduate Education of medical Staff. 2012;4. Available at: http://www.vestnik-ipovszrt.tj/?p=1077 (In Russ.)].
27. Burnier M, Wuerzner G, Struijker-Boudier H, Urquhart J. Measuring, analyzing, and managing drug adherence in resistant hypertension. Hypertension 2013;62(2): 218–25.
28. Vrijens B, Antoniou S, Burnier M, et al. Current situation of medication adherence in hypertension. Front Pharmacol 2017;8:100.

Low adherence to treatment in out-patients with newly diagnosed arterial hypertension

S.S. Simenyura[1], A.V. Legoshina[2], Zh.M. Sizova[1]

[1]Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, [2]Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Aim. To evaluate the causes of low adherence to treatment in out-patients with newly diagnosed arterial hypertension without a history of cardiovascular events.

Material and methods. We studied medical records of 517 out-patients with newly diagnosed hypertension and conducted an anonymous survey of 651 primary care physicians.

Results. Health care providers tended to recommend monotherapy as a first line treatment for arterial hypertension (49.6% according to the survey and 54.9% according to medical records). Free (22.1% and 21.9%, respectively) and fixed (24.3% and 23.3%) combinations of antihypertensive agents were used with the similar frequencies. Patients frequently did not follow the recommendations of physicians when free combinations were prescribed (43.2%). In medical records, references to the refusal of antihypertensive therapy were found in 14.3% of cases (complete in 8.1% and partial in 91.9%). The survey showed that the main reasons for low adherence to treatment were use of antihypertensive agents only in case of blood pressure increase (57.9%), forgetfulness of patients (44.2%), lack of complaints (42.2%), financial restrictions (27.3%). These findings were consistent with the results of medical records analysis. In cases of low adherence to treatment, 99.2% of physiciant do take certain actions, 87.4% provide additional information during face-to-face appointments, 51.0% hand out relevant educational data. However, according to the results of a retrospective analysis of medical records in case of partial or complete refusal of previously recommended antihypertensive, medical records with further recommendations aimed to increase adherence to treatment were found in only 43.2% of cases.

Conclusion. There is a need to develop a regulation for the management of outpatients with newly diagnosed arterial hypertension and low adherence to treatment, as well as monitoring tools to ensure the patients follow the guidelines.

Key words. *Arterial hypertension, antihypertensive therapy, adherence to treatment.*

Conflict of interest: none declared.

Corrrespondence to: S.S. Simenyura. Trubetskaya 8/2, Moscow 119991, Russia. sonya @simenyura.com.

To cite: Simenyura SS, Legoshina AV, Sizova ZhM. Low adherence to treatment in out-patients with newly diagnosed arterial hypertension. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(1):50-55 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2022-1-50-55.

Факторы, уменьшающие нефротоксичность анти-VEGF противоопухолевых препаратов

Н.В. Чеботарева[1,2], К.С. Гречухина[1,3], Л.Г. Жукова[3], Т.Н. Краснова[1]

[1]ФГБОУ ВО "Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова", Москва,
[2]ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва,
[3]ГБУЗ "Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова" ДЗ Москвы.

Для корреспонденции: Н.В. Чеботарева. Клиника им. Е.М. Тареева. Москва 119435, Россолимо, 11/5. natasha_tcheb@mail.ru.

Для цитирования: Чеботарева Н.В., Гречухина К.С., Жукова Л.Г., Краснова Т.Н. Факторы, уменьшающие нефротоксичность анти-VEGF противоопухолевых препаратов. Клин фармакол тер 2022;31(1):56-61 [Chebotareva NV, Grechukhina KS, Zhukova LG, Krasnova TN. Factors decreasing nephrotoxicity of anti-VEGF antitumor drugs. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(1):56-61 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2022-1-56-61.

Одним из лимитирующих факторов длительной терапии анти-VEGF препаратами является нефротоксичность. Определение факторов, снижающих риск нефротоксичности, позволит проводить профилактику нежелательных явлений и избежать преждевременной отмены препаратов вследствие токсичности.

Цель. Оценить факторы, влияющие на риск нефротоксичности анти-VEGF препаратов.

Материал и методы. В исследование были включены 50 пациентов, получавших анти-VEGF препараты в составе противоопухолевой химиотерапии. Оценивали демографические показатели, индекс массы тела, АД, тип антиангиогенного препарата, сопроводительную терапию. До начала лечения и в течение 8 недель определяли уровень гемоглобина, тромбоцитов, шистоцитов, D-димера, ЛДГ, креатинина, суточную протеинурию и расчетную скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Для оценки факторов риска нефротоксичности проводили логистический регрессионный анализ.

Результаты. Снижение СКФ, рассчитанной по формуле CKD-EPI, менее 60 мл/мин/1,73 м^2 через 8 недель после начала лечения отмечено у 21 (42%) больных. Формулы Кокрофта-Голта и MDRD были менее информативными в оценке нефротоксичности. Факторами риска снижения СКФ через 8 недель были исходное снижение СКФ менее 80 мл/мин/1,73 м^2 и артериальная гипертония, а отмены анти-VEGF препарата вследствие нефротоксичности в отдаленном периоде – женский пол и прогрессирующее снижение СКФ. Напротив, благоприятными факторами оказались коррекция артериальной гипертонии с достижением целевых показателей и нормальный уровень D-димера в течение всего времени наблюдения.

Заключение. Для снижения риска нефротоксичности анти-VEGF препаратов необходима коррекция АД с достижением целевых показателей не более 130/80 мм рт ст. Контроль СКФ в процессе лечения целесообразно производить по формулам CKD-EPI или MDRD, особенно у пациентов с исходным снижением СКФ менее 80 мл/мин/1,73 м^2.

Ключевые слова. *Нефротоксичность, анти-VEGF терапия, противоопухолевая терапия, нежелательные явления.*

Таргетные противоопухолевые препараты препараты, в том числе анти-VEGF, обладают высокой противоопухолевой активностью и позволяют существенно улучшить выживаемость пациентов со злокачественными новообразованиями, однако их применение связано с развитием некоторых серьезных нежелательных явлений, в том числе нефротоксичности [1,2].

Роль эндотелиального фактора роста (VEGF) как проангиогенного фактора, ответственного за неоангиогенез, достаточно хорошо изучена в экспериментальных и клинических исследованиях [3]. Терапия анти-VEGF, приводящая к снижению уровня свободного VEGF или ингибированию его рецепторов, может вызывать нарушение трофики и функции гломерулярных эпителиальных клеток (подоцитов) и эндотелия капилляров, что клинически проявляется протеинурией, артериальной гипертонией и почечной дисфункцией [4-6]. Описаны случаи острого почечного повреждения при приеме анти-VEGF препаратов [7,8]. Кроме того, возможно постепенное, но необратимое снижение почечной функции вплоть до терминальной хронической болезни почек (ХБП) [9]. Признаки нефротоксичности могут варьироваться от бессимптомной протеинурии до выраженного снижения функции почек с тяжелой артериальной гипертонией, а их своевременное выявление и профилактика имеют важное значение для определения оптимальной тактики ведения. Оценка риска повреждения почек и выявление факторов, ослабляющих нефротоксичность анти-VEGF препаратов, позволяют улучшить результаты терапии и продлить сроки эффективного лечения [10].

Целью нашего исследования было оценить факторы, снижающие риск нефротоксичности анти-VEGF препаратов, у пациентов, получающих химиотерапию по

ТАБЛИЦА 1. Исходные клинико-демографические показатели у 50 больных

Показатели	Значение
Возраст, лет	46 (24–80)
Женщины, n (%)	28 (56)
Локализация злокачественной опухоли, n (%)	
Желудок	4 (8)
Ободочная кишка	14 (28)
Ректосигмоидное соединение	6 (12)
Прямая кишка	6 (12)
Молочная железа	10 (20)
Яичник	10 (20)
Индекс массы тела, кг/м^2	27,3 (16,4–40,3)
Курение, n (%):	9 (18)
Сопутствующие заболевания, n (%)	
Инсульт в анамнезе	1 (2)
Инфаркт миокарда в анамнезе	2 (4)
ИБС	14 (28)
Артериальная гипертония	15 (30)
Сахарный диабет	6 (12)
Режим химиотерапии, n (%)	
Монотерапия	17 (34)
Полихимиотерапия	33 (66)
5-фторурацил + иринотекан	14 (28)
иринотекан	7 (14)
капецитабин	7 (14)
паклитаксел	3 (6)
эрибулин	2 (4)
Антиангиогенный препарат, n (%)	
Афлиберцепт	10 (20)
Бевацизумаб	29 (58)
Рамуцирумаб	11 (22)
Антигипертензивные препараты, n (%)	15 (30)
Ингибиторы АПФ	5 (10)
БРА	7 (14)
Бета-адреноблокаторы	1 (2)
Диуретики	2 (4)
Анальгетики, n (%)	12 (24)
Парацетамол	3 (6)
Ибупрофен	2 (4)
Нимесулид	2 (4)
Трамадол	2 (4)
Фентанил	3 (6)
Антикоагулянты, n (%)	13 (26)
Низкомолекулярные гепарины	6 (12)
Ингибиторы Ха фактора	7 (14)

поводу метастатических опухолей различной локализации.

Материал и методы

В проспективное исследование включали пациентов, получавших терапию внутривенными антиангиогенными препаратами (афлиберцептом, бевацизумабом, рамуцирумабом) по поводу злокачественных новообразований различной локализации. Критерием исключения было исходное снижение СКФ, рассчитанной по формуле CKD-EPI, менее 60 мл/мин/1,73 м^2.

Регистрировали пол, возраст больных, индекс массы тела, наличие артериальной гипертонии до лечения, АД, антиангиогенный препарат, прием антикоагулянтов (низкомолекулярный гепарин, ингибиторы Ха фактора), нестероидных противовоспалительных и антигипертензивных средств на момент назначения анти-VEGF препаратов. Целевыми показателями артериального давления считали 130/80 мм рт. ст. и ниже. Среди лабораторных параметров оценивали содержание гемоглобина, количество тромбоцитов и шистоцитов, уровень D-димера, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) сыворотки крови, суточную альбуминурию и содержание креатинина сыворотки крови. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формулам CKD-EPI, MDRD и Кокрофта-Голта. Лабораторные показатели оценивали исходно и в конце 1, 2, 4 и 8-й недели лечения. Критерием нефротоксичности (первичная конечная точка) служило снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73м^2 через 8 недель. Кроме того, в течение 9 мес определяли частоту развития протеинурии более 1 г/сут и/или снижения СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м^2, а также частоту других осложнений терапии – тромбозов, кровотечений, неконтролируемой артериальной гипертонии, потребовавших отмены препарата.

Статистический анализ проводили с помощью программы Jamovi (версия 2.2.0). При анализе выборки в связи с ненормальным распределением показателей для статистической обработки использовали непараметрический критерий Фридмана и критерий Манна-Уитни. Для попарного анализа выборок применяли критерий Дарбина-Коновера. Для оценки факторов риска нефротоксичности выполнили логистический регрессионный анализ с включением следующих факторов – возраст, пол, индекс массы тела, наличие сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркт миокарда, стенокардия, нарушение мозгового кровообращения, артериальная гипертония), сахарного диабета, курения, прием нестероидных противовоспалительных препаратов и антикоагулянтов, тип антиангиогенного препарата, расчетная СКФ до лечения, а также достижение целевых показателей АД и нормального уровня D-димера и мочевой кислоты. Проведено сравнение чувствительности применения формул рассчета СКФ (CKD-EPI, MDRD и Кокрофта-Голта) для выявления нефротоксичности препаратов. Оценивали отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Статистически значимыми считали показатели с уровнем значимости $p<0,05$.

Результаты

В исследование были включены 50 пациентов со злокачественными опухолями, получавших терапию внутривенными антиангиогенными препаратами (табл. 1).

Артериальная гипертония (>130/80 мм рт. ст.) развилась у 26 (52%) из 50 пациентов. Медиана систолического АД во всей выборке пациентов составила 128 [120-137] мм рт. ст. до начала терапии и 143 [132-153] мм рт. ст. через 8 недель, при этом статистически значимое повышение АД отмечено уже через 4 недели от начала терапии ($p<0,001$) (рис. 1).

Снижение СКФ, рассчитанной по формуле CKD-EPI, менее 60 мл/мин/1,73 м^2 через 8 недель отмечено у 21 (42%) больных. Медиана СКФ составила 90 [76; 95] мл/мин/1,73 м^2 до начала лечения и 65 [57; 74] мл/мин/1,73 м^2 через 8 недель. При этом статистически значимое снижение $СКФ_{CKD-EPI}$ отмечено уже через 1 неделю от начала терапии ($p<0,001$) (рис. 2). Нефротоксичность достоверно не зависела от применения конкретного антиангиогенного препарата или их комбинаций с другими химиотерапевтическими схемами. При сопоставлении медианы СКФ через 8 недель в группах пациентов, получавших и не получавших антикоагулянтную терапию, статистически значимых отличий получено не было ($p=0,793$). Медиана СКФ через 8 недель также не отличалась между группами пациентов,

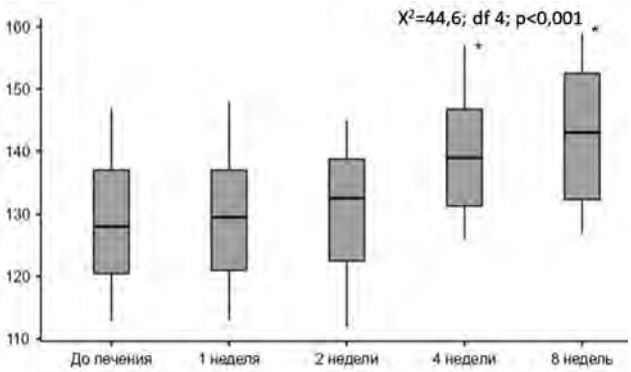


Рис. 1. Динамика систолического АД (мм рт. ст.) при лечении анти-VEGF препаратами. *p<0,001 по сравнению с исходным

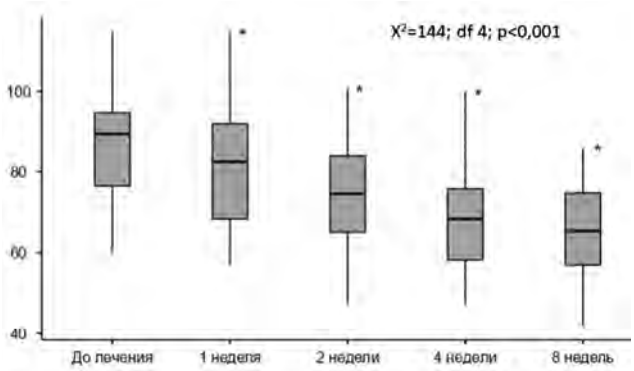


Рис. 2. Динамика СКФ$_{CKD-EPI}$ (мл/мин/1,73 м²) при лечении анти-VEGF препаратами. *p<0,001 по сравнению с исходным

получавших и не получавших терапию антигипертензивными препаратами (p=0,958).

Снижение СКФ, рассчитанной по формулам Кокрофта-Голта и MDRD, через 8 недель выявлено у 6 (12%) и 19 (38%) из 50 пациентов, соответственно. Следовательно, при использовании формулы Кокрофта-Голта развитие нефротоксичности через 8 недель было пропущено у 71% пациентов, MDRD – у 9%.

Во время лечения отмечено постепенное увеличение суточной альбуминурии, медиана которой составила исходно 15 [10; 31] мг/сут, через 2 недели – 41 [20; 35] мг/сут и через 8 недель – 50 [35; 100] мг/сут.

По данным логистического регрессионного анализа, факторами риска снижения СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² через 8 недель были исходное значение СКФ менее 80 мл/мин/1,73 м² и сохранение повышенного АД. В то же время достижение целевых значений АД и сохранение нормального уровня D-димера ассоциировались со стабильными значениями СКФ при лечении антиангиогенными препаратами (ОШ 0,13, 95% ДИ 0,05-0,37, p=0,0001, и ОШ 0,31, 95% ДИ 0,10-0,94, p=0,039, соответственно; рис. 3).

Анти-VEGF препараты были отменены у всех пациентов в течение 9 месяцев наблюдения, в том числе из-за нефротоксичности (нарастания протеинурии более 1 г/сут или снижения СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м²) у 14 (28%), неконтролируемой артериальной гипертонии – у 7 (14%), тромботических осложнений – у 5 (10%) и кровотечения – у 1 (2%). У 16 (32%) больных лечение было прекращено из-за неэффективности и прогрессирования заболевания, у 7 (14%) пациентов точная причина отмены препарата неизвестна. Факторами риска отмены препарата вследствие нефротоксичности были женский пол (ОШ 7,60, 95% ДИ 1,98-26,6, p=0,003) и снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² через 8 недель (ОШ 1,18, 95% ДИ 1,00-1,20, p=0,001).

Обсуждение

VEGF является одним из наиболее важных факторов роста, способствующих ангиогенезу и изменениям в опухолевом микроокружении. Антиангиогенная терапия нацелена на ингибирование пролиферации и выживания эндотелия сосудов (т.е. на торможение ангиогенеза). Поэтому антиангиогенные препараты с

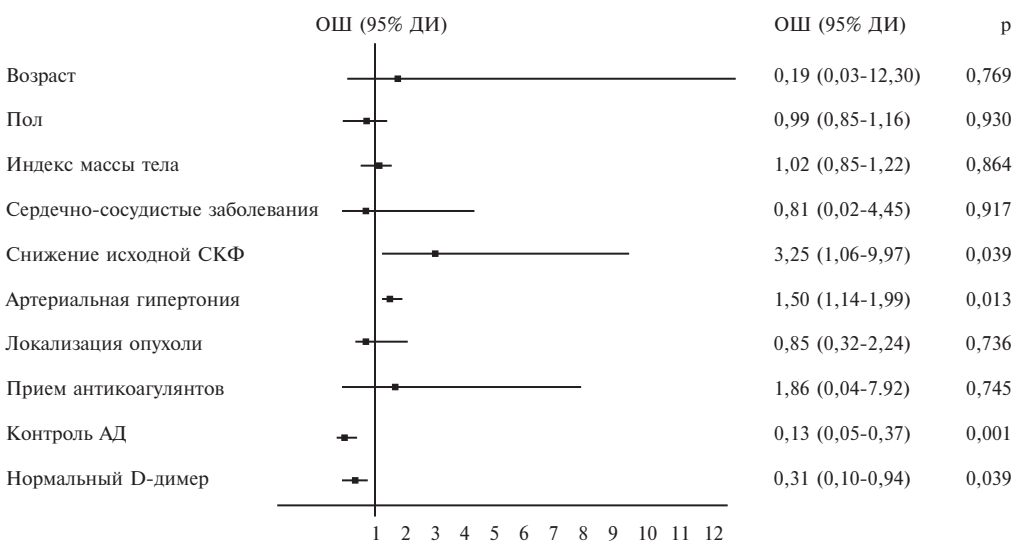


Рис. 3. Факторы риска нефротоксичности анти-VEGF-препаратов (логистическая регрессионная модель)

успехом применяют для лечения различных солидных опухолей, таких как метастатический колоректальный рак, немелкоклеточный рак легкого, глиобластома и др. [11-13]. Поскольку ангиогенез не инициирует, а поддерживает прогрессирование и метастазирование злокачественной опухоли, ингибиторы ангиогенеза по большей части сдерживают, но не устраняют опухоль полностью. В связи с этим требуется длительное лечение этими препаратами, лимитирующим фактором которого являются нежелательные эффекты, в том числе артериальная гипертония, нефротоксичность, тромбозы (в том числе артериальные) и тромбоэмболии [14].

В нашем исследовании артериальная гипертония часто (в 52% случаев) развивалась у больных, получающих анти-VEGF терапию, что согласуется с данными литературы о высокой частоте повышения АД при лечении этими препаратами (у 30–80% пациентов) [15,16]. По-видимому, контроль АД способствует лучшей почечной выживаемости и снижению частоты сердечно-сосудистых осложнений терапии. Мы установили, что сохранение повышенного АД в течение первых 8 недель сопровождается увеличением риска снижения СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2.

Накапливается все больше доказательств того, что пациенты со злокачественными новообразованиями, получающие антиангиогенную терапию, имеют повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [17]. Фактически, 25–66% смертельных исходов у онкологических больных при лечении антиангиогенными препаратами имеют сосудистую природу и связаны с тяжелой артериальной гипертонией, артериальными тромбоэмболиями, инфарктом миокарда и цереброваскулярными осложнениями [18,19].

Примечательно, что эпизоды повышения АД при приеме анти-VEGF-препаратов могут быть зафиксирована самим пациентом в домашних условиях даже чаще, чем при измерении АД на приеме у врача (55% против 24%) [20]. Мониторинг АД на дому, проводимый надлежащим образом, обладает большей чувствительностью в диагностике артериальной гипертонии на начальных этапах ее развития. Следует рекомендовать пациентам, получающим анти-VEGF препараты, вести контроль АД в домашних условиях (например, заполняя дневник) и предоставлять эти данные врачу.

Выбор антигипертензивных препаратов должен производиться с учетом сопутствующей терапии и метаболизма антиангиогенных препаратов. Некоторые из них подвергаются метаболизму в печени через систему цитохрома P450, особенно CYP3A4. Поскольку блокаторы кальциевых каналов (верапамил и дилтиазем) конкурентно подавляют систему CYP3A4, это приводит к повышению концентрации препарата в плазме крови, в связи с чем лучше избегать одновременного назначения этих препаратов с анти-VEGF. Также было показано, что нифедипин индуцирует продукцию VEGF, поэтому для коррекции АД предпочтителен прием фелодипина или амлодипина [21].

Некоторые исследователи рекомендуют использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), учитывая их нефропротективное действие. Использование агентов, повышающих NO, также патогенетически обосновано для лечения артериальной гипертонии, ассоциированной с анти-VEGF терапией, поскольку одним из механизмов повышения АД является снижение NO с последующей вазоконстрикцией и повышением системного сосудистого сопротивления. Dire и соавт. сообщили о хорошем ответе на нитраты длительного действия у этой группы больных [22]. Хотя не стоит забывать о том, что использование нитратов для контроля артериальной гипертонии может опосредованно (через повышение уровня NO) приводить к прогрессированию опухолевого процесса.

При лечении артериальной гипертонии, развивающейся при применении ингибиторов ангиогенеза, возможно применение небиволола, снижающего общее периферическое сосудистое сопротивление [23]. Oliver и соавт. сообщили об эффективности ингибитора фосфодиэстеразы 5 типа (силденафила) [24]. Наконец, для достижения целевого АД могут потребоваться другие антигипертензивные агенты, такие как диуретики, α-адреноблокаторы, препараты центрального действия и прямые вазодилататоры [25].

Для своевременного выявления нефротоксичности анти-VEGF препаратов необходим тщательный мониторинг СКФ. По данным настоящего исследования, для динамической оценки и более точного определения СКФ следует использовать формулы CKD-EPI или MDRD, учитывая их высокую чувствительность и специфичность. У больных, получающих анти-VEGF препараты, формула Кокрофта-Голта значительно завышала значения СКФ, при этом снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 было пропущено у 71% пациентов на 8-й неделе лечения. С помощью формулы CKD-EPI небольшое снижение СКФ выявляли, начиная уже с 1-й недели лечения.

Сходные результаты об информативности применения различных формул были получены в исследовании у 24516 пациентов с диабетической нефропатией. В этом исследовании формула Кокрофта-Голта завышала, тогда как формулы MDRD и CKD-EPI несколько занижали истинные значения СКФ. При хронической болезни почек 3-5 стадий у пациентов моложе 40 лет высокая точность в оценке СКФ была получена для формулы CKD-EPI, а у пациентов старше 60 лет наиболее точно СКФ оценивала формула MDRD [26].

Лечение анти-VEGF препаратами сопровождается повышенным риском тромботических осложнений, в том числе артериальных, включая инсульт, транзиторную ишемическую атаку, инфаркт миокарда и стенокардию, особенно у пациентов старше 65 лет или с тромбоэмболическими событиями в анамнезе. В исследуемой группе пациентов частота тромботических осложнений анти-VEGF терапии в течение 9 мес превышала частоту кровотечений. Механизмы тромбообра-

зования связаны со способностью анти-VEGF снижать регенераторные свойства эндотелиальных клеток и вызывать дефекты, которые открывают прокоагулянтные фосфолипиды на плазматической мембране, что, в свою очередь, приводит к тромбозу [27]. Снижение содержания NO и простагландина I_2 может способствовать тромбоэмболическим событиям, так как VEGF увеличивает выработку NO и простациклина, препятствует прокоагулянтным изменениям, а также подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов [28].

Мы наблюдали прогрессирование ухудшения функции почек при стойком повышении уровня D-димера, что, по-видимому, связано с тромбозами микроциркуляторного русла почек, учитывая отсутствие признаков тромбоза другой локализации. Сохранение нормального уровня D-димера в течение всего времени наблюдения отмечалось у пациентов со стабильной нормальной функцией почек. Наши данные согласуются с результатами исследования M. Mischi и соавт., которые показали, что повышение уровня D-димера на фоне лечения бевацизумабом позволяет предсказать развитие тромботических осложнений в течение последующих 4 недель [29].

При анализе 5 клинических исследований бевацизумаба при злокачественных новообразованиях различной локализации общая частота тромбоэмболических осложнений составила 4% у пациентов, получавших бевацизумаб в сочетании с другими химиопрепаратами, и 2% у пациентов, получавших только химиотерапию без включения бевацизумаба. Смертность, связанная с тромбоэмболическими событиями, составила около 0,4-0,8% [30]. В настоящее время рутинная тромбопрофилактика всем амбулаторным пациентам, получающим антиангиогенные препараты, не рекомендуется, однако она может быть оправдана у пациентов группы высокого риска (по шкале Khorana) [31].

Появление протеинурии при лечении анти-VEGF препаратами связывают с нарушением экспрессии нефрина – трансмембранного подоцитарного белка, который составляет основу щелевой диафрагмы и регулируется VEGF. При применении анти-VEGF препаратов происходит отщепление молекул нефрина от подоцита и разрушение щелевой диафрагмы и гломерулярного фильтра [32,33]. Протеинурия занимает второе место среди побочных эффектов анти-VEGF препаратов, однако протеинурия более 3,5 г в сутки и нефротический синдром встречаются редко, в среднем у 6,5% пациентов [34,35]. У обследованных нами пациентов наблюдалось постепенное увеличение медианы суточной альбуминурии, однако через 8 недель не было выявлено ни одного случая высокой протеинурии или нефротического синдрома. Нефротоксичность с развитием протеинурии более 1 г/сут и/или снижением СКФ менее 30 мл/мин/1,73 $м^2$ отмечалась в более поздние сроки (от 6 до 9 мес терапии). Отмена препарата вследствие тяжелой нефротоксичности потребовалось у 28% пациентов к 9 месяцу лечения. Независимыми факторами риска развития тяжелой нефротоксичности лечения были женский пол и прогрессирующее снижение СКФ в течение первых 8 недель.

Заключение

Таким образом, для снижения риска нефротоксичности анти-VEGF препаратов необходим строгий контроль АД с достижением целевых показателей 130/80 мм рт ст. и менее. В процессе лечения необходим контроль расчетной СКФ, предпочтительно с использованием формул CKD-EPI или MDRD, для своевременного выявления почечной дисфункции. У больных группы риска следует включать в план обследования определение D-димера, что позволит принять решение о назначении антикоагулянтной терапии.

Конфликт интересов: нет. Исследование проводилось в рамках научно-исследовательской работы, финансируемой ГБУЗ “МКНЦ им. А.С. Логинова” ДЗМ.

1. Capasso A, Benigni A, Capitanio U, et al. International conference on onconephrology participants. Summary of the international conference on onconephrology: An emerging field in medicine. Kidney Int 2019;96:555–67.
2. Abbas A, Mirza M, Ganti A, et al. Renal toxicities of targeted therapy. Targ Oncol 2015;10:487–99.
3. Kitamoto Y, Tokunaga H, Miyamoto K, et al. VEGF is an essential molecule for glomerular structuring. Nephrol Dial Transplant 2002;17(Suppl 9):25–7.
4. Toriu A. Renal-limited thrombotic microangiopathy due to bevacizumab therapy for metastatic colorectal cancer: A case report. Case Rep Oncol 2019;12:391–400.
5. Hayman S, Leung N, Grande J, et al. VEGF inhibition, hypertension, and renal toxicity. Curr Oncol Rep 2012;14(4):285-94.
6. Izzedine H, Escudier B, Lhomme C, et al. Kidney diseases associated with anti-vascular endothelial growth factor (VEGF): an 8-year observational study at a single center. Medicine (Baltimore) 2014;93(24):333-9.
7. Hanna R, Tran N, Patel S, et al. Thrombotic microangiopathy and acute kidney injury induced after intravitreal injection of vascular endothelial growth factor inhibitors. VEGF blockade related TMA after intravitreal use. Front Med 2019;7:579-603.
8. Piscitani L, Sirolli V, Di Liberato L, et al. Nephrotoxicity associated with novel anticancer agents (aflibercept, dasatinib, nivolumab): case series and nephrological considerations. Int J Mol Sci 2020;21(14):4878.
9. Morales E, Moliz C, Gutierrez E. Renal damage associated to intravitreal administration of ranibizumab. Nefrologia 2017;37:653–5.
10. Rhian M, Sandra M, Joerg H. Vascular toxicities with VEGF inhibitor therapies–focus on hypertension and arterial thrombotic events. J Amer Soc Hypert 2018; 12(6):409-25.
11. Jain R, Duda D, Clark J, et al. Lessons from phase III clinical trials on anti-VEGF therapy for cancer. Nat Clin Pract Oncol 2006;3:24–40.
12. Arrillaga-Romany I, Norden A. Antiangiogenic therapies for glioblastoma. CNS Oncol 2014;3:349–358.
13. Manzo A, Montanino A, Carillio G, et al. Angiogenesis inhibitors in NSCLC. Int J Mol Sci 2017;18.
14. Rodriguez-Vida A, Hutson T, Bellmunt J, et al. New treatment options for metastatic renal cell carcinoma. ESMO Open 2017;2:e000185.
15. Small H, Montezano A, Rios F, et al. Hypertension due to antiangiogenic cancer therapy with vascular endothelial growth factor inhibitors: understanding and managing a new syndrome. Can J Cardiol 2014;30:534–43.
16. Robinson E, Khankin E, Karumanchi S, et al. Hypertension induced by vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibition: mechanisms and potential use as a biomarker. Semin Nephrol 2010;30:591–601.
17. Oppelt P, Betbadal A, Nayak L. Approach to chemotherapy-associated thrombosis. Vasc Med 2015;20:153–61.
18. Cooney M, Tserng K, Makar V, et al. A phase IB clinical and pharmacokinetic study of the angiogenesis inhibitor SU5416 and paclitaxel in recurrent or metastatic carcinoma of the head and neck. Cancer Chemother Pharmacol 2005;55:295–300.
19. Zangari M, Fink L, Elice F, et al. Thrombotic events in patients with cancer receiving antiangiogenesis agents. J Clin Oncol 2009;27:4865–73.
20. Mir O, Coriat R, Cabanes L, et al. An observational study of bevacizumab-induced hypertension as a clinical biomarker of antitumor activity. Oncologist 2011;16:1325–32.
21. Miura S, Fujino M, Matsuo Y, et al. Nifedipine-induced vascular endothelial growth factor secretion from coronary smooth muscle cells promotes endothelial tube formation via the kinase insert domain-containing receptor/fetal liver kinase-1/NO pathway. Hypertens Res 2005;28:147–53.
22. Dire L, Maes H, Sweldens C. Treatment of arterial hypertension (AHT) associated with angiogenesis inhibitors. Ann Oncol 2007;18:1121–2.
23. Izzedine H, Ederhy S, Goldwasser F, et al. Management of hypertension in angiogenesis inhibitor-treated patients. Ann Oncol 2009;20:807–15.
24. Oliver J, Melville V, Webb D. Effect of regular phosphodiesterase type 5 inhibition

in hypertension. Hypertension 2006;48:622–7.
25. Chobanian A, Bakris G, Black H, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension 2003;42:1206–1252.
26. Schwandt A, Denkinger M, Fasching P, et al. Comparison of MDRD, CKD-EPI, and Cockcroft-Gault equation in relation to measured glomerular filtration rate among a large cohort with diabetes. J Diabetes Complications 2017;31(9):1376-83.
27. Kilickap S, Abali H, Celik I. Bevacizumab, bleeding, thrombosis, and warfarin. J Clin Oncol 2003;21:3542.
28. Zachary I. Signaling mechanisms mediating vascular protective actions of vascular endothelial growth factor. Am J Physiol Cell Physiol 2001;280:1375–86.
29. Mischi M, Czabanka M, Dengleri J, et al. D-dimer elevation and paresis predict thromboembolic events during bevacizumab therapy for recurrent malignant glioma. NTI Cancer Res 2013;33:2093-8.
30. Skillings J, Johnson D, Miller K, et al. Arterial thromboembolic events (ATEs) in a pooled analysis of 5 randomized, controlled trials (RCTs) of bevacizumab (BV) with chemotherapy. J Clin Oncol 2005;23:3019
31. Key N, Khorana A, Kuderer N, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. J Clin Oncol 2020;38:496–520.
32. Hauser PV, Collino F, Bussolati B, Camussi G. Nephrin and endothelial injury. Curr Opin Nephrol Hypert 2009;18(1):3–8.
33. Patrakka J, Tryggvason K. Nephrin - a unique structural and signaling protein of the kidney filter. Trends Mol Med 2007;9(13):396–403.
34. Azad N, Posadas E, Kwitkowski V, et al. Combination targeted therapy with sorafenib and bevacizumab results in enhanced toxicity and antitumor activity. J Clin Oncol 2008;26:3709–14.
35. Feldman D, Baum M, Ginsberg M, et al. Phase I trial of bevacizumab plus escalated doses ofsunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2009;27:1432–9.

Factors decreasing nephrotoxicity of anti-VEGF antitumor drugs

N.V. Chebotareva[1,2], K.S. Grechukhina[1,3], L.G. Zhukova[3], T.N. Krasnova[1,2]

[1]Lomonosov Moscow State University, Moscow, [2]Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, [3]Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia.

Anti-VEGF drugs that are widely used for treatment of malignancies can cause nephrotoxicity. Decreasing the risk of renal damage may allow prolonged use of antiangiogenic agents.

Aim. To assess the risk factors for nephrotoxicity of anti-VEGF drugs.

Material and methods. In a prospective study, we enrolled 50 patients who were treated with anti-VEGF drugs in different regimens of chemotherapy. We assessed demographic factors, body mass index, blood pressure, antiangiogenic drug, and concomitant therapy. At baseline and at 8 week, we measured the levels of hemoglobin, D-dimer, serum lactate dehydrogenase (LDH), daily albuminuria, serum creatinine and glomerular filtration rate estimated using CKD-EPI formula ($eGFR_{CKD-EPI}$). Logistic regression analysis was performed to assess risk factors for nephrotoxicity.

Results. At 8 week, decrease in $eGFR_{CKD-EPI}$ <60 ml/min/1.73 m^2 was found in 21 (42%) of patients. CKD-EPI formula was more sensitive for assessment of nephrotoxicity compared to Cockcroft-Gault and MDRD formulas. Risk factors for early nephrotoxicity of antiangiogenic drugs were an initial decrease in GFR less than 80 ml/min/1,73 m^2 and arterial hypertension. In the longer term, risk factors for treatment discontinuation due to nephrotoxicity were female gender and a progressive decrease in GFR. Achievement of target blood pressure and normal D-dimer levels during 8 weeks therapy were associated with a lower risk of nephrotoxicity.

Conclusion. Achievement of target blood pressure (<130/80 mm Hg) is required to reduce the risk of nephrotoxicity of anti-VEGF drugs. CKD-EPI or MDRD formulas should be used for monitoring of renal function during treatment, partcularly in patients with initial decrease of GFR less than 80 ml/min/1,73 m^2.

Key words. *Nephrotoxicity, anti-VEGF therapy, antitumor therapy, adverse events.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: N.V. Chebotareva. Tareev Clinic of Inernal Diseases. Rossolimo, 11/5, Moscow 119435, Russia. natasha_tcheb@mail.ru.

To cite: Chebotareva NV, Grechukhina KS, Zhukova LG, Krasnova TN. Factors decreasing nephrotoxicity of anti-VEGF antitumor drugs. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(1):56-61 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2022-1-56-61.

Влияние хирургической коррекции массы тела на альбуминурию и нефринурию у больных с морбидным ожирением

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

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

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

Для корреспонденции: Гуссаова С.С., Бобкова И.Н., Яшков Ю.И. и др. Влияние хирургической коррекции массы тела на альбуминурию и нефринурию у больных с морбидным ожирением. Клин фармакол тер 2022;31(1):62-68 [Gussaova SS, Bobkova IN, Yashkov Yul, et al. The effect of surgical weight correction on albuminuria and nephrinuria in patients with morbid obesity. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(1):62-68 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2022-1-62-68.

Цель. Изучить альбуминурию и нефринурию у пациентов с морбидным ожирением (ОЖ) и оценить влияние на эти показатели бариатрических операций (БО).

Материал и методы. Обследовано 99 пациентов с ОЖ, в том числе II степени у 23, III степени у 48 и со сверхожирением (индекс массы тела [ИМТ] ⩾50 кг/м^2) у 28. До и после БО измеряли основные антропометрические показатели (масса тела, ИМТ, окружность талии — ОТ), показатели углеводного и жирового обмена, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), содержание альбумина и нефрина (у 33) в моче.

Результаты. В целом БО привели к значительному снижению массы тела (в среднем на 50,3 кг) и улучшению показателей углеводного и жирового обмена. В среднем в течение 16,7 месяца после БО медиана СКФ достоверно увеличилась ($p<0,001$), главным образом, у пациентов с исходной СКФ<90 мл/мин/1,73 м^2, а медиана отношения альбумин/креатинин в моче (ACR) достоверно снизилась ($p=0,005$). Снижение ACR наблюдалось только у пациентов с СКФ⩾90 мл/мин/1,73 м^2, включая пациентов с гиперфильтрацией, у которых исходная альбуминурия была выше, чем у пациентов с СКФ <90 мл/мин/1,73 м^2. Исходное содержание нефрина в моче у больных ОЖ с альбуминурией и без нее было достоверно выше, чем в контроле, и прямо коррелировало с исходными массой тела ($R=0,462$, $p<0,01$), избытком массы тела ($R=0,648$, $p<0,01$), ИМТ ($R=0,755$, $p<0,05$), ОТ ($R=0,383$, $p<0,05$) и уровнем С-пептида ($R=0,534$, $p<0,05$). В целом по группе после БО отмечена тенденция к снижению нефринурии, значимо она снизилась у пациентов с ОЖ и сопутствующим сахарным диабетом. Снижение нефринурии прямо коррелировало с потерей массы тела ($R=0,518$, $p<0,01$), уменьшением уровня в крови холестерина ($R=0,886$, $p<0,05$) и глюкозы ($R=0,890$, $p<0,05$). После БО альбуминурия достоверно снизилась у пациентов с исходной нефринурией ниже медианы (<14,89 нг/мл), у которых реже встречались тяжелое ОЖ в сочетании с нарушением углеводного обмена, высокой артериальной гипертонией и хронической болезнью почек 2-3 стадии, и достоверно не изменилась у пациентов с нефринурией выше указанного значения.

Заключение. Определение уровня нефрина в моче может рассматриваться как перспективный метод ранней (до повышения альбуминурии) диагностики функциональных и структурных нарушений в почке при морбидном ОЖ, как инструмент мониторирования течения, прогнозирования ответа на лечение.

Ключевые слова. *Морбидное ожирение, хроническая болезнь почек, сахарный диабет, бариатрические операции, СКФ, альбуминурия, нефринурия.*

Ожирение (ОЖ) в настоящее время признано фактором риска развития хронической болезни почек (ХБП) [1]. Клиническим признаком ассоциированного с ОЖ поражения почек, даже при отсутствии сопутствующего сахарного диабета или артериальной гипертонии, является протеинурия, обычно не достигающая нефротического уровня. Биопсия почки таким пациентам обычно не проводится, а при ее выполнении чаще всего обнаруживают гломеруломегалию и фокальный сегментарный гломерулосклероз. При этом наличие протеинурии, как правило, отражает уже далеко зашедший процесс [2].

В клинической практике для диагностики ранних стадий поражения почек у лиц с факторами риска ХБП, в том числе ОЖ, рекомендуется определение альбуминурии [3,4]. В то же время в ряде исследований, в первую очередь при сахарным диабете, убедительно показано, что этот показатель не позволяет выявить начальные структурные и функциональные нарушения, которые раз-

виваются в почках задолго до повышения экскреции альбумина с мочой [5]. Это стало причиной поиска более информативных маркеров для ранней диагностики и мониторирования течения ХБП.

В последние десятилетия в качестве таких маркеров при нефропатиях разной этиологии активно изучаются структурные белки подоцитов – ключевых компонентов гломерулярного барьера, определяющих его проницаемость [6-8]. У пациентов с морбидным ОЖ экскреция нефрина с мочой ранее не изучалась, поэтому характер изменений нефринурии у данной категории больных, в том числе после эффективного снижения массы тела, требует уточнения.

В качестве действенного метода борьбы с морбидным ОЖ сегодня рассматриваются бариатрические операции (БО), выполняемые на органах желудочно-кишечного тракта не только с целью эффективного снижения массы тела, но и улучшения течения связанных с ОЖ заболеваний, в том числе поражения почек [9]. В ряде публикаций сообщалось об улучшении течения ХБП у пациентов с ОЖ после БО, в частности об уменьшении альбуминурии, наблюдающемся одновременно с нормализацией метаболических показателей и устранением нарушений внутриклубочковой гемодинамики [10-13].

Целью исследования было изучение альбуминурии и нефринурии у пациентов с морбидным ОЖ и влияния на эти показатели снижения массы тела в ближайшие сроки после БО.

Материал и методы

В исследование включали пациентов с ОЖ, проходивших лечение в Центре эндохирургии и литотрипсии и Институте пластической хирургии и косметологии. БО выполнялись пациентам по следующим показаниям: ИМТ >40 кг/м^2 вне зависимости от наличия сопутствующих заболеваний или ИМТ 35–40 кг/м^2 при наличии сопутствующих ОЖ заболеваний [14]. Из исследования исключали пациентов с острым и хроническим гломерулонефритом, системными аутоиммунными заболеваниями с поражением почек, амилоидозом, поликистозной болезнью почек, опухолями, сердечной недостаточностью III-IV функционального класса и беременных женщин.

Для определения степени ОЖ использовали ИМТ, а для оценки типа распределения подкожно-жировой клетчатки – окружность талии (ОТ) [16]. Избыток массы тела определяли как разницу между фактической и идеальной массой тела. Наличие ХБП и его стадию диагностировали согласно рекомендациям KDIGO 2012 г. [15]. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле CKD-EPI. Содержание альбумина в порции утренней мочи до и после БО определяли иммунотурбодиметрическим методом с использованием коммерческого набора (BioSystems S.A., Испания). Рассчитывали отношение концентрации альбумина к креатинину мочи (ACR, мг/ммоль). За норму принимали значения ACR менее 1 мг/ммоль. Согласно градациям KDIGO 2012 г., выделяли повышенную (1-2,9 мг/ммоль; A1), высокую (3-29,9 мг/ммоль; A) и очень высокую (⩾30 мг/ммоль; A3) альбуминурию.

До и после БО выполняли клинические анализы крови и мочи, определяли содержание глюкозы, гликированного гемоглобина, общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой (ЛВП) и низкой плотности (ЛНП), креатинина, инсулина и С-пептида в сыворотке. Содержание нефрина в порции утренней мочи измеряли с помощью иммуноферментного анализа (Cloud-Clone Corp., США).

Эффективность хирургического лечения определяли на основании степени потери избыточной массы тела (%EWL) по формуле: послеоперационная потеря массы тела/исходная масса тела × 100%.

Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 2 (IBM Corporation, США). Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения проведен с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Так как большинство величин не соответствовали закону нормального распределения, при описании количественных данных использовали медиану и интерквартильный размах – Me [25;75%]. Качественные показатели представлены в виде абсолютного числа наблюдений и доли (в %) от количества обследованных в соответствующей группе или от общего числа обследованных. Для выявления взаимосвязи между количественными переменными использовали непараметрический тест ранговой корреляции Спирмена. При сравнении групп пациентов использовали критерии Манна-Уитни (для двух групп) и Краскала-Уоллиса (для трех и более групп). Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принимали равным 5% (p=0,05).

Результаты

Исходная характеристика больных. В исследование включены 99 пациентов (38 мужчин, 61 женщина) в возрасте от 18 до 68 лет (медиана 44,4 лет) с абдоминальным типом ОЖ (ОТ – 135 [120; 143] см). ОЖ II степени диагностировано у 23 (23,2%) пациентов, III степени – у 48 (48,5%), сверхожирение (ИМТ>50 кг/м^2) – у 28 (28,3%). Артериальная гипертония наблюдалась у 69 (69,7%) пациентов, нарушение углеводного обмена – у 45 (45,5%), в том числе сахарный диабет 2 типа – у 18 (18,3%) и нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) – у 27 (27,2%). У 75 (75,8%) пациентов диагностирована ХБП, в том числе ХБП С1 – у 51 (51,5%), ХБП С2 – у 21 (21,2%), ХБП С3 – у 3 (3,1%). Альбуминурия выявлена у 75 (75,8%) пациентов, в том числе А1 – у 49 (49,5%), А2 – у 23 (23,2%) и А3 – у 3 (3,1%). Контрольную группу составили 11 здоровых добровольцев с нормальной массой тела (ИМТ 21,1 кг/м^2 [20,1; 25,4]), в том числе 5 мужчин и 6 женщин в возрасте от 26 до 59 лет (медиана 31 год).

Результаты оперативного лечения ОЖ. Пациентам были выполнены следующие виды операций: 36 (36,4%) – продольная резекция желудка, 40 (40,4%) – минигастрошунтирование и 23 (23,2%) – билиопанкреатическое шунтирование в модификациях Scopinaro и SADI-S. Летальных исходов в раннем послеоперационном периоде (первые 30 суток) не было. В течение от 7 до 38 мес (в среднем – 16,7 мес) после БО медиана массы тела снизилась со 137 до 81 кг, ИМТ – с 44,6 до 28,4 кг/м^2 и ОТ – со 135 до 98 см. Наибольшая потеря массы тела наблюдалась у больных со сверхожирением (табл. 1). По принятой в бариатрической хирургии шкале R. Reinhold [9] у 53,5% пациентов зарегистрированы отличные результаты операции (%EWL⩾75), а у

ТАБЛИЦА 1. Динамика антропометрических параметров в подгруппах пациентов с ожирением после бариатрического лечения (n=99)

Показатели	Ожирение II, n=23	Ожирение III, n=48	Сверхожирение, n=28
Масса тела, кг			
исходно	110,0±17,1	132,9±17,2	165,7±34,2
после БО	77,4±13,3***	86,0±18,7***	93,6±25,8***
ИМТ, кг/м^2			
исходно	37,9±1,5	45,1±2,7	55,9±7,4
после БО	26,7±1,7***	29,0±4,3***	31,5±4,9***
ОТ, см			
исходно	116,3±12,6	132,6±11,8	147,6±20,2
после БО	91,6±7,4**	98,3±9,3***	102,3±16,1***
Потеря МТ, кг	32,6±6,5	46,9±11,5	72,1±22,5
EWL, %	88,9±14,7	80,5±20,6	79,1±15,9
Наблюдение, мес	15,0±5,9	16,9±5,5	16,4±5,4

Примечание: **p<0,01, ***p<0,001 по сравнению с исходными

ТАБЛИЦА 2. Динамика лабораторных показателей у пациентов с ожирением на фоне снижения массы тела (n=99)

Показатели	Исходно	После БО	p
Глюкоза, ммоль/л	7,2 [6,6;9,7]	5,0 [4,6;5,5]	<0,001
HbA_{1C}, %	6,7 [6,2;7,5]	4,7 [4,2;5,3]	0,002
ОХС, ммоль/л	4,7 [4,0;5,6]	3,9 [3,2;4,4]	<0,001
ЛНП, ммоль/л	2,42 [1,85;2,65]	2,12 [1,67;2,50]	<0,001
ЛВП, ммоль/л	0,91 [0,67;1,18]	1,22 [1,08;1,43]	0,02
ТГ, ммоль/л	2,43 [1,71;5,08]	0,83 [0,66;1,41]	<0,001
Креатинин, мкмоль/л	70,6 [58,7;89,8]	60,2 [56,2;81,8]	<0,001
СКФ, мл/мин/1,73 м^2	101,1 [88,9;115,9]	109,6 [91,0;119,1]	<0,001
ACR, мг/ммоль	4,49 [2,37;10,50]	1,93 [1,66;3,36]	0,005

Примечание: ОХС - общий холестерин сыворотки, ТГ - триглицериды

34,3% – хорошие (50⩽%EWL<75). Средний %EWL составил 80,3%. Наибольшим значение %EWL было у больных с ОЖ II степени (табл. 1), что, вероятно, связано с относительно меньшим исходным избытком массы тела и наиболее часто выполнявшимся в этой группе видом операции – продольной резекцией желудка, максимальный эффект от которой фиксируется к 1-му году наблюдения. У больных со сверхожирением, которым проводились более сложные операции (минигастрошунтирование и билиопанкреатическое шунтирование), максимальное снижение массы тела ожидается после 2 лет от момента операции.

У 40 (78,4%) из 51 пациента с артериальной гипертонией после БО были отменены антигипертензивные препараты в связи с нормализацией АД после снижения массы тела. Кроме того, у 24 (96,0%) из 25 пациентов с нарушением углеводного обмена (сахарный диабет 2 типа у 17 и нарушенная толерантность к глюкозе у 7) были отменены сахароснижающие препараты, которые они принимали до БО. Ремиссия сахарного диабета не была достигнута только у 1 пациентки из-за развившейся через 5 месяцев после билиопанкреатического шунтирования белково-энергетической недостаточности. Динамика метаболических показателей у пациентов с ОЖ после хирургической коррекции массы тела приведена в табл. 2.

Изменения альбуминурии, нефринурии и функции почек после БО. После оперативного лечения ОЖ выявлено достоверное увеличение медианы СКФ (p<0,001) (табл. 2), главным образом, у пациентов с исходной СКФ<90 мл/мин/1,73 м^2 (с 75,8 [68,6; 81,8] до 93,4 [77,5; 101,9] мл/мин/1,73 м^2; p=0,002). В трех случаях повышение СКФ достигало уровня гиперфильтрации (>120 мл/мин/1,73м^2). У 9 пациентов с абсолютной гиперфильтрацией (до 187,3 мл/мин/1,73 м^2) полной нормализации СКФ в ближайшие сроки наблюдения после БО не отмечено (медиана СКФ снизилась со 139,1 до 121,5 мл/мин/1,73 м^2, p=0,2). По-видимому, для нормализации гемодинамических нарушений в почке, ассоциированных с ОЖ, требуется бóльший период времени, что вполне объяснимо, поскольку при сложных операциях максимальное снижение массы тела ожидается после 2 лет.

Медиана СКФ достоверно увеличилась у пациентов без нарушений углеводного обмена (с 91,9 [76,7; 107,9] до 105,9 [96,9; 116,7] мл/мин/1,73 м^2, p=0,001), но существенно не изменилась у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и нарушенной толерантностью к глюкозе (с 107,1 [84,3; 108,3] до 104,9 [96,7; 112,1] мл/мин/1,73 м^2, p=0,3), что, по-видимому, обусловлено большей частотой выявления сверхожирения и гиперфильтрации, более длительными сроками нормализации гемодинамических нарушений и более выраженными структурными нарушениями у данной категории больных.

Среди 33 пациентов, у которых альбуминурию оценивали после уменьшения массы тела, достоверное снижение ACR было отмечено только у 27 пациентов с ОЖ и ХБП (с 1,99 [1,67; 5,38] до 1,37 [0,9; 1,95] мг/ммоль, p<0,001). У пациентов без ХБП медианы ACR до и после БО не различались. Исходно медиана ACR у пациентов с СКФ⩾90 мл/мин/1,73 м^2, включая пациентов с гиперфильтрацией, была выше, чем у пациентов с СКФ<90 мл/мин/1,73 м^2 (p<0,05). В первой группе отмечалось достоверное снижение медианы ACR после БО (с 2,24 [1,26; 4,88] до 1,3 [0,89; 1,94] мг/ммоль, p=0,008), а во второй группе этот показатель существенно не изменился (с 1,57 [0,99; 1,99] до 1,37 [0,92; 1,99] мг/моль, p=0,46). Кроме того, медиана ACR у 45 пациентов с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа и нарушенной толерантностью к глюкозе была выше, чем у 54 пациентов без нарушения углеводного обмена (2,97 [1,71; 5,51] мг/моль и 1,28 [0,92; 1,86] мг/ммоль, соответственно, p<0,01). После БО у пациентов с ОЖ и нарушениями углеводного обмена, в отличие от пациентов без таких нарушений, наблюдалось достоверное снижение ACR (с 2,97 [1,71; 5,51] до 1,92 [0,97; 2,43] мг/ммоль, p=0,01, и с 1,28 [0,92; 1,86] до 1,28 [0,89; 1,39] мг/ммоль, p=0,16 соответственно).

В целом, характеризуя течение ХБП в группе больных ОЖ, можно отметить, что в среднем через 16,7 мес после БО наблюдалось улучшение функционального состояния почек и снижение альбуминурии. В частности, у всех пациентов, которые до оперативного вмешательства имели ХБП 2 и 3 стадии, после БО отмечался переход в ХБП 1 стадии (рис. 1). После бариатрического лечения в 1,6 раз увеличилась доля пациентов, у

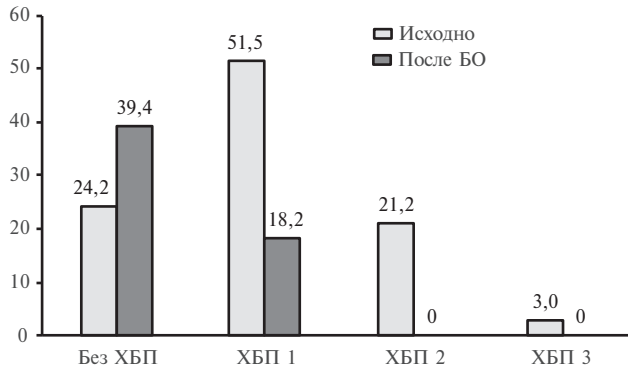


Рис. 1. Доля больных (%) с различными стадиями ХБП до и после БО

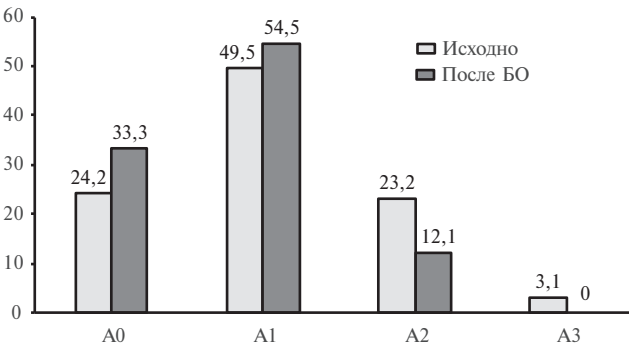


Рис. 2. Доля больных (%) с альбуминурией различной степени до и после БО

которых отсутствовали признаки ХБП (сохранная функция почек, нормальная альбуминурия) (рис. 1). После снижения массы тела у двух пациентов с ОЖ и исходной протеинурией белок в общем анализе моче не определялся, а альбуминурия А3 уменьшилась до степени А2 (3,09 мг/ммоль) и А1 (1,92 мг/ммоль) (рис. 2).

Исходное содержание нефрина в моче у больных ОЖ было достоверно выше, чем в контрольной группе (14,89 [11,89; 16,00] и 0,21 [0,18; 0,28] нг/мл, соответственно, p<0,001), причем нефринурия была повышена как у пациентов, не имеющих традиционных маркеров ХБП, так и у больных с ОЖ и ХБП (рис. 3). У пациентов с ОЖ и альбуминурией А1 и А2 экскреция нефрина с мочой была одинаково высокой (15,00 [13,50; 16,00] и 14,50 [11,90; 15,40] нг/мл, соответственно, p>0,05), самые высокие концентрации нефрина в моче отмечены у двух больных ОЖ с протеинурией/альбуминурией А3 (15,50 и 15,10 нг/мл). У пациентов с ОЖ без альбуминурии уровень нефрина в моче был повышен несколько в меньшей степени, чем у пациентов с альбуминурией, однако эти различия не достигали статистической значимости (11,17 [8,88; 16,36] нг/мл, p>0,05).

Во всей группе исходный уровень нефрина в моче прямо коррелировал с исходными антропометрическими показателями, в том числе с массой тела (R=0,462, p<0,01), избытком массы тела (R=0,648, p<0,01), ИМТ (R=0,755, p<0,01), ОТ (R=0,383, p<0,05) и уровнем С-пептида (R=0,534, p<0,05), отражая патофизиологическую общность ожирения, инсулинорезистентности и повреждения подоцитов. У больных со сверхожирением наряду с вышеописанными корреляциями была выявлена сильная отрицательная связь исходных нефринурии и СКФ (R=-0,929, p<0,01).

После БО медиана нефринурии снизилась недостоверно (с 14,89 [11,89; 16,00] до 12,56 [10,50; 15,27] нг/мл, p=0,13). Статистически значимое снижение медианы нефринурии было отмечено у пациентов с ОЖ и сопутствующимими сахарным диабетом (с 15,09 [12,38; 16,37] до 11,67 [9,81; 15,07] нг/мл, p=0,05) и артериальной гипертонией (с 15,03 [12,38; 16,00] до 11,87 [10,42; 15,36] нг/мл, p=0,05). Степень снижения нефринурии в общей группе пациентов с ОЖ прямо коррелировала с потерей массы тела (R=0,518, p<0,01). В самой многочисленной группе пациентов с ОЖ II степени установлены сильные достоверные корреляции снижения содержания нефрина в моче после БО со снижением сывороточных уровней холестерина (R=0,886, p<0,05) и глюкозы (R=0,890, p<0,05). У пациентов с нормальной и сниженной СКФ (<90 мл/мин/1,73 м^2), исключая пациентов с абсолютной гиперфильтрацией, снижение нефринурии тесно ассоциировалось со снижением сывороточного уровня креатинина (R=0,687, p<0,05).

Мы выявили прямую достоверную взаимосвязь между исходной нефринурией и послеоперационной альбуминурией (R=0,411, p<0,05). Это позволило предположить, что исходная экскреция нефрина с мочой может рассматриваться не только в качестве маркера тяжести подоцитарного повреждения, но и показателя, который позволит оценить прогноз пациентов, в частности, предсказать изменение альбуминурии после хирургической коррекции массы тела. Мы проанализировали динамику ACR на фоне снижения массы тела у больных в зависимости от исходной нефринурии. По дискриминационному уровню 14,89 нг/мл, равному медиане этого показателя в общей группе больных, были выделены подгруппы с высоким (⩾14,89 нг/мл, 17/33, 51,5%) и низким (<14,89 нг/мл, 16/33, 48,5%) уровнем нефрина в моче. У пациентов с нефринурией ⩾14,89 нг/мл чаще определялись тяжелые степени ОЖ в сочетании с инсулинорезистентностью, нарушениями углеводного обмена, тяжелой артериальной гипертони-

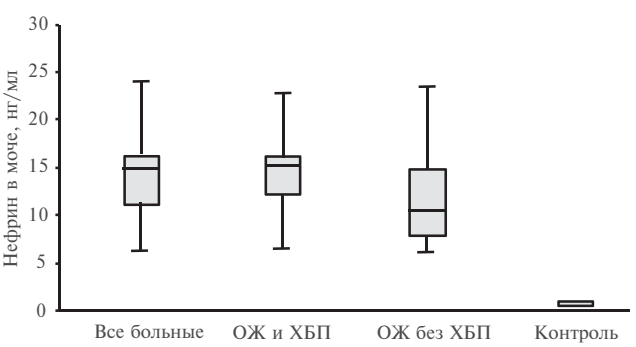


Рис. 3. Экскреция нефрина с мочой у здоровых и в разных подгруппах пациентов с ожирением

ТАБЛИЦА 3. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ОЖ в зависимости от исходного уровня нефринурии (выше и ниже медианы), n (%)

Показатели	Нефринурия ≥14,89 нг/мл, n=21	Нефринурия <14,89 нг/мл, n=11
ОЖ III степени и сверхожирение	21 (100)	5 (45,5)
Инсулинорезистентность	7/17 (41,2)	3/10 (30,0)
Нарушения углеводного обмена	14 (66,7)	5 (45,5)
ХБП 2-3 стадии	7 (33,3)	1 (9,1)
Альбуминурия А2-А3	19 (90,5)	7 (63,6)
АГ III степени (%)	10 (47,6)	1 (9,1)

ей, альбуминурией и ХБП 2-3 стадии (табл. 3). В этой группе пациентов с ОЖ после БО снижение ACR было менее выраженным (на 0,3 нг/мл, p>0,05). И наоборот, среди пациентов с нефринурией <14,89 нг/мл выявлялось преимущественно ОЖ II степени, реже встречались сопутствующие нарушения углеводного обмена и артериальная гипертония, была выше доля пациентов без альбуминурии или с ХБП С1. Именно в группе пациентов с ОЖ и низкой нефринурией снижение ACR после БО оказалось статистически достоверным (на 0,74 нг/мл; p=0,04). Полученные данные подтверждают прогностическое значение нефринурии для пациентов с морбидным ожирением.

Обсуждение

Стремительный рост заболеваемости ОЖ является серьезной проблемой современного здравоохранения. Уже в первое десятилетие XXI века стало практически невозможным вернуться к показателям распространенности избыточной массы тела и ОЖ, наблюдавшимся в конце XX века [1,18]. ОЖ сопровождается десятикратным увеличением риска одного из прогностически неблагоприятных системных проявлений – поражения почек [19], которое реализуется через прямое воздействие непосредственно связанных с ОЖ факторов, определяющих развитие специфической гломерулопатии, а также через инсулинорезистентность, сахарный диабет, гиперлипидемию, артериальную гипертонию и другие факторы [2,20]. Одним из ведущих патофизиологических механизмов поражения почек при ОЖ являются нарушения внутрипочечной гемодинамики с развитием гиперфильтрации, приводящей к появлению альбуминурии, протеинурии и, в конечном итоге, развитию гломерулосклероза. Важную роль играет также непосредственное влияние жировой ткани на почки путем продукции адипоцитокинов, которые вызывают воспаление, оксидативный стресс, апоптоз, активируют ренин-ангиотензин-альдостероновую систему [2,20]. Эффективная коррекция массы тела посредством БО, приводящих к существенному уменьшению объема жировой ткани и устранению ее токсических эффектов, коррекции метаболических и гемодинамических нарушений, является важной составляющей нефропротективной стратегии, направленной на уменьшение риска развития терминальной хронической почечной недостаточности.

В нашем исследовании у 76% пациентов с морбидным ОЖ до БО наблюдалось повышение экскреции с мочой альбумина, причем у трети из них альбуминурия была высокой и очень высокой (А2 и А3). Среди этих пациентов преобладали лица с высокой степенью ОЖ, сопутствующими нарушениями углеводного обмена и гиперфильтрацией, что представляется вполне обоснованным в свете современных представлений о механизмах развития альбуминурии при морбидном ОЖ.

Мы выявили достоверное уменьшение альбуминурии, которую оценивали с помощью ACR, у пациентов с ОЖ после БО, что может быть прямым следствием потери массы тела с улучшением внутриклубочковой гемодинамики, а также устранением неблагоприятного воздействия на почечную функцию ассоциированных с ОЖ сопутствующих состояний, уменьшением массы жировой ткани и токсического действия адипоцитокинов. Наши данные согласуются с результатами других авторов, которые наблюдали достоверное снижение альбуминурии на фоне снижения массы тела после БО, коррелирующее с улучшением метаболических показателей, уменьшением выраженности системного воспаления [21-23]. Результаты крупного проспективного шведского исследования SOS (1987-2001 гг.) продемонстрировали достоверное снижение частоты впервые возникшей альбуминурии через 15 лет после оперативного лечения у 1498 пациентов с ОЖ по сравнению с контрольной группой из 1610 пациентов с морбидным ОЖ [24].

Предпосылками к изучению экскреции нефрина с мочой у больных с морбидным ОЖ послужили экспериментальные и клинические исследования, в которых изучались мочевые подоцитарные биомаркеры гломерулярного повреждения при заболеваниях почек иммунного и неиммунного генеза [25-28]. В этих исследованиях было показано, что ультраструктурные и функциональные нарушения в подоцитах, приводящие к повышенной экскреции с мочой нефрина, предшествуют развитию альбуминурии. Эти данные позволили рассматривать нефрин в моче в качестве раннего маркера поражения почек, а установленные тесные взаимосвязи между выраженностью нефринурии и тяжестью клинико-лабораторных проявлений заболевания предполагали возможность использования этого показателя для мониторирования активности и оценки прогноза поражения почек. В ряде работ, главным образом экспериментальных, было убедительно показано, что повреждение подоцитов может происходить вследствие растяжения гломерулярной базальной мембраны под действием гидравлического “пресса” на фоне внутриклубочковой гипертензии. В качестве повреждающих факторов могут выступать провоспалительные цитокины, конечные продукты гликозилирования, гиперлипидемия, оксидативный стресс, ряд адипокинов, компоненты активированной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и т.д. [29-31]. Данные процессы и факторы активированы у пациентов с ОЖ, что предполагает вклад вызванного ими подоцитарного повреждения в общий механизм повреждения почек при

морбидном ОЖ.

В нашем исследовании у пациентов с морбидным ОЖ было выявлено повышение экскреции нефрина с мочой, тесно коррелирующее с исходными антропометрическими (ИМТ, избытком массы тела, ОТ) и метаболическими параметрами. Примечательно, что нефринурия была высокой не только у пациентов с альбуминурией разной степени выраженности, но и у пациентов без традиционных признаков ХБП (с нормальными СКФ и альбуминурией). Эти результаты согласуются с данными других исследований о раннем вовлечении подоцитов в механизмы повреждения почечной ткани, например, при сахарном диабете, при котором многие пути воздействия на подоциты очень схожи с ОЖ [8,29]. Ожидаемо, что у пациентов с ОЖ и очень высокой альбуминурией (А3) мы обнаружили наиболее высокие показатели нефринурии.

В подгруппе пациентов со сверхожирением наряду с вышеописанными корреляциями была выявлена сильная отрицательная связь исходных нефринурии и СКФ, что отражает роль подоцитарного повреждения не только в нарушении проницаемости гломерулярного фильтра, но и в развитии гломерулосклероза и формировании дисфункции почек (особенно при тяжелых формах ОЖ). Как было показано при сахарном диабете, длительное и интенсивное воздействие на подоциты повреждающих факторов, многие из которых сходны при сахарном диабете и ОЖ, вызывает усиленное слущивание подоцитов с гломерулярной базальной мембраны и появление их в моче (подоцитурия). Усиленная подоцитурия приводит к уменьшению числа подоцитов в клубочке (подоцитопения), что не только усугубляет нарушение гломерулярной проницаемости, но и способствует развитию гломерулосклероза и снижению функции почек [30,31].

В нашем исследовании после БО во всей группе пациентов с ОЖ снижение нефринурии не достигло статистической значимости, что, с одной стороны, могло объясняться небольшим объемом выборки или необходимостью в более длительном наблюдении. С другой стороны, отсутствие значимой динамики нефринурии у части пациентов могло свидетельствовать о более тяжелом исходном поражении подоцитов. У большинства больных с исходно высокой нефринурией после снижения массы тела не наблюдалось полной нормализации уровня альбумина в моче, что косвенно отражает бóльшую тяжесть гломерулярного повреждения как следствие ассоциированных с ОЖ нарушений внутрипочечной гемодинамики и нефротоксичности продуцируемых жировой тканью цитокинов. Можно полагать, что высокая нефринурия, особенно длительно сохраняющаяся, является неблагоприятным прогностическим признаком, косвенно указывающим на риск развития в почке стойких изменений, в том числе, формирование свойственного ОЖ фокального сегментарного гломерулосклероза. По-нашему мнению, персистирующая высокая нефринурия может обосновывать более длительное применение современных средств нефропротекции (препаратов, блокирующих неблагоприятные эффекты активированной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ингибиторов глюкозо-натриевых котранспортеров 2 типа) у пациентов, не достигших целевых значений ИМТ после БО, а, возможно, и у части пациентов с достаточной потерей массой тела, но с сохраняющимися последствиями метаболических и гемодинамических нарушений, ассоциированных с ОЖ.

В то же время, в нашем исследовании у пациентов с менее высокой исходной нефринурией и менее тяжелым ОЖ после эффективной хирургической коррекции массы тела наблюдалось значимое снижение экскреции альбумина с мочой, коррелирующе с выраженностью потери массы тела, степенью коррекции сопутствующих нарушений жирового и углеводного обмена. У большинства таких пациентов исходно отсутствовали признаки ХБП, а у пациентов, у которых исходно определялись традиционные маркеры ХБП, поражение почек было обратимым. Полученные нами данные позволяют рассматривать низкий уровень нефрина в моче у пациентов с морбидным ОЖ как признак благоприятного прогноза, указывающий на возможную обратимость альбуминурии после коррекции массы тела.

Ограничением настоящего исследования является небольшой объем выборки пациентов, что требует дальнейших исследований для уточнения информативности определения нефрина на бóльшей популяции пациентов с морбидным ОЖ и с бóльшими сроками наблюдения после коррекции массы тела.

Заключение

У больных с морбидным ОЖ значительное снижение массы тела после БО в течение ближайших 1-1,5 года оказывает положительное влияние на альбуминурию и функциональное состояние почек как за счет снижения общей массы жировой ткани, так и эффективного воздействия на течение сопутствующих ОЖ заболеваний. У пациентов с ОЖ после БО выявлена тенденция к снижению экскреции с мочой маркера подоцитарного повреждения – нефрина (статистически значимое у пациентов с ОЖ и сахарным диабетом), уровень которого у данных пациентов значительно повышен и коррелирует с тяжестью ОЖ, метаболических и гемодинамических нарушений. Определение уровня нефрина в моче может рассматриваться как перспективный метод ранней (до повышения альбуминурии) диагностики функциональных и структурных нарушений в почках при морбидном ОЖ, как инструмент мониторирования течения и прогнозирования ответа на лечение.

Конфликт интересов: нет.

1. Ковеси Ч., Фурс С., Зоккали К. Ожирение и заболевания почек: скрытые последствия эпидемиии. Нефрология 2017;21(2):10-9 [Kovesdy C, Furth S, Zoccali C. Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic. Nephrology 2017;21(2):10-9 (In Russ.)].
2. D'Agati VD, Chagnac A, de Vries AP et al. Obesity-related glomerulopathy: clinical and pathologic characteristics and pathogenesis. Nat Rev Nephrol 2016; 12:453–71.

3. Шилов Е.М., Смирнов А.В., Козловская Н.Л. Нефрология. Клинические рекомендации, ГЭОТАР-Медиа, Москва, 2016;40-1. [Shilov EM, Smirnov AV, Kozlovskaya NL. Nephrology. Clinical recommendations, GEOTAR-Media, Moscow, 2016;40-1 (In Russ.)].
4. Добронравов В.А., Смирнов А.В., Каюков И.Г. Многогранная альбуминурия: аспекты клинического значения. Нефрология 2009;13(3):33-8 [Dobronravov VA, Smirnov AV, Kayukov IG. Manysided albuminuria: aspects of clinical value. Nephrology 2009;13(3):33-8 (In Russ.)].
5. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. The need for early predictors of diabetic nephropathy risk: is albumin excretion rate sufficient? Diabetes 2000;49:1399-408.
6. Чеботарева Н.В., Бобкова И.Н., Козловская Л.В. Нефринурия как показатель структурно-функциональных нарушений гломерулярного фильтра у больных протеинурическими формами нефрита. Клиническая нефрология 2010;4:45-51 [Chebotareva NV, Bobkova IN, Kozlovskaya LV. Nephrinuria as an indicator of structural and functional disorders of the glomerular filter in patients with proteinuric forms of nephritis. Clinical nephrology 2010;4:45-51 (In Russ.)].
7. Чеботарева Н.В., Бобкова И.Н., Лысенко Л.В. Роль подоцитарной дисфункции в прогрессировании хронического гломерулонефрита. Терапевтический архив 2018;6:92-7 [Chebotareva NV, Bobkova IN, Lysenko LV. The role of podocytes dysfunction in chronic glomerulonephritis progression. Terapevticheskii Arkhiv 2018;6:92-7 (In Russ.)].
8. Щукина А.А., Бобкова И.Н., Шестакова М.В. и др. Экскреция с мочой маркеров повреждения подоцитов у больных сахарным диабетом. Терапевтический архив 2015;1:31-8 [Shchukina AA, Bobkova IN, Shestakova MV et al. Urinary excretion of markers for podocyte injury in patients with diabetes mellitus. Terapevticheskii Arkhiv 2015;1:31-8 (In Russ.)].
9. Яшков Ю.И., Никольский А.В., Бекузаров Д.К. и др. Семилетний опыт применения операции билиопанкреатического отведения в модификации Hess-Marceau в лечении морбидного ожирения и сахарного диабета 2 типа. Ожирение и метаболизм 2012;2:43-8 [Yashkov YuI, Nikol'skiy AV, Bekuzarov DK et al. A 7-year experience with the surgery of biliopancreatic diversion in the modification of Hess-Marceau for the treatment of morbid obesity and type 2 diabetes. Obesity and Metabolism 2012;2:43-8 (In Russ.)].
10. Agrawal V, Khan I, Rai B et al. The effect of weight loss after bariatric surgery on albuminuria. Clin Nephrol 2008;70:194–202.
11. Palomar R, Fernandez-Fresnedo G, Dominguez-Diez A et al. Effects of weight loss after biliopancreatic diversion on metabolism and cardiovascular profile. Obes Surg 2005;15:794–8.
12. Nair M, Roux CW, Docherty NG et al. Mechanisms underpinning remission of albuminuria following bariatric surgery. Obes Nutr 2016;23:366-72.
13. Li K, Zou J, Ye Z et al. Effects of bariatric surgery on renal function in obese patients: A systematic review and meta analysis. Plos One 2016;11(10)1-18.
14. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В. и др. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. Ожирение и метаболизм 2018;15(1):53-70. [Dedov II, Melnichenko GA, Shestakova MV et al. Russian national clinical recommendations for morbid obesity treatment in adults. Obesity and metabolism 2018;15(1):53-70 (In Russ.)].
15. KGIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Intern Suppl 2013;3(1):86-8.
16. Шляхто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О. и др. Концепция новых Национальных клинических рекомендаций по ожирению. Российский кардиологический журнал 2016;4:7-13 [Shlyakhto EV, Nedogoda SV, Konradi AO, et al. The concept of novel national clinical guidelines on obesity. Russ J Cardiol 2016;4:7–13 (In Russ.)].
17. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации 2019;9 [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY. Standards of specialized diabetes care 2019;9 (In Russ.)].
18. Sharma I, Liao Y, Zheng X et al. New pandemic: obesity and associated nephropathy. Front Med 2021;8:673556.
19. Koch VH. Obesity facts and their influence on renal function across the life span. Front Med 2021;8:704409.
20. Yang S, Cao C, Deng T et al. Obesity-related glomerulopathy: A latent change in obesity requiring more attention. Kidney Blood Press Res 2020;45(4):510-22.
21. Park S, Kim YJ, Choi C et al. Bariatric surgery can reduce albuminuria in patients with severe obesity and normal kidney function by reducing systemic onflammation. Obes Surg 2017;28(3):831-7.
22. McIsaac M, Kaban G, Clay A et al. Long-term impact of bariatric surgery on renal outcomes at a community-based publicly funded bariatric program: The Regina Bariatric Study. Can J Kidn Health Dis 2019;6:1-8.
23. Saeed K, Ahmed L, Suman P et al. Bariatric surgery improves renal function: a large inner-city population outcome study. Obes Surg 2021;31(1):260-6.
24. Carlsson LMS, Romeo S, Jacobson P et al. The incidence of albuminuria after bariatric surgery and usual care in swedish obese subjects (SOS): a prospective controlled intervention trial. Intern J Obes 2015;39(1):169-75.
25. Kandasamy Y, Smith R, Lumbers E et al. Nephrin – a biomarker of early glomerular injury. Biomarker Res 2014;2(21):1-8.
26. Kostovska I, Tosheska-Trajkovska K, Topuzovska S et al. Urinary nephrin is earlier, more sensitive and specific marker of diabetic nephropathy than microalbuminuria. Med Biochem 2020;39(1):83-90.
27. Chebotareva N, Bobkova I, Lysenko L, Moiseev S. Urinary markers of podocyte dysfunction in chronic glomerulonephritis. Adv Exp Med Biol 2021;1306:81-99.
28. Бобкова И.Н., Шестакова М.В., Щукина А.А. Диабетическая нефропатия-фокус на повреждения подоцитов. Нефрология 2015;19(2):33-44. [Bobkova IN, Shestakova MV, Schukina AA. Diabetic nephropathy – focus on podocytes damage. Nephrology 2015;19(2):33-44 (In Russ.)].
29. Diez-Sampedro A, Lenz O, Fornoni A. Podocytopathy in diabetes: a metabolic and endocrine disorder. Am J Kidney Dis 2011;58(4):637-46.
30. Podgórski P, Konieczny A, Lis Ł et al. Glomerular podocytes in diabetic renal disease. Adv Clin Exp Med 2019;28(12):1711-5.
31. Бобкова И.Н., Шестакова М.В., Щукина А.А. Повреждение подоцитов при сахарном диабете. Сахарный диабет 2014;17(3):39-50 [Bobkova IN, Shestakova MV, Schukina AA. Damage to podocytes in diabetes mellitus. Diabetes mellitus 2014;17(3):39-50 (In Russ.)].

The effect of surgical weight correction on albuminuria and nephrinuria in patients with morbid obesity

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

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

Aim. To study albuminuria and nephrinuria in patients with morbid obesity (MO) and to evaluate the impact of bariatric surgery (BS) on these parameters.

Material and methods. In 99 pts with MO who underwent BS, we measured the main anthropometric parameters, plasma glucose and cholesterol levels, glomerular filtration rate (GFR) (in all pts), urinary albumin/creatinine ratio (ACR) and nephrin urinary excretion (in 33 pts) prior and after surgery.

Results. BS resulted in a significant weight loss (on average by 50.3 kg) and reduction in plasma glucose and cholesterol levels. Within 16.7 months after BO, median GFR significantly increased ($p<0.001$), mainly in pts with baseline GFR<90 ml/min/1.73m^2, whereas median ACR significantly decreased ($p=0.005$). The initial urine nephrin level in MO pts with and without albuminuria was significantly higher than in the control group. Nephrin urinary excretion directly correlated with baseline body weight ($R=0.462$, $p<0.01$), body weight excess ($R=0.648$, $p<0.01$), body mass index ($R=0.755$, $p<0.05$), waist circumference ($R=0.383$, $p<0.05$), and C-peptide level ($R=0.534$, $p<0.05$). There was a trend to nephrinuria reduction after BS in all patients and significant reduction in obese pts with diabetes mellitus. The urine nephrine decrease directly correlated with weight loss ($R=0.518$, $p<0.01$), blood cholesterol ($R=0.886$, $p<0.05$), and glucose levels reduction ($R=0.890$, $p<0.05$).

Conclusion. Nephrinuria seems to be a promising marker for early diagnosis of renal functional and structural disorders in pts with MO, for monitoring of kidney damage, and for predicting the response to treatment.

Key words. *Morbid obesity, bariatric surgery, GFR, albuminuria, nephrinuria, chronic kidney disease, diabetes.*

Conflict of interest: none declared.

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

To cite: Gussaova SS, Bobkova IN, Yashkov YuI, et al. The effect of surgical weight correction on albuminuria and nephrinuria in patients with morbid obesity. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(1):62-68 (In Russ.). DOI 10.32756/ 0869-5490-2022-1-62-68.

Синдром Фанкони у взрослых и детей

Н.В. Чеботарева[1], А.Н. Цыгин[2], Н.М. Буланов[1], Е.А. Тао[1], В.В. Ломакин[3], 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
[3]Клиника кардиологии УКБ №1, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва

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

Синдром Фанкони — это редкое состояние, характеризующееся генерализованной дисфункцией проксимальных почечных канальцев и потерей с мочой глюкозы, аминокислот, витаминов, электролитов и других веществ, которые реабсорбируются в этом сегменте нефрона. У взрослых проксимальная тубулопатия обычно развивается под действием экзогенных (например, тяжелые металлы) или эндогенных (например, легкие цепи иммуноглобулинов при моноклональных гаммапатиях) токсинов, лекарственных средств или биодобавок. У детей с синдромом Фанкони необходимо исключать различные редкие наследственные заболевания, прежде всего инфантильный нефропатический цистиноз. Своевременная диагностика последнего позволяет начать патогенетическую терапию цистеамином, который предупреждает образование кристаллов цистина и вызывает выведение его из лизосом клеток различных тканей и органов. В статье обсуждаются клинические наблюдения синдрома Фанкони у взрослого и ребенка.

Ключевые слова. *Синдром Фанкони, проксимальные почечные канальцы, взрослые, дети, цистиноз.*

Для цитирования: Чеботарева Н.В., Цыгин А.Н., Буланов Н.М. и др. Синдром Фанкони у взрослых и детей. Клин фармакол тер 2022;31(1): 69-74 [Chebotareva N, Tsygin A, Bulanov N, et al. Fanconi syndrome in adults and children. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(1):69-74 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2022-1-69-74.

С.В. Моисеев. Синдром Фанкони носит имя швейцарского педиатра Guido Fanconi, который в начале 30-х гг. прошлого столетия описал ребенка с рахитом, глюкозурией и альбуминурией. Параллельно похожие случаи наблюдали de Toni в Италии и Debré во Франции, поэтому в зарубежной литературе заболевание иногда называют синдромом де Тони—Дебре—Фанкони. Причиной синдрома Фанкони является дисфункция проксимальных почечных канальцев, вызывающая потерю с мочой различных веществ, в том числе аминокислот, глюкозы и электролитов, которые в норме реабсорбируются в этом сегменте нефрона. Этиология синдрома Фанкони в первую очередь зависит от возраста, в котором развивается это состояние. У детей причиной его чаще всего служат различные наследственные нарушения метаболизма, такие как цистиноз, в то время как у взрослых канальцевая дисфункция обычно развивается под действием токсинов или лекарственных средств [1]. Каковы патофизиология и проявления синдрома Фанкони?

Н.М. Буланов. В течение суток в почечных клубочках фильтруется около 180 л первичной мочи, однако большая часть воды и необходимых организму веществ реабсорбируются в нижележащих отделах нефрона, в том числе проксимальных канальцах, петле Генле и дистальных канальцах. В основном процесс реабсорбции происходит в проксимальных канальцах, где в кровь возвращаются глюкоза, аминокислоты и витамины (примерно на 100%), а также частично вода, мочевина, мочевая кислота, натрий, калий, фосфор, бикарбонаты, кальций, магний. Всасывание некоторых веществ в канальцах происходит путем активного транспорта, например, реабсорбция глюкозы опосредуется натрий-глюкозными контранспортерами (SGLT) 2 и 1, а реабсорбция аминокислот — котранспортером нейтральных аминокислот (B^0AT1) и другими переносчиками [2]. Причинами канальцевой дисфункции (тубулопатии) и, соответственно, нарушения реабсорбции органических и неорганических веществ могут быть мутации генов, кодирующих белки транспортных систем, или повреждение канальцев. При проксимальных тубулопатиях нарушается реабсорбция отдельных веществ, например, фосфатов (гипофосфатемический рахит, или фосфат-диабет), бикарбонатов (проксималь-

ный почечный канальцевый ацидоз) и глюкозы (почечная глюкозурия), или развивается генерализованная дисфункция проксимальных канальцев (синдром Фанкони). От проксимальной канальцевой дисфункции необходимо отличать петлевые и дистальные тубулопатии. Примером петлевой тубулопатии является синдром Барттера (гипокалиемия, гипохлоремия, метаболический алкалоз и гиперренинемический гиперальдостеронизм) – аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное дефектом реабсорбции натрия и хлоридов в восходящем колене петли Генле. К дистальным тубулопатиям относят синдром Гительмана (семейную гипокалиемическую гипомагнеземию), дистальный почечный канальцевый ацидоз (тяжелый гиперхлоремический метаболический ацидоз, обусловленный нарушением экскреции водородных ионов в дистальном отделе нефрона), псевдогипоальдостеронизм, нефрогенный несахарный диабет (отсутствие проницаемости собирательных трубочек для воды и резистентность к действию антидиуретического гормона) и синдром Лиддла (раннее развитие тяжелой артериальной гипертонии в сочетании с низкой активностью ренина и альдостерона плазмы, гипокалиемией и метаболическим алкалозом) [3].

К основным лабораторным проявлениям синдрома Фанкони относятся глюкозурия и аминоацидурия, которые обычно не сопровождаются клиническими симптомами, хотя выведение глюкозы с мочой при отсутствии гипергликемии является важным диагностическим признаком. Гипофосфатемия, связанная с ухудшением реабсорбции фосфатов, а также повышением уровня паратгормона, снижением содержания витамина D и/или нарушением превращения 25-гидроксивитамина D в 1,25-гидроксивитамин D, приводит к развитию рахита у детей и остеомаляции у взрослых. Типичное проявление синдрома Фанкони – гиперхлоремический метаболический ацидоз, развивающийся в результате нарушения реабсорбции бикарбонатов в проксимальных канальцах и характеризующийся снижением pH артериальной крови <7,35 в сочетании с нормальной анионной разницей ($Na^+ + [K^+ - Cl^-]$). При синдроме Фанкони часто наблюдается увеличение потери натрия и калия, которая может привести к развитию угрожающих жизни аритмий и других осложнений. Клинические проявления включают в себя полиурию, полидипсию и эпизоды тяжелой дегидратации, которые чаще развиваются у детей. Протеинурия обычно минимальная, а с мочой выводятся белки с низкой молекулярной массой [1].

Н.В. Чеботарева. Примером синдрома Фанкони у взрослого пациента может служить следующее наблюдение.

В.В. Ломакин. Пациент К., 78 лет, длительно страдает артериальной гипертонией, сахарным диабетом 2 типа и пароксизмальной фибрилляцией предсердий. На протяжении 15 лет для контроля гликемии получает инсулинотерапию. Десять лет назад проведена радиочастотная абляция кава-трикуспидального перешейка, однако пароксизмы фибрилляции предсердий сохранялись, в связи с чем 3 года назад выполнена криобаллонная абляция устьев легочных вен. Девять лет назад перенес стентирование правой почечной артерии в связи с 80% атеросклеротическим стенозом. В течение последних нескольких лет получал лозартан, нифедипин, ривароксабан, аллапинин и инсулин левемир в стабильных дозах. При обследовании 6 месяцев назад выраженных отклонений в биохимическом анализе крови не выявлено. Во время пандемии COVID-19 принимал биодобавки и активную форму витамина Д по рекомендации врача.

В течение последнего месяца появились общая и мышечная слабость, снижение толерантности к физической нагрузке, стало трудно передвигаться. 6 ноября 2021 года состояние резко ухудшилось: выраженная слабость, головокружение, головная боль, нарушения координации движений, пациент стал падать на пол, не мог подняться без посторонней помощи. В состоянии оглушения госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии. Частота сердечных сокращений 120 в минуту, АД 120/65 мм рт. ст. На снятой ЭКГ зарегистрирована фибрилляция предсердий. При обследовании выявлены выраженные электролитные нарушения – гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия, снижение уровня общего и ионизированного кальция, фосфора, мочевой кислоты в сыворотке крови и декомпенсированный метаболический алкалоз (табл. 1). Суточный диурез без применения диуретиков превышал 3 л. pH мочи – 8,0-8,5, обнаружены глюкозурия при уровне гликемии 4,6 ммоль/л, а также повышение суточной экскреции калия, натрия, хлора и кальция. Азотвыделительная функция почек оставалась сохранной. На фоне гипокалиемии отмечено повреждение мышечной ткани и повышение активности мышечных ферментов, в том числе КФК (1519 Ед/л), ЛДГ (596

Таблица 1. Лабораторные показатели пациента при поступлении и через 8 дней

Показатели	Исходно	8 дней	Норма
Биохимический анализ крови			
Калий, ммоль/л	1,8	4,5	3,5-5,0
Натрий, ммоль/л	105	140	136-145
Хлор, ммоль/л	60	103	98-107
Кальций общий, ммоль/л	1,18	2,26	2,10-2,55
Кальций иониз., ммоль/л	0,81	1,27	1,15-1,32
Фосфор, ммоль/л	0,73	1,10	0,81-1,45
Мочевая кислота, мкмоль/л	113	212	210-360
Креатинин, мкмоль/л	82	88	62-100
Кислотно-щелочное состояние			
pH	7,71	7,35	7,35-7,45
BE, ммоль/л	11,5	1,9	±2,5
HCO_3 (std), ммоль/л	34,0	24,1	21-25
pCO_2, мм рт. ст.	23,0	34,1	30-35
Суточная моча			
Объем, л	3,4-3,5	-	до 3,0
Калий, г/сут	4,7	-	1,5-3,0
Натрий, г/сут	8,8	-	3-6
Хлор, ммоль/сут	312	-	110-250
Кальций, г/сут	8,2	-	2,5-6,2
Фосфор, ммоль/сут	51	-	12,9-42,0

Ед/л) и АСТ (114 Ед/л). В течение недели проводились инфузии 4% раствора калия хлорида и 0,9% раствора натрия хлорида. Принимал внутрь препараты калия (1,2 г/сут) и магния (1,2 г/сут). В результате лечения самочувствие значительно улучшилось, восстановился синусовый ритм, нормализовались содержание электролитов и показатели кислотно-щелочного состояния.

Н.В. Чеботарева. Таким образом, мы наблюдали острое развитие электролитных нарушений, в том числе тяжелой гипокалиемии и гипонатриемии и декомпенсированного метаболического алкалоза, у 78-летнего пациента. Клиническими симптомами в начале заболевания были резкая мышечная слабость, невозможность передвигаться, нарушения ритма сердца (пароксизм фибрилляции предсердий) и сознания. Наряду с тяжелыми электролитными расстройствами у пациента выявлено снижение содержания сывороточного кальция, фосфора и мочевой кислоты, связанное с повышением их экскреции с мочой. В пользу генерализованной дисфункции проксимальных канальцев, т.е. синдрома Фанкони, свидетельствовали также полиурия и глюкозурия при нормальной концентрации глюкозы в сыворотке крови. Наличие декомпенсированного алкалоза с гипонатриемией (соль-теряющая почка), а не ацидоза, характерного для синдрома Фанкони, указывало на вовлечение дистального сегмента нефрона (восходящего отдела петли Генле) с развитием так называемого барттер-подобного синдрома. Таким образом, у пациента имелось сочетанное поражение проксимальных (синдром Фанкони) и дистальных канальцев (барттер-подобный синдром) с тяжелыми электролитными расстройствами и нарушениями кислотно-основного состояния.

Чаще всего приобретенный синдром Фанкони взрослых развивается при поражении проксимальных канальцев нефротоксичными легкими цепями при миеломной болезни или AL-амилоидозе [4,5]. Тубулопатия (преимущественно дистальная) нередко встречается при синдроме Шегрена [6,7]. Не менее важной причиной являются различные лекарственные средства, в том числе противовирусные и противосудорожные препараты, цисплатин, аминогликозиды и тетрациклин [8]. Описаны случаи синдрома Фанкони после употребления пищевых добавок, содержащих некоторые аминокислоты [9,10]. Проксимальная тубулопатия может наблюдаться и при интоксикации тяжелыми металлами, которые вызывают поражение разных отделов нефрона, в том числе петли Генле и дистального канальца [11-13]. Контакт с пестицидами или употребление самогона и загрязненной питьевой воды и пищи, а также морепродуктов, таких как тунец и лосось, в больших количествах могут быть причиной интоксикации органической формой мышьяка. Описан случай синдрома Фанкони при отравлении мышьяком на фоне употребления большого количества куринового мяса [11]. В некоторых случаях этиология синдрома Фанкони взрослых остается неясной [14].

В представленном наблюдении пожилой возраст пациента и преходящий характер выявленных канальцевых нарушений позволяли исключить генетическую их природу. Моноклональная секреция легких цепей иммуноглобулина у пациента отсутствовала. Острое развитие тубулопатии, быстрое восстановление канальцевых функций на фоне симптоматической терапии и сочетание поражения проксимальных и дистальных канальцев указывали на токсический генез синдрома Фанкони. Роль перечисленных выше лекарственных препаратов, которые больной принимал на протяжении многих лет в стабильных дозах, в этиологии тубулопатии вызывает сомнения. Более вероятной причиной поражения канальцев представляется воздействие биодобавок, хотя подтвердить причинно-следственную сложно.

А.Н. Цыгин. У детей, в отличие от взрослых, причиной синдрома Фанкони чаще являются редкие наследственные заболевания, такие как болезнь Вильсона-Коновалова, наследственная тирозинемия, наследственная непереносимость фруктозы, галактоземия 1 типа и синдром Фанкони-Бикеля, при которых проксимальную канальцевую дисфункцию связывают с внутриклеточным накоплением меди, тирозина, фруктозы, галактозы и гликогена, соответственно [15]. Причинами синдрома Фанкони могут быть мутации гена *CLCN5*, кодирующего потенциал-зависимый хлоридный канал (болезнь Гента 1 типа), и гена *OCRL-1*, кодирующего инозитолполифосфат-5-фосфатазу (болезнь Гента 2 типа, синдром Лоу). Развитие синдрома Фанкони при наследственных заболеваниях может быть обусловлено различными механизмами, включая цитотоксическое повреждение, нарушение функции лизосом, снижение экспрессии генов и дефекты митохондрий [15]. Изучение этих механизмов открывает перспективы разработки патогенетической терапии, способной задержать прогрессирование не только тубулопатии, но и других проявлений генетических дефектов.

В последние десятилетия стало реальным лечение некоторых редких наследственных заболеваний, причем список орфанных болезней, при которых возможна специфическая терапия, постоянно расширяется. Один из примеров – инфантильный нефропатический цистиноз, который является основной причиной синдрома Фанкони у детей. Цистиноз обусловлен мутациями гена *CTNS*, кодирующего белок цистинозин, который переносит аминокислоту цистин через мембрану лизосом. Сегодня известно уже около 120 мутаций гена *CTNS*, расположенного на хромосоме 17p13.2. В России, странах Европы и Северной Америки чаще всего встречается делеция 57257 нуклеотидов, которая наблюдается более чем у половины пациентов с цистинозом [16,17]. Нарушение функции транспортного белка приводит к накоплению и кристаллизации цистина в лизосомах клеток, прежде всего почек, а также глаз, щитовидной и поджелудочной желез, половых органов, мышц и центральной нервной системы. Синдром Фанкони при цистинозе обычно развивается в первые годы жизни. Позднее отмечается постепенное ухудшение функции

Рис.1. Внешний вид пациентки с нефропатическим цистинозом в возрасте 2,5 лет

почек, которое приводит к формированию терминальной стадии хронической болезни почек в возрасте 7-10 лет. Для лечения цистиноза применяют цистеамин, который проникает в лизосомы, расщепляет цистин на две молекулы цистеина и соединяется с одной из них с помощью дисульфидного мостика. Цистеин и цистеин-циастеаминовый комплекс транспортируются через мембрану лизосомы белком PQLC2 без участия цистозина, дефицит которого лежит в основе отложения цистина в клетках различных тканей при цистинозе. Соответственно, лечение цистеамином предупреждает дальнейшее накопление цистина и вызывает выведение его из лизосом клеток. Опыт применения цистеамина у ребенка с инфантильным нефропатическим цистинозом иллюстрирует следующее наблюдение.

В.В. Мальцева. Девочка Р., 2005 года рождения. Родилась с массой тела 2900 г и ростом 52 см. При рождении церебральная ишемия, синдром мышечной гипотонии. После года отмечено отставание в развитии, появились полиурия (до 3 л), полидипсия, рахитическая деформация скелета и слабость. При обследовании определялись гипокалиемия (2,8 ммоль/л), гипофосфатемия (0,9 ммоль/л), глюкозурия, фосфатурия и метаболический ацидоз (pH 7,29). Для уменьшения полиурии применялся индометацин с положительным эффектом, однако к полутора годам выявлено снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до 61 мл/мин/1,73 м^2. Лечение препаратами витамина D в дозе 5000 МЕ в день было неэффективным.

В возрасте 2 лет 10 мес госпитализирована в нефрологическое отделение НМИЦ здоровья детей (рис. 1). Рост – 80 см, масса тела – 10 кг (оба показателя менее 3 перцентиля), АД – 90/60 мм рт. ст. При обследовании выявлены описанные ранее лабораторные признаки развернутого синдрома Фанкони при отсутствии нефрокальциноза и аномалий развития почек и мочевыводящих путей по данным ультразвукового исследования. Был заподозрен цистиноз, диагноз которого был подтверждено при офтальмоскопии с помощью щелевой лампы, продемонстрировавшей наличие в роговице кристаллов цистина. При молекулярно-генетическом исследовании выявлены мутации гена *CTNS* – делеция 57257 нуклеотидов и *p.W262X*. Ребенку проводилась пероральная терапия, направленная на компенсацию синдрома Фанкони: прием жидкости до 3 л в день, бикарбоната натрия 3-5 ммоль/кг/сут, хлорида калия 2 ммоль/кг/сут, фосфора 50 мг/кг/сут, витамина D 0,5 мкг/сут. Для коррекции анемии применяли эритропоэтин и препарат железа. На фоне терапии достигнуты коррекция ацидоза, увеличение содержания калия до 3,5 ммоль/л и фосфата до 1,2 ммоль/л, нормализация концентрации гемоглобина. Улучшилось самочувствие, увеличились рост и масса тела, однако СКФ оставалась сниженной.

В возрасте 4 лет начато лечение цистеамина битартратом внутрь в дозе 50 мг/кг/сут, а также глазными каплями цистеамина. В результате патогенетической терапии наблюдались дальнейшее нарастание прибавки роста и массы тела, увеличение двигательной и интеллектуальной активности, стабилизация почечной функции. Вместе с тем требовалась прежняя восполняющая терапия по поводу синдрома Фанкони. В 10 лет девочка перенесла эпизод острого почечного повреждения на фоне дегидратации с нарастанием сывороточного содержания креатинина до 700 мкмоль/л, которое снизилось после инфузионной терапии. Однако к 12 годам СКФ постепенно снизилась до 31 мл/мин/1,73 м^2. На этом фоне фосфатемия увеличилась до 1,9 ммоль/л, в связи с чем препарат фосфора был отменен. Терапия бикарбонатом натрия и цистеамина битартратом была продолжена. В декабре 2020 г. в возрасте 15 лет в связи с прогрессированием хронической почечной недостаточности в НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. В.И. Шумакова была выполнена преемптивная родственная трансплантация почки. К этому моменту рост пациентки составлял 147 см, масса тела – 45 кг. После трансплантации получает трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию, а также цистеамин внутрь и в виде глазных капель.

А.Н. Цыгин. Как указано выше, цистиноз является наиболее частой причиной синдрома Фанкони у маленьких детей, поэтому в случае его развития в первые годы жизни необходимо всегда исключать этот диагноз. В качестве скринингового метода можно провести осмотр роговицы с помощью щелевой лампы, который позволяет выявить отложения кристаллов цистина. К возрасту 1,5 лет кристаллы цистина определяются в роговице у всех пациентов с цистинозом. Для подтверждения диагноза определяют содержание цистина в лейкоцитах крови с помощью высокоэффек-

тивной жидкостной хроматографии или жидкостной хроматографии/тандемной масс-спектрометрии и проводят молекулярно-генетическое исследование. У нашей пациентки были выявлены две мутации гена *CTNS*. Одна из них – делеция 57257 нуклеотидов – определелялась у 14 (42,4%) из 33 детей с инфантильным цистинозом, которые наблюдаются в нашем центре [18].

С.В. Моисеев. Пациентка с 4-летнего возраста получает патогенетическую терапию цистеамином. Тем не менее, у нее сохранялись признаки синдрома Фанкони, а в 15-летнем возрасте потребовалась трансплантация почки. Можно ли считать лечение эффективным и целесообразно ли продолжать его после трансплантации?

А.Н. Цыгин. Поражение проксимальных канальцев при цистинозе происходит уже в первые месяцы жизни, а цистеамин, к сожалению, не влияет на проявления синдрома Фанкони. Тем не менее, патогенетическая терапия, особенно начатая сразу после установления диагноза, позволяет задержать прогрессирование хронической почечной недостаточности. В международном ретроспективном исследовании, в которое были включены 205 больных цистинозом в 80-х гг. прошлого столетия, т.е. до разработки патогенетической терапии, медиана возраста пациентов на момент смерти от уремии или инициации заместительной почечной терапии составила 9,2 года [19]. Эти данные свидетельствуют о том, что благодаря лечению нам удалось отсрочить необходимость в заместительной почечной терапии по крайней мере на 5-7 лет. Следует учитывать, что начальное снижение СКФ у пациентки наблюдалось уже в 2-летнем возрасте.

После трансплантации почки терапию цистеамином необходимо, конечно, продолжать, так как цистиноз – это системное заболевание, которое поражает не только почки и роговицу, но и другие органы и ткани. В частности, в старшем возрасте у пациентов с цистинозом часто развиваются гипотиреоз и инсулинзависимый сахарный диабет, неврологические расстройства, миопатия, гипогонадизм у мужчин, увеличение печени и селезенки [20]. Без лечения прогрессирование цистиноза неизбежно, в то время как патогенетическая терапия позволяет снизить риск развития неблагоприятных исходов. По данным ретроспективного исследования у 86 взрослых больных (средний возраст 26,7 лет) цистинозом, терапия цистеамином, начатая в возрасте до 5 лет, значительно задерживала развитие терминальной стадии хронической болезни почек, а также гипотиреоза, сахарного диабета и нейромышечных нарушений и увеличивала продолжительность жизни пациентов [21]. Для профилактики прогрессирования поражения роговицы, которое проявляется светобоязнью и снижением остроты зрения, необходимо также продолжать местное применение цистеамина в виде глазных капель.

С.В. Моисеев. Первые проявления цистиноза отмечаются в раннем детском возрасте. Насколько актуальна проблема цистиноза для нефрологов и других специалистов, которые занимаются лечением взрослых пациентов?

Н.В. Чеботарева. Самой распространенной формой цистиноза является инфантильный нефропатический вариант, течение которого иллюстрирует приведенное наблюдение. Тем не менее, встречаются также ювенильная и взрослая формы заболевания (около 5% больных) [22]. При ювенильном цистинозе поражение почек менее тяжелое, чем при инфантильном варианте, а существенная задержка роста отсутствует, что может затруднить диагностику наследственного заболевания. Функция почек ухудшается медленнее, а терминальная уремия может развиться после 18 лет. При цистинозе взрослых почки и другие внутренние органы не поражаются, а единственным симптомом является светобоязнь, связанная с отложением кристаллов цистина в роговице.

Е.А. Тао. Благодаря заместительной почечной терапии выживаемость больных инфантильным нефропатическим цистинозом значительно увеличилась, а после достижения 18-летнего возраста они нуждаются в переходе из детской во взрослую службу здравоохранения. При этом важно обеспечить пациентам возможность продолжения патогенетической терапии цистеамином и наблюдение не только у нефролога/трансплантолога, но и других специалистов с учетом проявлений заболевания. У больных цистинозом методом выбора заместительной почечной терапии считают трансплантацию почки, так как наличие этого заболевания ассоциируется со снижением риска отторжения трансплантата [23], а синдром Фанкони в трансплантате не рецидивирует [24].

Если педиатр предполагает наличие цистиноза у ребенка с синдромом Фанкони, то подтвердить этот диагноз относительно несложно (осмотр роговицы с помощью щелевой лампы, определение цистина в лейкоцитах крови, молекулярно-генетическое исследование). Проблема заключается в том, что врачи в целом недостаточно осведомлены о редких (орфанных) заболеваниях, поэтому они иногда остаются недиагностированными на протяжении многих лет или десятилетий даже при наличии типичных клинических проявлений. Например, в клинике им. Е.М. Тареева наблюдается 34-летняя пациентка с инфантильным нефропатическим цистинозом, у которой с раннего детского возраста отмечались все типичные проявления заболевания, в том числе задержка роста, синдром Фанкони, гипофосфатемический рахит, прогрессирующая хроническая почечная недостаточность, потребовавшая назначения заместительной почечной терапии (диализ в 9 лет и аллогенная трансплантация почки в 14 лет), и светобоязнь [25]. Однако диагноз цистиноза был установлен только через 20 лет после появления первых симптомов заболевания на основании наличия кристаллов цистина в роговице. Как указано выше, отложения цистина в роговице определяются у всех пациентов с инфантильным нефропатическим цистинозом уже в возрасте 1,5 лет. Соответственно, диагностировать это заболевание

можно было значительно раньше, если бы пациентку своевременно направили на консультацию к опытному офтальмологу.

С.В. Моисеев. Детей и взрослых с синдромом Фанкони необходимо тщательно обследовать, чтобы установить причину проксимальной тубулопатии. У взрослых проксимальные почечные канальцы обычно повреждаются под действием лекарственных средств, в том числе биодобавок. Следует исключать также моноклональные гаммапатии, а у более молодых людей – некоторые наследственные заболевания. У детей развитие синдрома Фанкони чаще всего обусловлено редкими наследственными заболеваниями, такими как цистиноз, для подтверждения диагноза которых необходимо молекулярно-генетическое исследование.

Конфликт интересов: нет.

1. Foreman J. Fanconi syndrome. Pediatr Clin N Am 2019;66:159–67.
2. Curthoys NP, Moe OW. Proximal tubule function and response to acidosis. Clin J Am Soc Nephrol 2014;9(9):1627-38.
3. Тубулопатии у детей. Клинические рекомендации. 2016.
4. Maldonado JE, Velosa JA, Kyle RA, et al. Fanconi syndrome in adults: A manifestation of a latent form of myeloma. Amer J Med 1975;58(3):354-64.
5. Tu H, Mou L, Zhu L, et al. Acquired Fanconi syndrome secondary to light chain deposition disease associated with monoclonal gammopathy of renal significance: A case report. Medicine (Baltimore) 2018;97(36):e12027.
6. Ren H, Wang WM, Chen XN, et al. Renal involvement and followup of 130 patients with primary Sjogren's syndrome. J Rheumatol 2008;35(2):278–84.
7. Aiyegbusi O, McGregor L, McGeoch L, et al. Renal disease in primary Sjögren's syndrome. Rheumatol Ther 2021;8(1):63-80.
8. Kashoor I, Batlle D. Proximal renal tubular acidosis with and without Fanconi syndrome. Kidney Res Clin Pract 2019;38(3):267-81.
9. Batlle D, Hays S, Foley R, et al. Proximal renal tubular acidosis and hypophosphatemia induced by arginine. Adv Exp Med Biol 1982;151:239–49.
10. Lo JC, Chertow GM, Rennke H, Seifter JL. Fanconi's syndrome and tubulointerstitial nephritis in association with L-lysine ingestion. Am J Kidney Dis 1996; 28:614–7.
11. Sekar A, Simon J, Taliercio J. Adult-onset proximal tubule dysfunction. Am J Kidney Dis 2018;71(1):A12-4.
12. Kaizu K, Uriu K. [Tubulointerstitial injuries in heavy metal intoxications]. Nihon Rinsho 1995;53(8):2052-6.
13. Barbier O, Jacquillet G, Tauc M, et al. Effect of heavy metals on, and handling by, the kidney. Nephron Physiol 2005;99(4):105-10.
14. Park DJ, Jang KS, Kim GH. Adult idiopathic renal Fanconi syndrome: A case report. Electrolyte Blood Press 2018;16(2):19-22.
15. Lemaire M. Novel Fanconi renotubular syndromes provide insights in proximal tubule pathophysiology. Am J Physiol Renal Physiol 2021;320(2):F145-60.
16. 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.
17. 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.
18. 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.)].
19. Gretz N, Manz F, Augustin R, et al. Survival time in cystinosis. A collaborative study. Proc Eur Dial Transplant Assoc 1983;19:582-9.
20. Kasimer RN, Langman CB. Adult complications of nephropathic cystinosis: a systematic review. Pediatr Nephrol 2020;36(2):223-36.
21. 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.
22. Servais A, MoriniПre V, Grünfeld JP, et al. Late-onset nephropathic cystinosis: clinical presentation, outcome, and genotyping. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3:27–35.
23. 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.
24. 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.)].
25. Чеботарева Н.В., Цыгин А.Н., Буланов Н.М. и др. Цистиноз: патогенез, клинические проявления и лечение. Клин фармакол тер 2021;30(1):80-8 [Chebotareva N, Tsygin A, Bulanov N, et al. Cystinosis: pathogenesis, clinical features and treatment. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(1):80-8 (In Russ.)].

Fanconi syndrome in adults and children

N. Chebotareva[1], A. Tsygin[2], N. Bulanov[1], E. Tao[1], V. Lomakin[3], V. Maltseva[2], S. Moiseev[1]

[1]Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, [2]Scientific Medical Center of Children Health, Moscow, [3]Clinic of Cardiology, University Clinic Hospital №1, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Fanconi syndrome is a rare disorder characterized by a generalized dysfunction of the proximal renal tubules and excess amounts of glucose, certain amino acids, vitamins, bicarbonate, phosphates, uric acid, potassium, and other substances being excreted in the urine. In adults, proximal tubulopathy is usually caused by exogenic (i.e. heavy metals) or endogenic (i.e. light chains of immunoglobulins) toxins, medicines or food additives, whereas in pediatric patients various rare hereditary diseases, particularly cystinosis, should be ruled out. Diagnosis of cystinosis is essential for the timely initiation of pathogenetic treatment that prevents cristallization of cystine and induces its elimination from lysosomes in organs and tissues. The authors discuss two clinical cases of Fanconi syndrome in adult and pediatric patient.

Key words. *Fanconi syndrome, proximal renal tubules, adults, children, cystinosis.*

Conflict of interest: none declared.

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

To cite: Chebotareva N, Tsygin A, Bulanov N, et al. Fanconi syndrome in adults and children. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(1):69-74 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2022-1-69-74.

Гигантоклеточный артериит в сочетании с ревматической полимиалгией: клинические проявления, диагностика и лечение

Е.Е. Филатова[1], Е.В. Чачило[1], Н.М. Буланов[1], О.О. Бородин[1], А.Д. Мешков[2], И.О. Смитиенко[3], П.И. Новиков[1], С.В. Моисеев[1]

[1]Клиника им. Е.М. Тареева, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, [2]Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва, [3]Международный институт постдипломного медицинского образования, Москва

Для корреспонденции: Е.Е. Филатов. Клиника им. Е.М. Тареева, Москва, 119435, Россолимо, 11/5. filatevichk@gmail.com.

Для цитирования: Филатова Е.Е., Чачило Е.В., Буланов Н.М. и др. Гигантоклеточный артериит в сочетании с ревматической полимиалгией: клинические проявления, диагностика и лечение. Клин фармакол тер 2022;31(1):75-82 [Filatova E, Chachilo E, Bulanov N, et al. Giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatica: clinical manifestations, diagnosis and treatment. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(1):75-82 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2022-1-75-82.

Гигантоклеточный артериит (ГКА) — это системный васкулит, поражающий сосуды крупного и среднего калибра и наиболее часто встречающийся у людей пожилого и старческого возраста. Клиническая картина характеризуется широким спектром симптомов — от “хромоты” нижней челюсти, головных болей до лихорадки неясного генеза. ГКА часто сочетается с ревматической полимиалгией (РПМ). Ранее существенную роль в диагностике ГКА играла биопсия височной артерии, при которой выявляли инфильтрацию стенки воспалительными клетками. В настоящее время большее значение имеют неинвазивные методы диагностики, в том числе ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография. Лечение ГКА зависит от варианта и степени тяжести заболевания. “Золотым” стандартом остается терапия глюкокортикостероидами, которые обычно используют в сочетании с иммуносупрессивными препаратами, а также тоцилизумабом. В статье на примере клинического наблюдения обсуждаются клинические симптомы, методы диагностики и лечения ГКА.

Ключевые слова. *Гигантоклеточный артериит, ревматическая полимиалгия, течение, диагностика, лечение.*

С.В. Моисеев. Гигантоклеточный артериит (ГКА) — это системный васкулит, развивающийся у лиц старше 50 лет и характеризующийся воспалительным поражением артерий крупного и среднего калибра. Пик заболеваемости ГКА приходится на возраст 70-79 лет [1]. Раннее выявление и своевременно начатая иммуносупрессивная терапия ГКА имеют важное значение для профилактики ишемических осложнений, прежде всего потери зрения [2]. Предполагать ГКА следует, если у пациента пожилого и старческого возраста внезапно появляются боль в височной области, особенно односторонняя, “хромота” нижней челюсти (боль при жевании), острое нарушение зрения в сочетании клиническими (лихорадка, боли в суставах и мышцах) и лабораторными (повышение СОЭ и содержания С-реактивного белка [СРБ]) признаками воспаления [3]. ГКА нередко сочетается с ревматической полимиалгией (РПМ), которая характеризуется болью и скованностью в мышцах шеи, плечевого и/или тазового пояса. При наличии типичных проявлений и определенной настороженности заподозрить ГКА не так сложно, хотя у людей пожилого и старческого возраста головную боль или ухудшение зрения обычно трактуют как проявления атеросклеротического поражения сосудов, в то время как лихорадка и другие проявления воспаления обычно служат основанием для исключения новообразований. Объективные диагностические трудности возникают при так называемом “такаясу-подобном” варианте ГКА, при котором отсутствуют проявления поражения черепных артерий, что иллюстрирует следующее клиническое наблюдение.

Е.В. Чачило. Пациентка М., 66 лет, заболела в апреле 2017 г., когда появилась лихорадка до 38,2°С с потрясающими ознобами и проливными потами, затем присоединился непродуктивный кашель. По поводу предполагаемого трахеита проводилось лечение коамоксициллином, на фоне которого кашель уменьшился, однако лихорадка сохранялась. При обследовании отмечались гипохромная анемия (гемоглобин 106 г/л), повышение СОЭ (53 мм/ч) и содержания СРБ (82,5 мг/л). Общий анализ мочи без изменений. При эхокардиографии данных за инфекционный эндокардит не выявлено. При посеве крови рост микрофлоры отсутствовал. При компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки без патологии. При мультиспиральной КТ органов брюшной полости определялись небольшие кисты в печени и незначительная диффузная гиперплазия надпочечников.

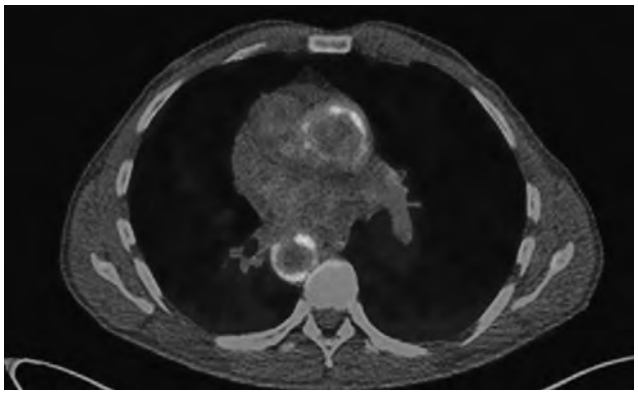


Рис. 1. ПЭТ/КТ: накопление ^{18}F-фтордезоксиглюкозы в восходящем и нисходящем отделе аорты

В августе 2017 г. госпитализирована в клинику им. Е.М. Тареева. При обследовании данных за инфекционные или опухолевые заболевания не получено. При КТ выявлено утолщение стенки грудной части аорты (аортит?). Высказано предположение о наличии васкулита с поражением крупных сосудов, в связи с чем проведена позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография (ПЭТ/КТ). Отмечено накопление ^{18}F-фтордезоксиглюкозы в стенках аорты на всем ее протяжении, всех ветвей дуги аорты, подключичных, подмышечных и сонных артерий (рис. 1), что позволило диагностировать такаясу-подобный вариант ГКА. Начата терапия преднизолоном в дозе 30 мг/сут, которая быстро привела к стойкой нормализация температуры тела и снижению содержания СРБ (42,7 мг/л) и СОЭ (40 мм/ч). В октябре 2017 г. лабораторные признаки воспаления отсутствовали, в связи с чем начато постепенное снижение дозы преднизолона до 5 мг/сут. До апреля 2018 г. сохранялась ремиссия заболевания на фоне приема преднизолона в дозе 5 мг/сут. В феврале 2018 г. при ультразвуковом исследовании определялись стеноз левой каротидной бифуркации и устья внутренней сонной артерии до 35% и стеноз устья правой внутренней сонной артерии до 25%.

В середине апреля 2018 г. отметила появление ноющих болей в мышцах бедер, усиливающихся в ночное время, болей в мелких суставах стоп, общей слабости и потливости. Обращало на себя внимание повышение концентрации СРБ до 16,7 мг/л. Состояние расценено как обострение ГКА с присоединением РПМ. К лечению добавлен метотрексат в дозе 10 мг/нед, однако сохранялись слабость, потливость, появились боли в области сердца, сердцебиение, головокружение, боли в стопах, плечах, кистях с утренней скованностью до 30 мин. Содержание СРБ увеличилось до 32,4 мг/л. Учитывая сохраняющуюся активность процесса, доза метотрексата увеличена до 20 мг/нед в сочетании с приемом преднизолона в дозе 5 мг/сут, что позволило вновь добиться клинико-лабораторной ремиссии.

При обследовании в феврале 2019 г. определялись стеноз общей сонной артерии справа до 30%, устья внутренней сонной артерии до 75% справа и до 30% слева. При КТ-ангиографии выявлена аневризма восходящего отдела аорты без признаков расслоения, атеросклероз и локальное расширение инфраренального отдела аорты. Консультирована ангиохирургами и кардиохирургами, показаний к оперативному лечению не выявлено. Учитывая отсутствие активности заболевания, начато медленное снижение дозы преднизолона, что сопровождалось нарастанием слабости, повышением концентрации СРБ до 7,8 мг/л, в связи с чем в июне 2019 г. доза препарата увеличена до 15 мг/сут, метотрексат отменен в связи с неэффективностью, присоединен гидроксихлорохин в дозе 400 мг/сут.

До декабря 2019 г. состояние оставалось без ухудшения, содержание СРБ, фибриногена и СОЭ в пределах нормальных значений. Однако при попытке снижения дозы преднизолона пациентка стала отмечать появление и постепенное нарастание болей в мышцах и суставах, двусторонних головных болей в височной области, припухлости височной артерии и отсутствие пульсации в ней, прогрессирующее ухудшение зрения с эпизодами выпадения/сужения полей, потливость. В мае 2020 г. появились и стали усиливаться загрудинные боли тупого характера. Содержание СРБ – 6 мг/л. При ультразвуковом исследований брахиоцефальных сосудов и артерий верхних конечностей в июне 2020 г. без отрицательной динамики. К июлю 2020 г. доза преднизолона составила 3,75 мг/сут. При КТ в августе 2020 г. отмечена отрицательная динамика в виде увеличения диаметра аневризмы восходящего отдела грудной аорты с 50-52 до 56-57 мм. В сентябре 2020 г. при ультразвуковой допплерографии выявлено поражение поверхностных височных артерий по типу артериита с формированием стеноза до 70% слева и до 50% справа, а также подмышечных артерий до 20%. Учитывая развитие рецидива основного заболевания на фоне комбинированной терапии преднизолоном, гидроксихлорохином и метотрексатом (анамнестически), начата терапия ингибитором рецепторов интерлейкина-6 тоцилизумабом в дозе 162 мг подкожно один раз в неделю, доза преднизолона повышена до 15 мг/сут. Позднее переведена на внутривенное введение тоцилизумаба в дозе 520 мг в месяц. В результате проводимой терапии наблюдались снижение лабораторных показателей воспаления (СРБ, СОЭ), улучшение общего самочувствия в виде уменьшения слабости, отсутствия потливости. Постепенно доза преднизолона снижена до 10 мг/сут.

В мае 2021 г. при мультиспиральной КТ аорты выявлено увеличение диаметра аневризмы на 6-7 мм. При эхокардиографии определялась недостаточность аортального клапана 2-3 степени. Выполнено протезирование аортального клапана и восходящего отдела и дуги аорты, шунтирование передней межжелудочковой артерии. В июле 2021 г. содержание СРБ – 1,1 мг/л, СОЭ – 3 мм/ч. Диагностирована ремиссия ГКА.

П.И. Новиков. Выделяют две группы симптомов ГКА: краниальные, связанные с поражением черепных артерий, и экстракраниальные, развивающиеся при повреждении аорты и ее ветвей. К первым относятся

головная боль, перемежающая “хромота” нижней челюсти, боль при пальпации головы, снижение/потеря зрения, изменения височной артерии (боль при пальпации, уплотнение, узелки, отсутствие пульса), ко вторым – перемежающаяся “хромота” верхних и нижних конечностей, боль в спине и груди, связанная с воспалением или расслоением аорты [4]. Как и в нашем наблюдении, у большинства пациентов выявляют симптомы системного воспаления в виде лихорадки, повышения содержания СРБ и СОЭ [2]. Соответственно, условно выделяют два фенотипа заболевания: краниальный ГКА и экстракраниальный ГКА с поражением крупных сосудов. ГКА часто, в 40-60% случаев, сочетается с РПМ [4]. Длительная лихорадка, которая наблюдалась у нашей пациентки, развивается по данным отдельных исследований менее чем у половины пациентов [2,5,6]. Наличие лихорадки у пациентов с ГКА ассоциировано с более высокими уровнями воспалительных маркеров, большей частотой развития анемии и меньшей вероятностью ишемических проявлений [7-9]. Лихорадка неясного генеза во всех случаях требует проведения тщательного дифференциального диагноза, в том числе со злокачественными опухолями [10] .

А.Д. Мешков. В клинике им. Е.М. Тареева мы обследовали 115 больных ГКА, который сопровождался РПМ в 55 случаях. У 90 (78,3%) пациентов одним из первых симптомов была головная боль, которая чаще всего локализовалась в височной области. У большинства больных наблюдались слабость, снижение массы тела и повышение температуры тела. Примерно у четверти больных в начале заболевания отмечались изменения со стороны органа зрения, в том числе тяжелые (выпадение полей зрения, внезапная слепота на один глаз, диплопия). У каждого пятого больного определялась боль в нижней челюсти, усиливающаяся при жевании [11].

С.В. Моисеев. Какова роль лабораторных показателей в диагностике ГКА?

Е.Е. Филатова. Изменения лабораторных показателей при ГКА неспецифичны и отражают воспаление. Тем не менее, именно резкое повышение СОЭ и/или содержания СРБ обычно позволяет заподозрить системный васкулит у пожилого пациента, жалующегося на внезапно появившуюся головную боль, ухудшение зрения и т.п. Классификационным критерием ГКА считают увеличение СОЭ более 50 мм/ч. По данным недавно проведенного мета-анализа, у пациентов с ГКА чаще всего отмечают повышение СОЭ более 60 мм/ч и содержания СРБ более 25 мг/л [2], хотя в редких случаях эти показатели увеличиваются незначительно или остаются нормальными [5,12]. У нашей пациентки исходная СОЭ составляла 53 мм/ч, а содержание СРБ – 82 мг/л. У больных ГКА нередко встречается нормохромная или гипохромная нормоцитарная анемия [8,12], развитие которой обычно связано с высокой системной воспалительной активностью [8]. Может наблюдаться повышение активности печеночных ферментов и щелочной фосфатазы, которое может быть следствием артериита печеночной артерии или аутоиммунных нарушений [10,13].

А.Д. Мешков. В нашем исследовании СОЭ была повышена более 30 мм/ч у 91 (79,1%) из 115 больных ГКА, в том числе более 60 мм/ч – у 45 (39,1%). В среднем она составила 54,5 мм/ч. Повышение уровня СРБ более 5 мг/л мы выявили у 71 (61,7%) пациента. У большинства больных концентрация СРБ составляла от 10 до 50 мг/л. Анемия (гемоглобин <100 г/л) встречалась у 30 (26,1%) больных, тромбоцитоз (>350×10⁹/л) – у 63 (54,7%) [11].

С.В. Моисеев. С какими заболеваниями может сочетаться ГКА?

Е.В. Чачило. Как указано выше, ГКА часто сочетается с РПМ [15], которая проявляется болями и скованностью в мышцах плечевого и/или тазового пояса. Могут наблюдаться артрит и теносиновит [4,15,16], а также RS3PE-синдром, характеризующийся симметричным полиартритом и выраженным двусторонним отеком кистей/стоп и отсутствием деструктивного процесса в суставе и повышенного ревматоидного фактора [4]. Развитие сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ГКА может быть обусловлено как традиционными факторами риска (пожилой возраст, дислипидемия, курение), так и специфическими для ГКА факторами – выраженным системным воспалением, длительным лечением глюкокортикоидами [6]. У больных повышен риск формирования аневризмы и расслоения аорты. ГКА может приводить к повреждению коронарных сосудов и инфаркту миокарда [18].

С.В. Моисеев. Каковы современные классификационные критерии ГКА? Нужно ли всем больным проводить биопсию височной артерии? Какую роль играют неинвазивные визуализирующие методы в диагностике заболевания?

О.О. Бородин. Классификационные критерии ГКА были предложены Американской коллегией ревматологов в 1990 г. [19]:

1. Возраст на момент начала заболевания старше 50 лет.
2. Развитие “новой” головной боли.
3. Поражение височной артерии – болезненность при пальпации или снижение пульсации.
4. СОЭ ⩾50 мм/ч.
5. Изменения, выявляемые при биопсии височной артерии: васкулит с мононуклеарными клетками или гранулематозное воспаление, обычно с гигантоклеточными инфильтратами.

Наличие 3 из 5 критериев позволяет классифицировать заболевание как ГКА. В оригинальном исследовании чувствительность предложенных критериев составила 93,5%, специфичность – 91,2% [20], а в недавно проведенном исследовании Seeliger и соавт. – 81,1% и 94,9%, соответственно [21]. Позднее были предложены пересмотренные критерии Американской коллегии ревматологов [22], а также критерии, разработанные на основе исследования DCVAS [23]. Следует отметить, что указанные критерии не применимы к такаясу-подобному варианту ГКА. Например, в представленном наблюдении у пациентки в начале заболева-

ния имелись только 2 классификационных критерия – пожилой возраст и увеличение СОЭ. Долгое время “золотым стандартом” диагностики ГКА считали биопсию височной артерии, хотя этот метод имеет очевидные ограничения: инвазивное исследование, которое не всегда можно быстро провести по техническим причинам, возможность ложноотрицательных результатов при лечении иммуносупрессивными препаратами более 10 дней, отсутствие поражения височных артерий при экстракраниальных формах ГКА [24]. Следует отметить, что повторная биопсия височной артерии у пациентов с ГКА может указывать на сохранение воспалительных изменений несмотря на подавление клинических и лабораторных признаков активности [25]. Ранее было принято считать, что чем длиннее биопсийный участок, тем выше вероятность положительного результата [26]. Однако в настоящее время есть ряд исследований, доказывающих, что от размера биопсийного материала результат исследования существенно не зависит [26,27]. Тем не менее, рекомендуется иссекать не менее 10 мм височной артерии для последующего морфологического изучения

А.Д. Мешков. В клинике Е.М. Тареева биопсия височной артерии была выполнена у 10 больных. Одна пациентка была направлена на биопсию с подозрением на ГКА в связи с утолщением височных артерий, однако при гистологическом исследовании обнаружено отложение амилоида, а впоследствии диагностирована множественная миелома. При гистологическом исследовании признаки ГКА имелись в 5 (50%) из 10 случаев. У 4 пациентов с отрицательными результатами биопсии диагноз ГКА был подтвержден при магнитно-резонансной томографии (МРТ) брахиоцефальных сосудов, а у 3 пациентов – на основании типичной клинической картины и отчетливой эффективности глюкокортикостероидов [11].

Е.Е. Филатова. Альтернативой биопсии височной артерии считают ультразвуковое исследование височных артерий (ствол и ветви), а также подмышечных артерий (с двух сторон). В исследовании TABUL у 381 пациентов с ГКА были сопоставлены результаты биопсии височной артерии и ультразвукового исследования височных и подмышечных артерий. Чувствительность и специфичность биопсии составили 91% и 81%, соответственно, ультразвукового исследования – 93% и 77% [29]. Характерным признаком воспалительной инфильтрации стенки артерии при ультразвуковом исследовании является гипоэхогенное утолщение стенки сосуда, или так называемый “ореол” (halo), впервые описанный в 1995 г. [30]. При этом утолщенная вследствие воспаления стенка артерии не сжимается под давлением ультразвуковым датчиком [31]. Кроме того, отмечают увеличение толщины комплекса интима-медиа (КИМ) пораженной при ГКА артерии. У здоровых людей в возрасте в среднем 72 лет средняя толщина КИМ составила 0,6 мм для подмышечных артерий и 0,2 мм для височных, в то время как при ГКА эти показатели увеличиваются в 2-3 раза [32]. По данным мета-анализа 32 исследований, проводившихся с 1993 по 2017 г., чувствительность ультразвукового исследования височной артерии в диагностике ГКА составила 55-77% и была сопоставима с таковой биопсии (77%) [33]. Следует отметить, что чувствительность ультразвукового исследования, как и биопсии, снижается после начала терапии глюкокортикостероидами [33-36]. Таким образом, ультразвуковое исследование является эффективной, неинвазивной и недорогой альтернативой биопсии височных артерий. Метод может быть использован как для диагностики ГКА, так и оценки динамики поражения сосудов. Однако ультразвуковое исследование не позволяет оценить поражение сосудистого русла нетипичной локализации.

Н.М. Буланов. В нашем наблюдении у пожилой пациентки с лихорадкой неясного генеза, у которой отсутствовали клинические признаки поражения височной артерии, диагноз ГКА был заподозрен на основании утолщения стенки грудной части аорты, выявленного при КТ. Воспалительный характер этих изменений подтверждался накоплением ^{18}F-фтордезоксиглюкозы в стенке аорты и других сосудов при ПЭТ/КТ. КТ позволяет обнаружить утолщение стенок аорты и ее основных ветвей у части больных ГКА, хотя на ранних стадиях васкулита крупных сосудов изменения могут отсутствовать [38]. Признаком васкулита при КТ считают концентрическое утолщение стенки сосуда, как правило, с поздним контрастированием и наличием отека сосудистой стенки [39]. Чувствительность и специфичность КТ-ангиографии в диагностике васкулита с поражением крупных сосудов составляют 73% и 78%, соответственно [40]. При экстракраниальной и смешанной формах заболевания КТ с контрастированием и МРТ позволяют также выявить аневризму аорту [41]. Так, у нашей пациентки имелась аневризма восходящего отдела аорты, которая увеличилась в динамике, что в сочетании с лабораторными признаками сохраняющегося воспаления указывало на активность заболевания и послужило основанием для усиления иммуносупрессивной терапии.

И.О. Смитиенко. В 2018 г. были опубликованы рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR) по применению неинвазивных визуализирующих методов исследования, включая ультразвуковое исследование, МРТ, КТ и ПЭТ, при васкулитах крупных сосудов [42]. Основные положения этих рекомендаций приведены ниже:

- Пациентам с подозрением на ГКА рекомендуется проведение визуализирующих исследований на ранних этапах, однако они не должны задерживать начало лечения.
- Если диагноз ГКА высоко вероятен на основании клинических данных и подтверждается результатами визуализирующего исследования, то ГКА может быть диагностирован без дополнительных исследований, в том числе биопсии височной артерии или других визуализирующих методов. Напротив, диагноз ГКА мало вероятен при отсутствии типичных клиниче-

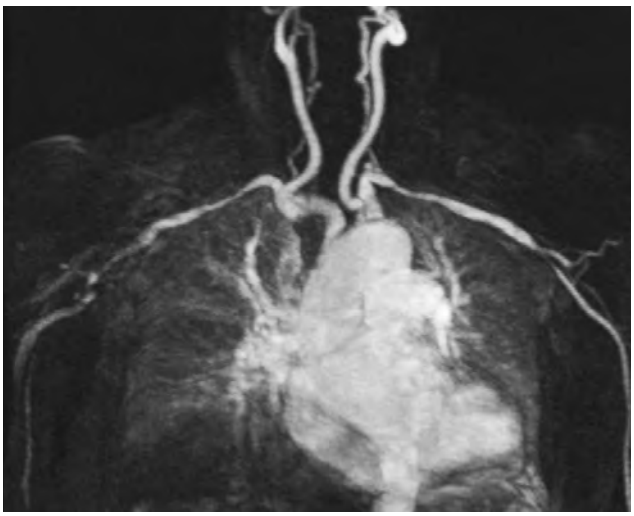


Рис. 2. МР-ангиография - стенозы подмышечных и плечевых артерий

ских данных и отрицательном результате визуализирующего исследования. В остальных случаях необходимы дополнительные исследования для постановки диагноза.

- Ультразвуковое исследование височных и подмышечных артерий рекомендуется в качестве первого метода визуализации у пациентов с краниальной или смешанной формой ГКА. Наиболее характерный признак – наличие “ореола”.
- Для визуализации черепных артерий и оценки воспаления стенок сосудов может использоваться МРТ высокого разрешения, особенно если результаты ультразвукового исследования оказываются неинформативными.
- КТ и ПЭТ не рекомендуются применять для оценки воспалительного процесса в краниальных артериях.
- Ультразвуковое исследование, ПЭТ, МРТ и/или КТ могут использоваться для обнаружения воспаления стенок и/или изменений просвета экстракраниальных артерий и подтверждения диагноза ГКА. Ультразвуковой метод имеет ограниченную ценность в диагностике аортита.
- Обычную ангиографию не рекомендуется применять для диагностики ГКА или артериита Такаясу, так как она может быть заменена указанными выше неинвазивными методами.
- У пациентов с предположительным обострением ГКА или артериита Такаясу визуализирующие методы помогают подтвердить или исключить его.
- У пациентов с васкулитом с поражением крупных сосудов МР- или КТ-ангиография и/или ультразвуковое исследование могут использоваться для мониторирования структурных повреждений, особенно для выявления стеноза, окклюзии, дилатации и/или аневризм. Частоту скрининга, а также метод визуализации выбирают индивидуально.
- Инструментальное обследование должно проводиться обученным специалистом с использованием соответствующего оборудования. Надежность визуализации может быть повышена путем специального обучения специалистов.

В целом приведенные рекомендации отражают повышение роли неинвазивных методов визуализации крупных артерий в диагностике ГКА в клинической практике (рис. 2). Биопсию височной артерии сегодня уже не считают обязательным методом исследования, необходимым для подтверждения этого диагноза. Тем не менее, она обоснована в сомнительных случаях, так как результаты любого современного метода, включая МР-ангиографию, могут оказаться ложноотрицательными [43,44].

А.Д. Мешков. В рекомендациях EULAR 2018 г. в качестве одного из методов диагностики васкулита с поражением крупных сосудов включена ПЭТ/КТ с ^{18}F-фтордезоксиглюкозой. Характерным для ГКА признаком является накопление радиоактивного препарата в стенке пораженных артерий [45]. В настоящее время обсуждается возможность применения ПЭТ/КТ не только для диагностики, но и оценки активности ГКА [46], хотя последний вопрос остается спорным [47]. Некоторые исследования свидетельствуют о том, что МР-ангиография позволяет лучше оценить распространенность поражения артерий при системном васкулите крупных сосудов, а ПЭТ/КТ более информативна в оценке воспалительной активности [48]. Ограничением ПЭТ/КТ является высокая стоимость, поэтому в нашей стране этот метод чаще используют для подтверждения диагноза, как в нашем наблюдении. В клинике Е.М. Тареева ПЭТ была выполнена 23 пациентам с ГКА, 6 из которых уже начали иммуносупрессивную терапию. У 14 из 17 больных, не получавших глюкокортикостероиды, отмечено интенсивное накопление радиофармпрепарата в пораженных сосудах, чаще всего в области грудного (90,9%) и брюшного отделов аорты (68,2%), подключичных артерий (77,3%), общих сонных артерий (77,3%), плечеголовного ствола (36,4%), общих подвздошных (27,3%) и подмышечных (27,3%) артерий. В оставшихся трех случаях интенсивность накопления была ниже [11]. Необходимо учитывать, что накопление ^{18}F-фтордезоксиглюкозы в стенке артерий может наблюдаться не только при воспалении, но и атеросклерозе, что особенно актуально для пациентов с ГКА, который развивается в пожилом или старческом возрасте. Для ГКА характерно диффузное и более интенсивное накопление радиофармпрепарата в стенке крупных артерий, хотя ПЭТ/КТ остается недостаточно стандартизированным методом [49].

С.В. Моисеев. Каковы современные подходы к лечению ГКА?

П.И. Новиков. Для лечения ГКА в настоящее время используют глюкокортикостероиды, иммуносупрессивные препараты (метотрексат, азатиоприн, лефлуномид) и тоцилизумаб [50]. Схему лечения подбирают в зависимости от тяжести течения заболевания, наличия поражения органа зрения и ответа на предыдущую терапию [51]. Стартовая доза глюкокортикостероидов при ГКА

составляет 40-60 мг/сут в пересчете на преднизолон [3]. У пациентов с поражением органа зрения лечение обычно начинают с внутривенного введения глюкокортикостероидов в высоких дозах (пульс-терапии) [52]. Длительная терапия глюкокортикостероидами, в том числе в относительно невысоких дозах, у пациентов пожилого и старческого возраста часто сопровождается различными нежелательными эффектами, поэтому глюкокортикостероиды обычно сочетают с иммуносупрессивными препаратами, оказывающими стероидосберегающее действие. Препаратом выбора является метотрексат, который изучали в трех рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях [53-55]. По данным мета-анализа этих исследований, применение метотрексата в дозе от 7,5 до 15 мг/нед привело к снижению частоты рецидивов ГКА и позволило уменьшить кумулятивную дозу глюкокортикостероидов [56]. В нескольких неконтролируемых исследованиях показана эффективность лефлуномида у пациентов с ГКА [57-60], которая подтверждена также в одном открытом контролируемом исследовании [61]. Эффективность поддерживающей терапии азатиоприном в дозе 150 мг/сут изучалась в небольшом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у 31 пациента с ГКА [62]. Разница доз глюкокортикостероидов между двумя группами отсутствовала через 36 недель, однако достигла статистической значимости через 52 недели, хотя и была умеренной. В представленном наблюдении мы применяли также гидроксихлорохин 400 мг/сут в дополнение к глюкокортикостероидам. Эффективность этого препарата не была подтверждена в небольшом плацебо-контролируемом исследовании [63], однако исключить возможную пользу гидроксихлорохина нельзя, в том числе учитывая положительный опыт его применения у пациентов с системной красной волчанкой.

При рефрактерном или рецидивирующем течении ГКА могут быть использованы ингибиторы рецепторов интерлейкина (ИЛ)-6, концентрация которого в сыворотке крови резко повышена при этом заболевании [64-66]. Впервые эффективность тоцилизумаба при ГКА была продемонстрирована в исследовании Villiger и соавт. [67]. В многоцентровом, двойном слепом, плацебо-контролируемом 52-недельном исследовании GiACTA была изучена эффективность тоцилизумаба в дозе 162 мг один раз в неделю или в две недели в сочетании с глюкокортикостероидами. Частота достижения полной ремиссии на 52-й неделе составила 53-56% в группах тоцилизумаба и 14-18% в группах плацебо [68]. В другом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у 161 пациента с ГКА изучали эффективность сирукумаба, однако это исследование было прекращено досрочно [69].

О.О. Бородин. У пациентов с ГКА изучается эффективность и других генно-инженерных препаратов. В частности, у таких больных выявлено увеличение количества регуляторных Т-клеток, продуцирующих ИЛ-17 [70], что послужило основанием для проведения рандомизированного двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования секукинумаба, блокирующего действие ИЛ-17А (NCT03765788) [71]. В двойном слепом рандомизированном исследовании у 49 пациентов с ГКА изучали эффективность абатацепта, блокирующего костимуляцию Т-лимфоцитов. Через 12 мес безрецидивная выживаемость составила 48% в группе абатацепта и 31% в группе плацебо (p=0,049) [72]. Полученные данные указывают на перспективность дальнейшего изучения эффективности этого препарата у больных ГКА. Hernandez-Rodriguez и соавт. выявили увеличение тканевой экспрессии мРНК ИЛ-1β, фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α) и ИЛ-6 в образцах височной артерии у 36 пациентов с ГКА [73], однако попытки применения ингибиторов ФНО-α (инфликсимаба, этанерцепта и адалимумаба) для лечения этого заболевания в клинических исследованиях оказались безуспешными [74-77]. Важную роль в патогенезе ГКА играют CD4+ Т-клетки [78], которые дифференцируются в Тх1 и Тх17 клетки, продуцирующие ИФН-γ и ИЛ-17, соответственно [79]. Эти цитокины активируют макрофаги, гигантские клетки и гладкомышечные клетки, тем самым способствуя ремоделированию сосудов и развитию ишемических проявлений ГКА [80]. В дифференцировке Тх1 и Тх17 участвуют ИЛ-12 и ИЛ-23, имеющие одну общую субъединицу (p40) [81]. Устекинумаб – это гуманизированное моноклональное антитело к p40, которое блокирует действие как ИЛ-12, так и ИЛ-23 [82]. В открытом неконтролируемом исследовании показана эффективность устекинумаба в лечении 14 пациентов с рефрактерным течением ГКА [83], что указывает на целесообразность проведения более крупных контролируемых исследований этого препарата. Описаны случаи успешного применения анакинры, блокирующей рецепторы ИЛ-1, у пациентов с рефрактерным ГКА [84]. В плацебо-контролируемом исследовании изучались эффективность и безопасность гевокизумаба – рекомбинантного гуманизированного антитела против ИЛ-1β, однако это исследование не было завершено.

С.В. Моисеев. ГКА – это относительно нередко встречающийся системный васкулит, развивающийся у людей пожилого и старческого возраста. Типичные проявления ГКА – внезапно развившаяся головная боль, обычно односторонняя, в сочетании с уплотнением и болезненностью височной артерии и лабораторными признаками воспаления (повышением СОЭ и/или содержания СРБ). Реже встречается такаясу-подобный вариант ГКА, характеризующийся преимущественным поражением аорты и крупных ее ветвей. В прошлом для подтверждения диагноза ГКА считали необходимой биопсию височной артерий, однако в настоящее время с этой целью чаще применяют неинвазивные методы визуализации сосудов, в том числе МР- и КТ-ангиографию и ПЭТ/КТ. Основой лечения ГКА остаются глюкокортикостероиды, которые обычно сочетают с иммуносупрессивными препаратами, оказывающими стероидосберегающее действие. В исследовании GiACTA были показаны эффективность и безопасность

тоцилизумаба, который стал первым генно-инженерным биологическим препаратом, одобренным для лечения ГКА.

Конфликт интересов: нет.

1. Dinkin M, Johnson E. One giant step for giant cell arteritis: Updates in diagnosis and treatment. Curr Treat Options Neurol 2021;23(2):6.
2. van der Geest KSM, Sandovici M, Brouwer E, et al. Diagnostic accuracy of symptoms, physical signs, and laboratory tests for giant cell arteritis: A systematic review and meta-analysis. JAMA Intern Med 2020;180(10):1295-304.
3. Hellmich B, Agueda A, Monti S, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. Ann Rheum Dis 2020; 79(1):19-30.
4. Dejaco C, Duftner C, Buttgereit F, et al. The spectrum of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: revisiting the concept of the disease. Rheumatology 2017;56(4):506-15.
5. Salehi Abari I. 2016 ACR Revised Criteria for Early Diagnosis of Giant Cell (Temporal) Arteritis. Autoimmune Dis 2016;3:119-22.
6. İnce B, Artan S, Yalcinkaya Y, et al. Long-term follow-up of 89 patients with giant cell arteritis: a retrospective observational study on disease characteristics, flares and organ damage. Rheumatol Int 2021;41:1-10.
7. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrua C, Amor-Dorado JC, Llorca J. Fever in biopsy-proven giant cell arteritis: Clinical implications in a defined population. Arthritis Care Res (Hoboken) 2004;51(4):652-55.
8. Gonzalez-Gay MA, Lopez-Diaz MJ, Barros S, et al. Giant cell arteritis: Laboratory tests at the time of diagnosis in a series of 240 patients. Medicine (Baltimore) 2005;84(5):277-90.
9. Czihal M, Tatò F, Förster S, et al. Fever of unknown origin as initial manifestation of large vessel giant cell arteritis: Diagnosis by colour-coded sonography and 18-FDG-PET. Clin Exp Rheumatol 2010;28:549-552.
10. Hysa E, Castagna A, Manzo C. Liver involvement in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. Reumatologia 2020;58(6):444–5.
11. Мухин Н.А., Мешков А.Д., Новиков П.И. и др. Гигантоклеточный артериит: клинические проявления и методы ранней диагностики. Клин фармакол тер 2015;24(3):79-85 [Mukhin NA, Meshkov AD, Novikov PI, et al. Giant cell arteritis: clinical manifestations and methods of early diagnosis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2015; 24 (3): 79-85 (In Russ.)].
12. Bosnić D, Barešić M, Padjen I, et al. Fever of unknown origin: large vessel vasculitis diagnosed by PET/CT. Rheumatol Int 2013;33(9):2417-21.
13. Martins P, Teixeira V, Teixeira FJ, et al. Giant cell arteritis with normal inflammatory markers: case report and review of the literature. Clin Rheumatol 2020; 39(10):3115-25.
14. Kyle V. Laboratory investigations including liver in polymyalgia rheumatica/giant cell arteritis. Baillieres Clin Rheumatol 1991;5(3):475-84.
15. Alba MA, García-Martínez A, Prieto-González S, et al. Relapses in patients with giant cell arteritis: prevalence, characteristics, and associated clinical findings in a longitudinally followed cohort of 106 patients. Medicine (Baltimore) 2014;93(5): 194-201.
16. Buttgereit F, Dejaco C, Matteson EL, Dasgupta B. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: a systematic review. JAMA 2016;315(22):2442-58.
17. Gonzalez-Gay M, Ortego-Jurado M, Ercole L, Ortego Centeno N. Giant cell arteritis: is the clinical spectrum of the disease changing? BMC Geriatr 2019; 19:200.
18. Knockaert DC. Cardiac involvement in systemic inflammatory diseases. Eur Heart J 2007;28(15):1797-804.
19. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. Arthritis Rheum 1990;33(8):1122-8.
20. Fries JF, Hunder GG, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis: Summary. Arthritis Rheum 1990;33(8):1135-6.
21. Seeliger B, Sznajd J, Robson JC, et al. Are the 1990 American College of Rheumatology vasculitis classification criteria still valid? Rheumatology (Oxford) 2017;56(7):1154-61.
22. Sait M, Lepore M, Kwasnicki R, et al. The 2016 revised ACR criteria for diagnosis of giant cell arteritis – Our case series: Can this avoid unnecessary temporal artery biopsies? Int J Surg 2017;9: 19-23.
23. Ponte C, Grayson P, Suppiah R, et al. Classification criteria for large-vessel vasculitis. Rheumatology 2019;58(Suppl 2):1.
24. Moiseev S V, Smitienko I, Bulanov N, Novikov PI. The role of temporal artery biopsy in patients with giant-cell arteritis is debated. Ann Rheum Dis 2019; 78(4):31.
25. Maleszewski JJ, Younge BR, Fritzlen JT, et al. Clinical and pathological evolution of giant cell arteritis: a prospective study of follow-up temporal artery biopsies in 40 treated patients. Mod Pathol 2017;30(6):788-96.
26. Ypsilantis E, Courtney ED, Chopra N, et al. Importance of specimen length during temporal artery biopsy. Br J Surg 2011;98:1556-60.
27. Grossman C, Ben-Zvi I, Barshack I, Bornstein G. Association between specimen length and diagnostic yield of temporal artery biopsy. Scand J Rheumatol 2017;46(3):222-5.
28. Papadakis M, Kaptanis S, Kokkori-Steinbrecher A, et al. Temporal artery biopsy in the diagnosis of giant cell arteritis: Bigger is not always better. Am J Surg 2018;215(4):647-50.
29. Luqmani R, Lee E, Singh S, et al. The role of ultrasound compared to biopsy of temporal arteries in the diagnosis and treatment of giant cell arteritis (TABUL): a diagnostic accuracy and cost-effectiveness study. Healh Technol Assess 2016; 20(90):313.
30. Schmidt WA, Kraft HE, VЪlker L, et al. Colour Doppler sonography to diagnose temporal arteritis. Lancet 1995;345(8953):866.
31. Chrysidis S, Duftner C, Dejaco C, et al. Definitions and reliability assessment of elementary ultrasound lesions in giant cell arteritis: a study from the OMERACT Large Vessel Vasculitis Ultrasound Working Group. RMD open 2018;4(1):598.
32. SchKfer VS, Juche A, Ramiro S, et al. Ultrasound cut-off values for intima-media thickness of temporal, facial and axillary arteries in giant cell arteritis. Rheumatology 2017;56(9):1479-83.
33. Rubenstein E, Maldini C, Gonzalez-Chiappe S, et al. Sensitivity of temporal artery biopsy in the diagnosis of giant cell arteritis: a systematic literature review and meta-analysis. Rheumatology 2020;59(5):1011-20.
34. Nielsen BD, Gormsen LC, Hansen IT, et al. Three days of high-dose glucocorticoid treatment attenuates large-vessel ^{18}F-FDG uptake in large-vessel giant cell arteritis but with a limited impact on diagnostic accuracy. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2018;45(7):1119-28.
35. Schmidt WA, Kraft HE, Vorpahl K, et al. Color duplex ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis. N Engl J Med 1997;337:1336-42.
36. Muto G, Yamashita H, Takahashi Y, et al. Large vessel vasculitis in elderly patients: early diagnosis and steroid-response evaluation with FDG-PET/CT and contrast-enhanced CT. Rheumatol Int 2014;34(11):1545-54.
37. Fuchs M, Briel M, Daikeler T, et al. The impact of ^{18}F-FDG PET on the management of patients with suspected large vessel vasculitis. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2012;39(2):344-53.
38. Khan A, Dasgupta B. Imaging in giant cell arteritis. Curr Rheumatol Rep 2015; 17(8):52.
39. Prieto-González S, Arguis P, García-Martínez A, et al. Large vessel involvement in biopsy-proven giant cell arteritis: prospective study in 40 newly diagnosed patients using CT angiography. Ann Rheum Dis 2012;71:1170-76.
40. Lariviere D, Benali K, Coustet B, et al. Positron emission tomography and computed tomography angiography for the diagnosis of giant cell arteritis: A real-life prospective study. Medicine (Baltimore) 2016;95(30):4146.
41. Mackie SL, Hensor EMA, Morgan AW, Pease CT. Should I send my patient with previous giant cell arteritis for imaging of the thoracic aorta? A systematic literature review and meta-analysis. Ann Rheum Dis 2014;73(1):143-8.
42. Dejaco C, Ramiro S, Duftner C, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. Ann Rheum Dis 2018; 77(5):636-43.
43. Seitz L, Wagner F, Christ L, et al. No blood for dark-blood: false-negative MRI in a patient with giant cell arteritis and occluded left temporal artery. Rheumatology 2021;60(4):2025-6.
44. Christoph BT, Gregor S, Markus A, et al. The clinical benefit of imaging in the diagnosis and treatment of giant cell arteritis. SWISS Med Wkly 2018;148:46-61.
45. Puppo C, Massollo M, Paparo F, et al. Giant cell arteritis: a systematic review of the qualitative and semiquantitative methods to assess vasculitis with ^{18}F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. 2014;57:42-48.
46. Novikov PI, Meshkov AD, Moiseev SV. Positron emission tomography in giant cell arteritis: a new diagnostic tool? Ann Rheum Dis. 2014;73(11):70.
47. Grayson PC, Alehashemi S, Bagheri AA, et al. (18)F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography as an imaging biomarker in a prospective, longitudinal cohort of patients with large vessel vasculitis. Arthritis Rheumatol (Hoboken) 2018;70(3):439-49.
48. Quinn KA, Ahlman MA, Malayeri AA, et al. Comparison of magnetic resonance angiography and (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in large-vessel vasculitis. Ann Rheum Dis 2018;77(8):1165-71.
49. Nienhuis PH, van Praagh GD, Glaudemans AWJM, et al. A review on the value of imaging in differentiating between large vessel vasculitis and atherosclerosis. J Pers Med 2021;11(3):236.
50. Новиков П.И., Зыкова А.С., Моисеев С.В. Современная терапия системных васкулитов: достижения и перспективы. Терапевтический архив 2018;90(1): 76-85. [Novikov PI, Zykova AS, Moiseev SV. The modern therapy of systemic vasculitides: perspectives and challenges. Therapevticheskii archiv 2018;90(1):76-85 (In Russ.)].
51. Смитиенко ИО, Новиков ПИ, Мешков АД, Моисеев СВ. Рекомендации по лечению гигантоклеточного артериита французской группы по изучению васкулитов крупных сосудов. Клин фармакол тер 2017;26(5):57-64. [Smitienko IO, Novikov PI, Meshkov AD, Moiseev SV. Management of giant cell arteritis: recommendations of the french study group for large vessel vasculitis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2017;26(5):57-64 (In Russ.)].
52. Mazlumzadeh M, Hunder GG, Easley KA, et al. Treatment of giant cell arteritis using induction therapy with high-dose glucocorticoids: A double-blind, placebo-controlled, randomized prospective clinical trial. Arthritis Rheum 2006;54(10): 3310-8.
53. Jover JA, Hernandez-García C, Morado IC, et al. Combined treatment of giant-cell arteritis with methotrexate and prednisone: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 2001;134(2):106-14.
54. Hoffman GS, Cid MC, Hellmann DB, et al. A multicenter, randomized, double–blind, placebo–controlled trial of adjuvant methotrexate treatment for giant cell arteritis. Arthritis Rheum 2002;46(5):1309-18.
55. Spiera RF, Mitnick HJ, Kupersmith M, et al. A prospective, double-blind, randomized, placebo controlled trial of methotrexate in the treatment of giant cell arteritis (GCA). Clin Exp Rheumatol 2001;19(5):495-502.
56. Mahr AD, Jover JA, Spiera RF, et al. Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: an individual patient data meta–analysis. Arthritis Rheum 2007;56(8):2789-97.
57. Tomelleri A, Coath F, Sebastian A, et al. Long-term efficacy and safety of leflunomide in large-vessel giant cell arteritis: A single-center, 10-year experience. J Clin Rheumatol 2022;28(1):297-300.
58. Tengesdal S, Diamantopoulos AP, Myklebust G. Leflunomide versus methotrexate in treatment of giant cell arteritis: comparison of efficacy, safety, and drug survival. Scand J Rheumatol 2019;48(4):333-5.

59. Adizie T, Christidis D, Dharmapaliah C, et al. Efficacy and tolerability of leflunomide in difficult-to-treat polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: a case series. Int J Clin Pract 2012;66(9):906-9.
60. Diamantopoulos AP, Hetland H, Myklebust G. Leflunomide as a corticosteroid-sparing agent in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: a case series. Biomed Res Int 2013;2013:120638.
61. Ho A. Does leflunomide have a role in giant cell arteritis? An open-label study. Clin Rheumatol 2019;38(2):291-6.
62. De Silva M, Hazleman BL. Azathioprine in giant cell arteritis/polymyalgia rheumatica: a double-blind study. Ann Rheum Dis 1986;45(2):136-8.
63. Sailler L, Lapeyre-Mestre M, Geffray L, et al. Adding hydroxychloroquine to prednisone does not improve the outcome in giant cell arteritis: a double blind randomized controlled trial. Arthritis Rheum 2009;60(Suppl 10):1972.
64. Roche NE, Fulbright JW, Wagner AD, et al. Correlation of interleukin–6 production and disease activity in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. Arthritis Rheum 1993;36(9):1286-94.
65. Samson M, Audia S, Fraszczak J, et al. Th1 and Th17 lymphocytes expressing CD161 are implicated in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica pathogenesis. Arthritis Rheum 2012;64(11):3788-98.
66. van der Geest KSM, Abdulahad WH, Rutgers A, et al. Serum markers associated with disease activity in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. Rheumatology 2015;54(8):1397-402.
67. Villiger PM, Adler S, Kuchen S, et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2016;387:1921-7.
68. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, et al. Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis. N Engl J Med 2017;377(4):317-28.
69. Schmidt WA, Dasgupta B, Luqmani R, et al. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of sirukumab in the treatment of giant cell arteritis. Rheumatol Ther 2020;7(4):793-810.
70. Miyabe C, Miyabe Y, Strle K, et al. An expanded population of pathogenic regulatory T cells in giant cell arteritis is abrogated by IL-6 blockade therapy. Ann Rheum Dis 2017;76(5):898-905.
71. Venhoff N, Schmidt WA, Lamprecht P, et al. Efficacy and safety of secukinumab in patients with giant cell arteritis: study protocol for a randomized, parallel group, double-blind, placebo-controlled phase II trial. Trials 2021;22(1):543.
72. Langford CA, Cuthbertson D, Ytterberg SR, et al. A randomized, double-blind trial of abatacept (CTLA-4Ig) for the treatment of giant cell arteritis. Arthritis Rheumatol (Hoboken). 2017;69(4):837-45.
73. Hernandez-Rodriguez J, Segarra M, Vilardell C, et al. Tissue production of pro-inflammatory cytokines (IL-1β, TNFα and IL-6) correlates with the intensity of the systemic inflammatory response and with corticosteroid requirements in giant-cell arteritis. Rheumatology 2004;43(3):294-301.
74. Salvarani C, Cantini F, Niccoli L, et al. Treatment of refractory polymyalgia rheumatica with infliximab: a pilot study. J Rheumatol 2003;30(4):760-3.
75. Cantini F, Niccoli L, Salvarani C, et al. Treatment of longstanding active giant cell arteritis with infliximab: report of four cases. Arthritis Rheum 2001;44(12):2933-35.
76. Martinez-Taboada VM, RodrTguez-Valverde V, CarreIJo L, et al. A double-blind placebo controlled trial of etanercept in patients with giant cell arteritis and corticosteroid side effects. Ann Rheum Dis 2008;67(5):625-30.
77. Seror R, Baron G, Hachulla E, et al. Adalimumab for steroid sparing in patients with giant-cell arteritis: results of a multicentre randomised controlled trial. Ann Rheum Dis 2014;73(12):2074-81.
78. Ma-Krupa W, Jeon M-S, Spoerl S, et al. Activation of arterial wall dendritic cells and breakdown of self-tolerance in giant cell arteritis. J Exp Med 2004;199(2):173-83.
79. Terrier B, Geri G, Chaara W, et al. Interleukin–21 modulates Th1 and Th17 responses in giant cell arteritis. Arthritis Rheum 2012;64(6):2001-11.
80. Samson M, Corbera-Bellalta M, Audia S, et al. Recent advances in our understanding of giant cell arteritis pathogenesis. Autoimmun Rev 2017;16(8):833-44.
81. Weyand CM, Younge BR, Goronzy JJ. IFN-γ and IL-17-the two faces of T cell pathology in giant cell arteritis. Curr Opin Rheumatol 2011;23(1):43.
82. Samson M, GhesquiIre T, Berthier S, Bonnotte B. Ustekinumab inhibits Th1 and Th17 polarisation in a patient with giant cell arteritis. Ann Rheum Dis 2018;77(2):6.
83. Conway R, O'Neill L, O'Flynn E, et al. Ustekinumab for the treatment of refractory giant cell arteritis. Ann Rheum Dis 2016;75(8):1578-9.
84. Ly K-H, Stirnemann J, Liozon E, et al. Interleukin-1 blockade in refractory giant cell arteritis. J Bone Spine 2014;81(1):76-8.

Giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatica: clinical manifestations, diagnosis and treatment

E. Filatova[1], E. Chachilo[1], N. Bulanov[1], O. Borodin[1], A. Meshkov[2], I. Smitienko[3], P. Novikov[1], S. Moiseev[1]

[1]Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, [2]Russian Research Clinical Center of Gerontology, Moscow, [3]International Inistitute of Postgarduate Medical Education, Moscow, Russia

Giant cell arteritis (GCA) is a systemic vasculitis that affects large and medium-sized vessels and is usually seen in the older adults over 50 years of age. The clinical picture is characterized by a wide range of symptoms from jaw claudication and headache to fever of unknown origin. GCA is frequently accompanied by polymyalgia rheumatica. For many years, temporal artery biopsy has been considered the diagnostic 'gold standard' for GCA. However, today it is usually replaced by noninvasive methods, including ultrasound, computed tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography. Treatment of GCA depends on the clinical form and severity of the disease and includes oral glucocorticosteroids, that are used in combination with immunosuppressive drugs and tocilizumab. The authors present a patient with Takaysu-like GCA and discuss the clinical symptoms, methods of diagnosis and treatment of GCA.

Keywords. *Giant cell arteritis, polymyalgia rheumatica, diagnosis, treatment.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: E. Filatova. Tareev Clinic of Internal Diseases. Rossolimo, 11/5, Moscow 119435, Russia. filatevichk@ gmail.com.

To cite: Filatova E, Chachilo E, Bulanov N, et al. Giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatica: clinical manifestations, diagnosis and treatment. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(1):75-82 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2022-1-75-82.

Изменения фармакокинетики лекарственных средств у пациентов с ожирением

А.П. Переверзев[1], О.Д. Остроумова[1,2]

[1]ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава РФ, Москва, [2]ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова" (Сеченовский Университет) Минздрава РФ, Москва

Для корреспонденции: А.П. Переверзев, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. terapia_polimorbid@rmapo.ru.

Для цитирования: Переверзев А.П., Остроумова О.Д. Изменения фармакокинетики лекарственных средств у пациентов с ожирением. Клин фармакол тер 2022;31(1):83-90 [Pereverzev AP, Ostroumova OD. Changes in the drugs pharmacokinetics in obese patients. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(1):83-90 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2022-1-83-90.

С 1980-х годов распространенность ожирения достигла эпидемического уровня, а в 2015 г. в мире ожирением страдали более 100 млн детей и более 600 млн взрослых. Ожирение влияет на физиологические процессы, такие как проницаемость стенки кишечника, скорость опорожнения желудка, сердечный выброс, функцию печени и почек, что, в свою очередь, может обусловливать изменения фармакокинетики лекарственных средств (ЛС). Так, при ожирении увеличиваются скорость опорожнения желудка и проницаемость стенок кишечника, чтобы обеспечить питательными веществами и кислородом избыточную жировую ткань. Также у пациентов с ожирением увеличиваются объем циркулирующей крови, капиллярный кровоток и сердечный выброс, что должно способствовать увеличению кровотока в печени и усилению метаболизма ЛС с высокой печеночной экстракцией. Особенности физиологии пациентов с ожирением и ассоциированные с ними изменения фармакокинетики и фармакодинамики ЛС определяют необходимость индивидуального подбора схемы фармакотерапии и режима дозирования. Однако в инструкциях по медицинскому применению многих ЛС отсутствуют конкретные рекомендации по их дозированию у лиц с разной массой тела. В статье рассматриваются потенциальные изменения фармакокинетики и фармакодинамики ЛС, которые необходимо учитывать при назначении фармакотерапии пациентам с ожирением.

Ключевые слова. *Лекарственные средства, безопасность, нежелательные лекарственные реакции, ожирение, фармакокинетика.*

В 2015 г. ожирением (индекс массы тела [ИМТ] ⩾30 кг/м^2) в мире страдали более 100 млн детей и более 600 млн взрослых [1]. В США распространенность ожирения среди взрослых достигает 35-40%, в Великобритании и Германии – около 50%, в Китае и Японии – 15-16% [2]. В Российской Федерации, по данным многоцентрового исследования Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации (ЭССЕ-РФ), распространенность ожирения составила 29,7% [3].

Ожирение влияет на физиологические процессы, такие как проницаемость стенки кишечника, скорость опорожнения желудка, сердечный выброс, функцию печени и почек, что, в свою очередь, может обусловливать изменения фармакокинетики лекарственных средств (ЛС) [4]. Так, при ожирении увеличиваются скорость опорожнения желудка и проницаемость стенок кишечника, чтобы обеспечить питательными веществами и кислородом избыточную жировую ткань [5]. Также у пациентов с ожирением увеличиваются объем циркулирующей крови, капиллярный кровоток и сердечный выброс, что должно способствовать увеличению кровотока в печени и усилению метаболизма ЛС с высокой печеночной экстракцией [6]. Однако из-за частого наличия сопутствующей неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), приводящей к стеатозу или стеатогепатиту (НАСГ), кровоток в печени у лиц с ожирением со временем может снижаться, особенно у пациентов с тяжелыми формами ожирения [7]. У пациентов с ожирением концентрации белка и сывороточного альбумина, по-видимому, не изменяются, в то время как содержание α_1-кислого гликопротеина может быть повышено [8]. Данные о влиянии ожирения на функцию почек неоднозначны. Так, по мнению J. Ribstein и соавт. [9], у пациентов с ожирением скорость клубочковой фильтрации (СКФ) уве-

личивается [9]. По другим данным [10], наоборот, ожирение имеет тесную взаимосвязь с развитием и прогрессированием хронической болезни почек (ХБП) [10]. В настоящее время принято считать, что у пациентов с ожирением почечный клиренс первоначально увеличивается за счет компенсаторной гиперфильтрации и гиперперфузии, а, в конечном итоге, снижается в результате постоянно повышенного внутригломерулярного давления [11]. Изменения фармакокинетики ЛС у пациентов с ожирением изучены недостаточно, в том числе и потому, что такие пациенты часто недостаточно представлены в клинических исследованиях [12]. Определенные физиологические изменения у пациентов с ожирением, такие как особенности иммунного статуса и/или хроническое асептическое вялотекущее воспаление, могут оказывать влияние на фармакодинамику некоторых ЛС, например, антибактериальных препаратов [11].

Особенности физиологии пациентов с ожирением и ассоциированные с ними изменения фармакокинетики и фармакодинамики ЛС определяют необходимость индивидуального подбора схемы фармакотерапии и режима дозирования [11]. Однако в инструкциях по медицинскому применению многих ЛС отсутствуют конкретные рекомендации по их дозированию у лиц с разной массой тела.

Изменение фармакокинетики лекарственных средств при ожирении

Основными процессами в организме, которые влияют на эффективность и безопасность ЛС, являются абсорбция, распределение, метаболизм и выведение. Существенные изменения в любом из этих процессов из-за высокого процента жира в организме могут потребовать коррекции режима фармакотерапии [11].

Абсорбция. Данные о влиянии ожирения на всасывание ЛС ограничены. Хотя у пациентов с ожирением наблюдается усиление кровотока и моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), увеличение массы тела, по-видимому, не оказывает клинически значимого влияния на процесс абсорбции ЛС в ЖКТ [4]. С большей вероятностью изменения абсорбции должны касаться ЛС, вводимых трансдермально, подкожно или внутримышечно, вследствие увеличения толщины подкожной жировой клетчатки и снижения местного кровотока, однако результаты клинических исследований противоречивы [13]. Так, в исследованиях по изучению влияния ожирения на всасывание человеческого генно-инженерного инсулина короткого действия и низкомолекулярных гепаринов не было продемонстрировано изменений абсорбции при их подкожном введении [14,15], в то время как в соответствующих исследованиях отмечено снижение абсорбции после подкожного введения аналога инсулина короткого действия (инсулина лизпро) и хорионического гонадотропина человека [16,17]. Кроме того, высока вероятность развития осложнений при подкожном введении ЛС, предназначенных для внутримышечного применения, так как длина иглы может оказаться недостаточной для пациентов с избыточной жировой тканью [18].

Распределение. На распределение ЛС у пациентов с ожирением оказывают влияние количество жировой ткани, сухая масса тела, скорость кровотока, степень связывания ЛС с белками плазмы и тканями-депо [4,11]. Для пациентов с ожирением характерно увеличение массы жировой ткани, сухой массы тела, сердечного выброса, перфузии органов и снижение скорости кровотока в жировой ткани [13,19].

Степень связывания ЛС с альбумином плазмы крови при ожирении не изменяется, однако, по мнению некоторых авторов [4], возможно увеличение степени связывания ЛС с α_1-кислым гликопротеином из-за усиления его секреции у пациентов с ожирением [4].

При оценке влияния ожирения на распределение ЛС (особенно в случае длительного приема), помимо описанных выше параметров, важно учитывать и физико-химические свойства ЛС, в частности липофильность или гидрофильность молекулы. Так, для гидрофильных препаратов ключевую роль играет степень увеличения обезжиренной массы тела, тогда как для липофильных веществ – общей массы тела и массы жировой ткани. [20]. При необходимости краткосрочного введения ЛС (например, анестетиков во время операции) для индивидуального подбора дозы рекомендуется использовать сухую массу тела, так как расчет дозы, основанный на фактической массе тела, может привести к передозировке ЛС [21]. Аналогично, рекомендуется использовать сухую массу тела для индивидуального подбора дозы у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, получающих химиотерапию по поводу злокачественных новообразований [22]

Метаболизм. Метаболизм ЛС происходит в 2 фазы преимущественно в печени с участием изоферментов цитохрома P450 (CYP) (фаза I) и путем конъюгации некоторых эндогенных веществ, таких как глюкуроновая кислота, сульфаты и т.д. (фаза II) [23]. У 90% пациентов с ожирением обнаруживают гистологически подтвержденное изменение структуры и функции печени в виде неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), степень тяжести которой может варьироваться от простого стеатоза до НАСГ, сопровождающегося выраженным воспалением [24].

Основными изоферментами цитохрома P450, катализирующими реакции метаболизма большинства ЛС (окисление, гидролиз и др.), являются CYP3A4, CYP2E1, CYP2D6, CYP1A2, CYP2C9 и CYP2C19. Изоферменты находятся преимущественно в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов, а также стенке ЖКТ [25].

CYP3A4 участвует в метаболизме примерно 50% ЛС, применяемых в клинической практике [11]. Для изучения изменений активности CYP3A4 *in vivo* у различных категорий пациентов, в том числе с ожирением, используют зонды, такие как N-метилэритромицин, мидазолам, триазолам, алпразолам и циклоспорин [11]. У мужчин и женщин с ожирением выявлено снижение

скорости метаболизма данных ЛС, что свидетельствует о снижении метаболической активности CYP3A4 [11]. Нормализованный по массе тела клиренс ЛС у пациентов с ожирением был вдвое меньше, чем у лиц без ожирения [11]. Еще одним аргументом, подтверждающим снижение метаболической активности CYP3A4 у пациентов с ожирением, является снижение метаболизма и других ЛС, в элиминации которых задействован данный изофермент. Например, клиренс карбамазепина у лиц с ожирением был лишь незначительно снижен по сравнению с контролем, однако после уменьшения массы тела наблюдалось увеличение клиренса данного ЛС [26]. По всей видимости, наблюдаемые изменения обусловлены ингибированием биохимических реакций в гепатоцитах либо снижением кровотока в печени при ожирении [26]. Клиренс алфентанила, который также преимущественно метаболизируется CYP3A4 [27], был почти вдвое меньше у пациентов с ожирением по сравнению с пациентами без ожирения [28]. Фармакокинетика таранабанта, преимущественного метаболизируемого CYP3A4 [28], была изучена в 12 клинических исследованиях 1 фазы и в одном исследовании 2 фазы, в которых в общей сложности приняли участие 385 пациентов с ИМТ 30-43 кг/м^2 [28]. У пациентов с ожирением было выявлено снижение клиренса препарата после приема внутрь, что, по мнению авторов, обусловлено либо увеличением фракции ЛС, находящейся в связанном с белками плазмы крови состоянии, либо снижением активности CYP3A [28]. В то же время статистически значимой разницы клиренса тразодона и доцетаксела (субстраты CYP3A4) у взрослых пациентов с ожирением и без ожирения обнаружено не было [29,30].

Изофермент CYP2E1 задействован в метаболизме I фазы гораздо меньшего количества ЛС (около 5%) [11], однако влияние ожирения на активность CYP2E1 изучалось в целом ряде исследований [11,31-39]. Показано, что у пациентов с ожирением, в том числе с сахарным диабетом 1 типа, активность CYP2E1 была на 40% выше, чем у лиц, не страдающих ожирением [31]. Так, у женщин с ожирением наблюдалось усиление 6-гидроксилирования хлорзоксазона (высокоселективный зонд для CYP2E1) на фоне повышенной активности CYP2E1 [32]. M.G. Emery и соавт. [33] показали, что отношение клиренса несвязанной фракции ЛС к биодоступности ($CL_{\text{несвязанная фракция ЛС}}/F$) хлорзоксазона было статистически значимо ($p<0,001$) выше (в 3 раза) у пациентов с морбидным ожирением по сравнению с людьми без ожирения. Через 1 год после хирургического лечения ожирения было отмечено снижение $CL_{\text{несвязанная фракция ЛС}}/F$ хлорзоксазона, что подтверждает влияние ожирения на активность CYP2E1. При этом авторами была также обнаружена корреляция между $CL_{\text{несвязанная фракция ЛС}}/F$ и увеличением степени жировой инфильтрации печени. В частности, $CL_{\text{несвязанная фракция ЛС}}/F$ был значительно выше среди пациентов со стеатозом более 50% гепатоцитов по сравнению с таковым у пациентов с менее выраженной жировой инфильтрацией печени ($p=0,02$) [33].

Ингаляционные анестетики (энфлуран, севофлуран, галотан) частично метаболизируются CYP2E1. В результате окисления энфлурана и севофлурана под действием CYP2E1 образуется ионизированная форма фторида, которая может быть использована как маркер активности CYP2E1 [34]. Максимальные концентрации ионизированной формы фторида после введения как энфлурана, так и севофлурана у пациентов с ожирением были значительно выше, чем у лиц без ожирения [35]. Однако в другом исследовании севофлурана не было выявлено статистически значимой разницы концентрации ионизированной формы фторида в плазме крови у пациентов, страдавших и не страдавших ожирением [36]. Галотан подвергается биотрансформации с участием CYP2E1 с образованием трифторуксусной кислоты [37]. Концентрация трифторуксусной кислоты через 1 и 3 ч после его введения была значительно выше у пациентов с ожирением [38].

В связи с повышенной активностью CYP2E1 у пациентов с ожирением потенциально необходимо соблюдать осторожность при назначении таким пациентам парацетамола, поскольку именно CYP2E1 катализирует образование токсичного метаболита N-ацетил-парабензохинонимина. Однако необходимо проведение исследований по изучению токсичности парацетамола у пациентов с ожирением, в том числе в педиатрической практике [11,39].

Изофермент CYP2D6 участвует в метаболизме приблизительно 10−15% ЛС, применяемых в клинической практике [11]. Активность этой изоформы CYP P450 сильно отличается в зависимости от генетического полиморфизма [11]. У пациентов с ожирением изучали фармакокинетические параметры двух субстратов CYP2D6 − дексфенфлюрамина и небиволола. В одном исследовании у пациентов с ожирением было выявлено увеличение клиренса дексфенфлурамина и соотношения метаболит/неизмененный препарат [40]. В другом исследовании при ожирении было отмечено значительное увеличение клиренса небиволола [41]. Небиволол характеризуется активным клиренсом (>1 л/мин), поэтому выявленные изменения могли быть обусловлены преимущественно увеличением кровотока в печени, однако нельзя исключить и изменения активности метаболизма данного препарата, учитывая влияние фенотипа CYP2D6 на клиренс небиволола [42].

Изофермент CYP1A2 задействован в метаболизме небольшого количества ЛС − приблизительно 5% [11]. На активность данного изофермента могут оказывать влияние различные нефармакологические факторы, в том числе курение, ожирение и, возможно, возраст и пол пациента. Это было продемонстрировано в работах с использованием метилксантинов (кофеина и теофиллина), которые являются зондами для изучения активности CYP1A2, однако, полученные данные противоречивы [11]. Так, у взрослых пациентов не было выявлено существенных различий клиренса кофеина между некурящими пациентами с ожирением и некуря-

щими пациентами без ожирения, а также между пациентами с ожирением до и после снижения массы тела [11]. Однако M.S. Chine и соавт. [43], которые изучали активность изофермента CYP1A2 у детей в возрасте от 6 до 10 лет, обнаружили снижение активности изофермента CYP1A2 у детей с ожирением по сравнению с таковой у детей, не страдавших ожирением [43]. В исследовании B. Zahorska-Markiewicz и соавт. было отмечено снижение клиренса теофиллина у 16 женщин с ожирением после снижения массы тела на 6,2±1,5 кг [44].

W.J. Jusko и соавт. [45] не выявили статистически значимых различий клиренса теофиллина между пациентами с ожирением и лицами без ожирения, однако, после внесения поправки на курение в группе молодых некурящих пациентов с ожирением отмечены более высокие значения клиренса теофиллина по сравнению с таковым у лиц без ожирения ($p<0,025$). Наконец, еще в одном исследовании была обнаружена корреляция клиренса теофиллина с общей массой тела, но не с идеальной массой тела [46]. Следовательно, у пациентов с ожирением, по-видимому, может повышаться активность CYP1A2. Для уточнения степени влияния ожирения на активность этого изофермента требуется проведение дополнительных более крупных исследований.

Изофермент CYP2C9 катализирует метаболизм около 10% ЛС [11]. Хорошо известными субстратами этого изофермента являются фенитоин и ибупрофен [11]. В ряде исследований было показано увеличение клиренса данных ЛС у пациентов с ожирением [47,48]. Увеличение активности CYP2C9 у пациентов с ожирением было выявлено при анализе скорости метаболизма глимепирида, который метаболизируется, главным образом, CYP2C9 до фармакологически активного гидроксиметаболита M1 [49]. При этом клиренс глимепирида в неизменном виде и метаболита M1 существенно не отличался у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением и пациентов с сахарным диабетом 2 типа без ожирения, однако у пациентов с ожирением экскреция M1 с мочой в течение 24 ч после введения дозы была на 30% выше ($p <0,05$), чем у лиц без ожирения [50]. Результаты указанных исследований свидетельствуют о незначительном увеличении CYP2C9-опосредованного клиренса у пациентов с ожирением.

Изофермент CYP2C19 участвует в биотрансформации примерно 5% ЛС, метаболизирующихся с участием изоферментов I фазы метаболизма, однако на его активность в значительной степени оказывает влияние генетический полиморфизм [11]. У пациентов с ожирением клиренс диазепама (зонд для изучения активности CYP2C19) был выше у пациентов с ожирением, однако клиренс десметилдиазепама не изменился [11].

Помимо изоферментов цитохрома P450 в I фазе метаболизма задействованы и другие ферменты, например, ксантиноксидаза, которая участвует в биотрансформации меркаптопурина и кофеина [11]. У детей с ожирением клиренс меркаптопурина был выше, чем у детей без ожирения [51]. Ксантиноксидаза также опосредует биотрансформацию метаболита кофеина 1-метилксантина в 1-метилуровую кислоту. У детей в возрасте 6-10 лет с ожирением наблюдалась более активная трансформация 1-метилксантина в 1-метилуровую кислоту, что также свидетельствует о более высокой метаболической активности ксантиноксидазы [43]. Исследований о влиянии ожирения на активность ксантиноксидазы у взрослых пациентов с ожирением в научной литературе не выявлено.

Метаболические процессы II фазы включают в себя конъюгацию субстратов с глюкуронидом, N-ацетилом, метилом, глутатионом и сульфатом с участием различных ферментов, таких как уридин-5-дифосфат глюкуронилтрансфераза (УДФ-глюкуронилтрансфераза, UGT; около 50% ЛС), N-ацетилтрансфераза (около 5% ЛС) и глутатион-S-трансфераза [11].

Суперсемейство UGT человека включает 2 семейства (UGT1 и UGT2) и 3 подсемейства (UGT1A, UGT2A и UGT2B). Многие ферменты UGT экспрессируются в ЖКТ, жировой ткани и почках, но основным органом, в котором локализуется данный фермент, является печень [11]. Таким образом, заболевания печени, в том числе НАЖБП, у пациентов с ожирением могут изменять активность UGT [11]. Так, 90% парацетамола метаболизируется именно с участием UGT [52]. У взрослых мужчин и женщин с ожирением отмечено увеличение клиренса парацетамола [39]. У подростков с НАЖБП и без НАЖБП клиренс парацетамола не отличался, однако у подростков с ожирением отмечено повышение абсолютных значений клиренса и соотношения парацетамол/парацетамол-глюкуронид в моче, что свидетельствует об усилении активности UGT и опосредованного метаболизма ЛС у данной возрастной категории пациентов с НАЖБП [11]. У пациентов с ожирением выявлено увеличение клиренса оксазепама и лоразепама [53,54]. На основании полученных данных авторы пришли к выводу, что ожирение ассоциировано с увеличением процессов конъюгации, протекающих с участием UGT, которое пропорционально фактической массе тела.

N-ацетилтрансфераза отвечает, в частности, за N-ацетилирование прокаинамида [11]. У пациентов с ожирением плазменный клиренс прокаинамида был лишь незначительно выше, чем у взрослых лиц без ожирения [55]. У детей с ожирением наблюдалось 5-кратное увеличение метаболизма кофеина, опосредованного N-ацетилтрансферазой [43].

У пациентов с ИМТ 27-35 кг/м^2 и >35 кг/м^2 выявлено значительное увеличение клиренса бусульфана, принятого внутрь [56]. Хотя дизайн исследований и полученные данные не позволяют исключить участие CYP3A4 в метаболизме бусульфана, изоформа глутатион S-трансферазы A1-1 является основным ферментом, определяющим метаболизм данного препарата, а, значит, изменения ее активности все же имеют место у пациентов с ожирением [56].

Таким образом, у пациентов с ожирением отмечены

более высокие значения клиренса ЛС, метаболизм которых протекает с участием ферментов фазы II метаболизма.

Влияние скорости кровотока в печени у пациентов с ожирением на фармакокинетику лекарственных средств. Помимо активности ферментов I и II фазы метаболизма на фармакокинетику ЛС у пациентов с ожирением оказывает влияние и скорость кровотока в печени, которая обычно составляет около 2–2,5 л/мин [11]. Так, ЛС с высоким коэффициентом экстракции клетками печени характеризуются активным метаболизмом, и, следовательно, их фармакокинетические параметры в большей степени зависят от изменений скорости кровотока в печени и в меньшей – от активности ферментов. Влияние ожирения на скорость кровотока в печени изучено недостаточно. НАСГ характеризуется увеличением содержания жира в печени, что приводит к изменению ее морфологии и уменьшению просвета сосудов, однако увеличение объема циркулирующей крови и сердечного выброса при ожирении необязательно сопровождается снижением скорости кровотока [11]. Об изменении скорости кровотока можно косвенно судить по изменению клиренса ЛС с высоким коэффициентом экстракции клетками печени. Например, клиренс пропранолола в значительной степени зависит от скорости кровотока, однако сам препарат за счет блокады β-адренорецепторов снижает кровоток в печени примерно на 20–30%, поэтому для расчета эффективной и безопасной дозы и кратности введения препарата у пациентов с ожирением крайне важно оценить его клиренс [57]. Снижение клиренса пропранолола у пациентов с ожирением было обнаружено G. Cheymol и соавт. [58]. Однако в ряде исследований не было выявлено изменений клиренса пропранолола у пациентов с ожирением [59,60]. Клиренс лидокаина, как и пропранолола, преимущественно определяется скоростью кровотока в печени, однако у пациентов, страдавших и не страдавших ожирением, в нескольких исследованиях не было отмечено статистически значимых различий клиренса лидокаина, вследствие чего авторы пришли к выводу, что избыточная масса тела не влияет на скорость кровотока в печени [29,59]. Клиренс лабеталола и противоопухолевого препарата паклитаксела у пациентов с ожирением, наоборот, имели тенденцию к увеличению [29,59].

Экскреция. Почки – это основной орган, участвующий в экскреции ЛС. Основными механизмами выведения ЛС через почки являются клубочковая фильтрация, канальцевая секреция и канальцевая реабсорбция [11]. Для оценки функции почек в клинической практике используют клиренс креатинина (CL_{cr}), который рассчитывается по формуле Кокрофта-Голта, и скорость клубочковой фильтрации (СКФ), которая рассчитывается по формулам CKD-EPI или MDRD [62]. Однако у пациентов с ожирением расчетная СКФ может быть завышенной. Например, CL_{cr}, рассчитанный по формуле Кокрофта-Голта, у пациентов с морбидным ожирением на 107,4 мл/мин превышал CL_{cr}, измеренный на основании результатов 24-часового сбора мочи [11]. Для устранения этого недостатка при расчете СКФ у пациентов с ожирением рекомендуется использовать сухую массу тела [11,48]. Данные о влиянии ожирения на СКФ противоречивы, что, по всей видимости, объясняется различиями в методике расчета (например, расчет производился на фактическую, идеальную или сухую массу тела, какая формула использовалась для расчета площади поверхности тела и т.д.).

Формулы расчета массы тела и площади поверхности тела для расчета дозы лекарственных средств у пациентов с ожирением:

1. Идеальная масса тела (кг): 45,4 + 0,89 × (рост в см – 152,4) + (4,5 для мужчин) [63].

2. Скорректированная масса тела (кг): фактор коррекции × (фактическая масса тела – идеальная масса тела) + идеальная масса тела, где фактор коррекции, как правило, составляет 0,3-0,6 в зависимости от ЛС/группы ЛС (например, 0,4 для аминогликозидов) [64].

3. Сухая масса тела (кг): (9270 × фактическая масса тела в кг)/(6680 + 216 × индекс массы тела в кг/м^2) для мужчин и (9270 × фактическая масса тела в кг)/(8780 + 244 × индекс массы тела в кг/м^2) для женщин [65]:

4. Площадь поверхности тела (м^2): квадратный корень отношения (рост в см × фактическая масса тела в кг)/3600 [66]

По данным ряда исследований, наличие избыточной массы тела и ожирения сопровождается снижением СКФ и повышением риска развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности вследствие очагового гломерулярного склероза и/или сопутствующей диабетической нефропатии [67,68]. Однако, по данным других исследований, у пациентов с ожирением средние значения расчетной СКФ были на 62% выше, чем у лиц без ожирения, причем независимо от наличия у пациентов артериальной гипертонии [69,70].

Далее будет рассмотрено влияние ожирения на фармакокинетику ЛС, которые выводятся преимущественно через почки.

Многие ЛС средства, такие как ванкомицин, даптомицин, карбоплатин и др. характеризуются преимущественно почечным путем выведения в неизменном виде за счет клубочковой фильтрации. Клиренс ванкомицина и даптомицина был увеличен у пациентов с морбидным ожирением [71,72]. Для противоопухолевого препарата карбоплатина, который выводится главным образом за счет клубочковой фильтрации и в меньшей степени канальцевой секреции, описано линейное увеличение клиренса пропорционально как общей, так и идеальной массе тела [73]. Однако клиренс карбоплатина существенно не отличался у пациентов с ожирением и без ожирения [29]. При изучении влияния ожирения на фармакокинетику низкомолекулярных гепаринов (эноксапарина, тинзапарина, далтепарина) у пациентов с ожирением было обнаружено увеличение клиренса данных ЛС [74].

К ЛС, которые выводятся путем канальцевой секре-

ции, относятся, например, прокаинамид, ципрофлоксацин, цисплатин, топотекан и дигоксин. Примерно 50% введенного прокаинамида выводится в неизмененном виде за счет клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции [75]. У пациентов с ожирением почечный клиренс прокаинамида был выше из-за повышенной канальцевой секреции, что было подтверждено отсутствием значительной разницы 24-часового клиренса креатинина между пациентами с ожирением и без ожирения [55]. При ожирении обнаружено также значительное увеличение клиренса цисплатина, ципрофлоксацина, топотекана и дигоксина [29,76,77]. Таким образом, результаты представленных исследований свидетельствуют о более активной канальцевой секреции ЛС у пациентов с ожирением.

Исследования по изучению влияния ожирения на канальцевую реабсорбцию ЛС малочисленны. Сообщалось, что реабсорбция лития в почечных канальцах у пациентов с ожирением снижается, в то время как клиренс лития, наоборот, значительно увеличивается [78]. Клубочковая фильтрация лития не различалась в группах пациентов с ожирением и без ожирения [78].

Другой способ выведения ЛС в неизмененном виде – это экскреция с желчью. На момент подготовки данного обзора в литературе не было выявлено данных об изменении экскреции ЛС с желчью у пациентов с ожирением. Тем не менее, показано, что экспрессия внутрипеченочных транспортных белков, необходимых для выведения многих химических веществ, снижается при наличии ожирения [11]. Поэтому, даже при условии отсутствия информации об изменении секреции ЛС с желчью у пациентов с ожирением, для многих ксенобиотиков можно предполагать ее снижение [11].

Рекомендации по дозированию ЛС у пациентов с ожирением

Учитывая изменения абсорбции, биотрансформации и элиминации многих ЛС, у пациентов с ожирением необходимо проводить коррекцию режима их дозирования. В табл. 1 суммированы рекомендации по расчету дозы некоторых ЛС у пациентов с ожирением, которые были получены в ходе клинических исследований [79-82]. Если изменение режима дозирования того или иного ЛС у пациентов с ожирением не изучалось, можно руководствоваться следующим правилом: для расчета дозы высоколипофильных ЛС использовать фактическую массу тела, а для расчета дозы гидрофильных ЛС – сухую (безжировую) массу тела [11].

Изменения фармакодинамики лекарственных средств у пациентов с ожирением

Литературные данные, касающиеся изменений фармакодинамики ЛС у пациентов с ожирением, ограничены. Известно, что адипоциты секретируют адипокины, такие как лептин, который может снижать дифференцировку и активность макрофагов и Т-клеток, что может потребовать назначения более высоких доз антибактериальных ЛС при ожирении и может привести к

ТАБЛИЦА 1. Рекомендации по коррекции режима дозирования некоторых ЛС у пациентов с ожирением [79-82]

Препарат	Рекомендации по коррекции и подбору режима дозирования
Средства для наркоза	
Пропофол	Вводный наркоз: ИдМТ или СуМТ (по данным БИМ) Основной наркоз: ФМТ или ИдМТ + 0,4 от избыточной массы тела
Тиопентал	Вариант 1: 7,5 мг/кг ИдМТ Вариант 2: ФМТ
Лидокаин	ИдМТ
Кетамин	ИдМТ
Антидепрессанты	
Мидазолам	Первая доза: ФМТ Вторая и последующие дозы: ИдМТ
Лоразепам	Нагрузочные дозы титруются в зависимости от ФМТ, поддерживающие – ИдМТ
Бензодиазепины	ИдМТ
Миорелаксанты	
Векуроний	ИдМТ
Цисатракурий	ФМТ
Рокуроний	ИдМТ
Сукцинилхолин	ФМТ
Атракурий	ИдМТ
Анальгетики	
Алфентанил	ИдМТ
Фентанил	ФМТ Скорректированная масса тела = ИдМТ + 0,4 от избыточной массы тела
Суфентанил	ФМТ
Морфин	ИдМТ
Парацетамол	ИдМТ
Противовирусные	
Ацикловир	ИдМТ
Осельтамивир	Коррекция дозы не требуется
Противогрибковые	
Амфотерицин В	ФМТ
Флуконазол	ФМТ
Флуцитозин	ИдМТ
Антибактериальные	
Эритромицин	ИдМТ
Даптомицин	ФМТ
Пенициллины	ФМТ
Карбапенемы	ФМТ
Цефалоспорины	ФМТ
Ципрофлоксацин	(0,45 [ФМТ – ИдМТ]) + ИдМТ
Гентамицин	(0,4 [ФМТ – ИдМТ]) + ИдМТ
Амикацин	(0,4 [ФМТ – ИдМТ]) + ИдМТ
Ванкомицин	ФМТ
Тигециклин	Коррекции дозы не требуется
Тобрамицин	(0,4[ФМТ- ИдМТ])+ ИдМТ
Этамбутол	ИдМТ
Изониазид	ИдМТ
Пиразинамид [1]	ИдМТ
Рифампин [1]	ИдМТ
Антикоагулянты	
Эноксапарин	ФМТ
Аргатробан	ФМТ
НМГ	Профилактическая доза: фиксированная, титруется в зависимости от ФМТ Лечебная доза: ФМТ (у пациентов с тяжелым ожирением возможно назначение максимальных доз)

Примечание. БИМ – биоимпедансометрия, ИдМТ – идеальная масса тела, ИМТ – индекс массы тела, ЛС – лекарственное (-ые) средство (-а), НМГ – низкомолекулярные гепарины, ППТ – площадь поверхности тела, СМТ – скорректированная масса тела, СуМТ – сухая масса тела, ФМТ – фактическая масса тела.

ТАБЛИЦА 1. Рекомендации по коррекции режима дозирования некоторых ЛС у пациентов с ожирением [79-82] *продолжение*

Препарат	Рекомендации по коррекции и подбору режима дозирования
Фондапаринукс	Профилактическая доза: фиксированная Лечебная: масса тела >100 кг: 10 мг/сут
Противоэпилептические	
Вальпроевая кислота	ИдМТ
Карбамазепин	ИдМТ
Сердечно-сосудистые	
Прокаинамид	ИдМТ
Дигоксин	ИдМТ
Противоопухолевые	
Бусульфан	ППТ
Циклофосфамид	(0,4 [ФМТ – ИдМТ]) + ИдМТ
Мелфалан	ППТ
Карбоплатин	(0,4 [ФМТ – ИдМТ]) + ИдМТ
Доксорубицин	ППТ
Топотекан	ППТ
Иринотекан	ППТ
Цисплатин	ППТ
Паклитаксел	ППТ
Доцетаксел	ППТ
Метотрексат	ППТ
Другие ЛС	
Неостигмин	ФМТ
Циклоспорин	ИдМТ
Теофиллин	ИдМТ
Иммуноглобулины	(0,4 [ФМТ- ИдМТ])+ ИдМТ
Левотироксин	ИдМТ
Метилпреднизолон	ИдМТ

Примечание. БИМ – биоимпедансометрия, ИдМТ – идеальная масса тела, ИМТ – индекс массы тела, ЛС – лекарственное (-ые) средство (-а), НМГ – низкомолекулярные гепарины, ППТ – площадь поверхности тела, СМТ – скорректированная масса тела, СуМТ – сухая масса тела, ФМТ – фактическая масса тела.

повышению риска развития дозозависимых нежелательных реакций [11].

У пациентов с ожирением, которые получали препарат для наркоза пропофол, наблюдалось повышение его фармакологической активности, что, по мнению авторов, может быть обусловлено сенситизацией центральной нервной системы к данному веществу [11]. Аналогичные данные были получены в отношении бензодиазепинов или опиоидных анальгетиков, что диктует необходимость коррекции и индивидуального подбора доз (они, как правило, должны быть меньше по сравнению с таковыми у пациентов без ожирения) [11].

Заключение

Представленные в статье данные свидетельствуют о возможном изменении фармакокинетики и фармакодинамики ЛС у пациентов с ожирением. Однако, научных данных немного, и они часто противоречивы. Необходимы дальнейшие исследования по изучению влияния ожирения на фармакокинетику и фармакодинамику ЛС.

Конфликт интересов: нет.

1. GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. N Engl J Med 2017;377(1):13-27.
2. World Health Organisation Global Health Observatory data repository. Prevalence of obesity among adults, BMI⩾30, age-standardized. Estimates by country. Available at: http://apps.who.int/gho/data/node.main.A900A?lang=en (дата обращения 30.10.2021).
3. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014;13(6):4-11 [Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in russian population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF. Cardiovascular Therapy and Prevention 2014;13(6):4-11 (In Russ.)].
4. Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. Clin Pharmacokinet 2010;49(2):71-87.
5. Teixeira TF, Souza NC, Chiarello PG, et al. Intestinal permeability parameters in obese patients are correlated with metabolic syndrome risk factors. Clin Nutr 2012;31(5):735-40.
6. Alexander JK, Dennis EW, Smith WG, et al. Blood volume, cardiac output, and distribution of systemic blood flow in extreme obesity. Cardiovasc Res Cent Bull 1962-1963;1:39-44.
7. Farrell GC, Teoh NC, McCuskey RS. Hepatic microcirculation in fatty liver disease. Anat Rec (Hoboken) 2008;291(6):684-92.
8. Benedek IH, Fiske WD, Griffen WO, et al. Serum alpha 1-acid glycoprotein and the binding of drugs in obesity. Br J Clin Pharmacol 1983;16(6):751-4.
9. Ribstein J, du Cailar G, Mimran A. Combined renal effects of overweight and hypertension. Hypertension 1995;26(4):610-5.
10. Kasiske BL, Crosson JT. Renal disease in patients with massive obesity. Arch Intern Med 1986;146(6):1105-9.
11. Brill MJ, Diepstraten J, van Rongen A, et al. Impact of obesity on drug metabolism and elimination in adults and children. Clin Pharmacokinet 2012;51:277-304.
12. Martin JH, Saleem M, Looke D. Therapeutic drug monitoring to adjust dosing in morbid obesity – a new use for an old methodology. Br J Clin Pharmacol 2012;73(5):685-90.
13. Kjellberg J, Reizenstein P. Body composition in obesity. Acta Med Scand 1970; 188(3):161-9.
14. Clauson PG, Linde B. Absorption of rapid-acting insulin in obese and nonobese NIDDM patients. Diabetes Care 1995;18(7):986-91.
15. Sanderink GJ, Le Liboux A, Jariwala N, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of enoxaparin in obese volunteers. Clin Pharmacol Ther 2002;72(3): 308-18.
16. Shah DK, Missmer SA, Correia KF, Ginsburg ES. Pharmacokinetics of human chorionic gonadotropin injection in obese and normal-weight women. J Clin Endocrinol Metab 2014;99(4):1314-21.
17. Gagnon-Auger M, du Souich P, Baillargeon JP, et al. Dose-dependent delay of the hypoglycemic effect of short-acting insulin analogs in obese subjects with type 2 diabetes: a pharmacokinetic and pharmacodynamic study. Diabetes Care 2010;33(12):2502-7.
18. Nisbet AC. Intramuscular gluteal injections in the increasingly obese population: retrospective study. BMJ 2006;332(7542):637-8.
19. Stelfox HT, Ahmed SB, Ribeiro RA, et al. Hemodynamic monitoring in obese patients: the impact of body mass index on cardiac output and stroke volume. Crit Care Med 2006;34(4):1243-6.
20. Morgan DJ, Bray KM. Lean body mass as a predictor of drug dosage. Implications for drug therapy. Clin Pharmacokinet 1994;26(4):292-307.
21. Ingrande J, Lemmens HJ. Dose adjustment of anaesthetics in the morbidly obese. Br J Anaesth 2010;105 Suppl 1:i16-23.
22. Han PY, Duffull SB, Kirkpatrick CM, Green B. Dosing in obesity: a simple solution to a big problem. Clin Pharmacol Ther 2007;82(5):505-8.
23. Williams RT. Detoxication mechanisms: the metabolism and detoxication of drugs, toxic substances, and other organic compounds. 2nd ed. London: Chapman and Hall, 1959.
24. Moretto M, Kupski C, Mottin CC, et al. Hepatic steatosis in patients undergoing bariatric surgery and its relationship to body mass index and co-morbidities. Obes Surg 2003;13(4):622-4.
25. ThЪrn M, FinnstrЪm N, Lundgren S, et al. Cytochromes P450 and MDR1 mRNA expression along the human gastrointestinal tract. Br J Clin Pharmacol 2005;60(1):54-60.
26. Caraco Y, Zylber-Katz E, Berry EM, Levy M. Carbamazepine pharmacokinetics in obese and lean subjects. Ann Pharmacother 1995;29(9):843-7.
27. Kharasch ED, Russell M, Mautz D, et al. The role of cytochrome P450 3A4 in alfentanil clearance. Implications for interindividual variability in disposition and perioperative drug interactions. Anesthesiology 1997;87(1):36-50.
28. Reddy VB, Doss GA, Karanam BV, et al. In vitro and in vivo metabolism of a novel cannabinoid-1 receptor inverse agonist, taranabant, in rats and monkeys. Xenobiotica 2010;40(9):650-62.
29. Sparreboom A, Wolff AC, Mathijssen RH, et al. Evaluation of alternate size descriptors for dose calculation of anticancer drugs in the obese. J Clin Oncol 2007;25(30):4707-13.
30. Rotzinger S, Fang J, Baker GB. Trazodone is metabolized to m-chlorophenylpiperazine by CYP3A4 from human sources. Drug Metab Dispos 1998;26:572-5.
31. Lucas D, Farez C, Bardou LG, et al. Cytochrome P450 2E1 activity in diabetic and obese patients as assessed by chlorzoxazone hydroxylation. Fundam Clin Pharmacol 1998;12(5):553-8.
32. Frink EJ, Malan TP, Brown EA, et al. Plasma inorganic fluoride levels with sevoflurane anesthesia in morbidly obese and nonobese patients. Anesth Analg 1993;76(6):1333-7.
33. Emery MG, Fisher JM, Chien JY, et al. CYP2E1 activity before and after weight loss in morbidly obese subjects with nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2003;38(2):428-35.
34. Kharasch ED, Thummel KE, Mautz D, Bosse S. Clinical enflurane metabolism by cytochrome P450 2E1. Clin Pharmacol Ther 1994;55(4):434-40.

35. Miller MS, Gandolfi AJ, Vaughan RW, Bentley JB. Disposition of enflurane in obese patients. J Pharmacol Exp Ther 1980;215(2):292-6.
36. Frink EJ, Malan TP, Brown EA, et al. Plasma inorganic fluoride levels with sevoflurane anesthesia in morbidly obese and nonobese patients. Anesth Analg 1993;76(6):1333-7.
37. Reichle FM, Conzen PF. Halogenated inhalational anaesthetics. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2003;17(1):29-46.
38. Bentley JB, Vaughan RW, Gandolfi AJ, Cork RC. Halothane biotransformation in obese and nonobese patients. Anesthesiology 1982;57(2):94-7.
39. Abernethy DR, Divoll M, Greenblatt DJ, Ameer B. Obesity, sex, and acetaminophen disposition. Clin Pharmacol Ther 1982;31(6):783-90.
40. Cheymol G, Weissenburger J, Poirier JM, Gellee C. The pharmacokinetics of dexfenfluramine in obese and non-obese subjects. Br J Clin Pharmacol 1995; 39(6):684-7.
41. Cheymol G, Woestenborghs R, Snoeck E, et al. Pharmacokinetic study and cardiovascular monitoring of nebivolol in normal and obese subjects. Eur J Clin Pharmacol 1997;51(6):493-8.
42. Lefebvre J, Poirier L, Poirier P, et al. The influence of CYP2D6 phenotype on the clinical response of nebivolol in patients with essential hypertension. Br J Clin Pharmacol 2007;63(5):575-82.
43. Chiney MS, Schwarzenberg SJ, Johnson LA. Altered xanthine oxidase and N-acetyltransferase activity in obese children. Br J Clin Pharmacol 2011;72:109-15.
44. Zahorska-Markiewicz B, Waluga M, ZieliIski M, Klin M. Pharmacokinetics of theophylline in obesity. Int J Clin Pharmacol Ther 1996;34(9):393-5.
45. Jusko WJ, Gardner MJ, Mangione A, et al. Factors affecting theophylline clearances: age, tobacco, marijuana, cirrhosis, congestive heart failure, obesity, oral contraceptives, benzodiazepines, barbiturates, and ethanol. J Pharm Sci 1979; 68(11): 1358-66.
46. Blouin RA, Elgert JF, Bauer LA. Theophylline clearance: effect of marked obesity. Clin Pharmacol Ther 1980;28(5):619-23.
47. Abernethy DR, Greenblatt DJ. Ibuprofen disposition in obese individuals. Arthritis Rheum 1985;28(10):1117-21.
48. Abernethy DR, Greenblatt DJ. Phenytoin disposition in obesity. Determination of loading dose. Arch Neurol 1985;42(5):468-71.
49. Langtry HD, Balfour JA. Glimepiride. A review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. Drugs 1998;55(4):563-84.
50. Shukla UA, Chi EM, Lehr KH. Glimepiride pharmacokinetics in obese versus non-obese diabetic patients. Ann Pharmacother 2004;38(1):30-5.
51. Zuccaro P, Guandalini S, Pacifici R, et al. Fat body mass and pharmacokinetics of oral 6-mercaptopurine in children with acute lymphoblastic leukemia. Ther Drug Monit 1991;13(1):37-41.
52. Mutlib AE, Goosen TC, Bauman JN, et al. Kinetics of acetaminophen glucuronidation by UDP-glucuronosyltransferases 1A1, 1A6, 1A9 and 2B15. Potential implications in acetaminophen-induced hepatotoxicity. Chem Res Toxicol 2006;19(5):701-9.
53. Abernethy DR, Greenblatt DJ, Divoll M, Shader RI. Enhanced glucuronide conjugation of drugs in obesity: studies of lorazepam, oxazepam, and acetaminophen. J Lab Clin Med 1983;101(6):873-80.
54. Chung JY, Cho JY, Yu KS, et al. Effect of the UGT2B15 genotype on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and drug interactions of intravenous lorazepam in healthy volunteers. Clin Pharmacol Ther 2005;77(6):486-94.
55. Christoff PB, Conti DR, Naylor C, Jusko WJ. Procainamide disposition in obesity. Drug Intell Clin Pharm 1983;17(7-8):516-22.
56. Buggia I, Zecca M, Alessandrino EP, et al. Itraconazole can increase systemic exposure to busulfan in patients given bone marrow transplantation. Anticancer Res 1996;16(4A):2083-8.
57. Routledge PA, Shand DG. Clinical pharmacokinetics of propranolol. Clin Pharmacokinet 1979;4(2):73-90.
58. Cheymol G, Poirier JM, Barre J, et al. Comparative pharmacokinetics of intravenous propranolol in obese and normal volunteers. J Clin Pharmacol 1987; 27(11):874-9.
59. Cheymol G, Poirier JM, Carrupt PA, et al. Pharmacokinetics of beta-adrenoceptor blockers in obese and normal volunteers. Br J Clin Pharmacol 1997;43:563-70.
60. Bowman SL, Hudson SA, Simpson G, et al. A comparison of the pharmacokinetics of propranolol in obese and normal volunteers. Br J Clin Pharmacol 1986; 21(5):529-32.
61. Abernethy DR, Greenblatt DJ. Lidocaine disposition in obesity. Am J Cardiol 1984;53(8):1183-6.
62. Kumar V, Wahlstrom JL, Rock DA, et al. CYP2C9 inhibition: impact of probe selection and pharmacogenetics on in vitro inhibition profiles. Drug Metab Dispos 2006;34(12):1966-75.
63. Pai MP, Paloucek FP. The origin of the “ideal” body weight equations. Ann Pharmacother 2000;34:1066-9.
64. Bauer LA, Edwards WA, Dellinger EP, Simonowitz DA. Influence of weight on aminoglycoside pharmacokinetics in normal weight and morbidly obese patients. Eur J Clin Pharmacol 1983;24(5):643-7.
65. Janmahasatian S, Duffull SB, Ash S, et al. Quantification of lean bodyweight. Clin Pharmacokinet 2005;44:1051-65.
66. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. N Engl J Med 1987;317:1098.
67. Rothberg AE, McEwen LN, Herman WH. Severe obesity and the impact of medical weight loss on estimated glomerular filtration rate. PLoS One 2020;15(2):e0228984.
68. Kasiske BL, Crosson JT. Renal disease in patients with massive obesity. Arch Intern Med 1986;146(6):1105-9.
69. Pai MP. Estimating the glomerular filtration rate in obese adult patients for drug dosing. Adv Chronic Kidney Dis 2010;17(5):e53-62.
70. Ribstein J, du Cailar G, Mimran A. Combined renal effects of overweight and hypertension. Hypertension 1995;26(4):610-5.
71. Bauer LA, Black DJ, Lill JS. Vancomycin dosing in morbidly obese patients. Eur J Clin Pharmacol 1998;54(8):621-5.
72. Pai MP, Norenberg JP, Anderson T, et al. Influence of morbid obesity on the single-dose pharmacokinetics of daptomycin. Antimicrob Agents Chemother 2007;51(8):2741-7.
73. Ekhart C, Rodenhuis S, Schellens JH, et al. Carboplatin dosing in overweight and obese patients with normal renal function, does weight matter? Cancer Chemother Pharmacol 2009;64(1):115-22.
74. Barras MA, Duffull SB, Atherton JJ, Green B. Modelling the occurrence and severity of enoxaparin-induced bleeding and bruising events. Br J Clin Pharmacol 2009;68(5):700-11.
75. Karlsson E. Clinical pharmacokinetics of procainamide. Clin Pharmacokinet 1978;3(2):97-107.
76. Daley-Yates PT, McBrien DC. The mechanism of renal clearance of cisplatin (cis-dichlorodiammine platinum ii) and its modification by furosemide and probenecid. Biochem Pharmacol 1982;31(13):2243-6.
77. Abernethy DR, Greenblatt DJ, Smith TW. Digoxin disposition in obesity: clinical pharmacokinetic investigation. Am Heart J 1981;102(4):740-4.
78. Reiss RA, Haas CE, Karki SD, et al. Lithium pharmacokinetics in the obese. Clin Pharmacol Ther 1994;55(4):392-8.
79. Kaul A, Adil M. Drug dosing in obese patients: A dilemma. Intern J Adv Pharmaceut 2014;3(6):59-65.
80. May M, Schindler C, Engeli S. Modern pharmacological treatment of obese patients. Ther Adv Endocrinol Metab 2020;11:2042018819897527.
81. Drug Dosing in Obesity Reference. An evidence-based drug dosing resource. Available at: https://clincalc.com/Kinetics/ObesityDosing.aspx (дата обращения 19.09.2021).
82. Kirkegaard-Nielsen H, Lindholm P, Petersen HS, Severinsen IK. Antagonism of atracurium-induced block in obese patients. Can J Anaesth 1998;45(1):39-41.

Changes in the drugs pharmacokinetics in obese patients

A.P. Pereverzev[1], O.D. Ostroumova[1,2]

[1]Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow,
[2]Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Since the 1980s, the global prevalence of obesity has reached an epidemic level. In 2015, more than 100 million children and more than 600 million adults worldwide were obese. Obesity affects various physiological processes such as permeability of the intestinal wall, gastric emptying, cardiac output, liver and kidney function, which, in turn, can cause changes in the drugs pharmacokinetics. For example, obese patients have higher gastric emptying and permeability of the intestinal wall in order to provide excess adipose tissue with nutrients and oxygen. Also, obesity is associated with increased volume of circulating blood, capillary blood flow and cardiac output, which can contribute to an increase in the liver blood flow and metabolism of drugs with high hepatic extraction. The physiological features of obese patients and the associated changes in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs requires a personalisation of pharmacotherapy and dosage regimen in obese children and adults. However, summaries of product characteristics usually do not contain specific recommendations for drug dosing in patients with different body weights. This article describes potential changes in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs that must be taken into account when prescribing pharmacotherapy to obese patients.

Keywords. *Drugs, safety, adverse drug reactions, obesity, pharmacokinetics.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: A.P. Pereverzev. Barrikadnaya, d. 2/1, str. 1, Moscow 125993, Russia. terapia_polimorbid@rmapo.ru.

To cite: Pereverzev AP, Ostroumova OD. Changes in the drugs pharmacokinetics in obese patients. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(1):83-90 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2022-1-83-90.

Регистрация сообщений о нежелательных лекарственных реакциях при лечении COVID-19 в Российской Федерации и США

Г.И. Сыраева[1,2], А.С. Колбин[1], Т.А. Сергеева[3,4], С.А. Мишинова[1]

[1]ФГБОУ ВО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова", [2]"Научно-исследовательский центр Эко-безопасность", Санкт-Петербург, [3]ФГБОУ ВО "Северо-западный Государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова", [4]ФГБУЗ "Санкт-Петербургская клиническая больница РАН", Санкт-Петербург

Для корреспонденции: Г.И. Сыраева. 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр. д.47. syraevagulnara@gmail.com

Для цитирования: Сыраева Г.И., Колбин А.С., Сергеева Т.А., Мишинова С.А. Регистрация сообщений о нежелательных лекарственных реакциях при лечении COVID-19 в Российской Федерации и США. Клин фармакол тер 2022;31(1): 91-96 [Sirayeva GI, Kolbin AS, Sergeeva TA, Mishinova SA. Reporting of drug adverse reactions during treatment of COVID-19 in the Russian Federation and the United States. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(1):91-96 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2022-1-91-96.

Существуют различные подходы к организации системы фармаконадзора, включая базы данных спонтанных сообщений, электронные системы мониторинга с вовлечением в процесс репортирования информации различных звеньев системы здравоохранения.

Цель. Сравнить системы репортирования сообщений о нежелательных явлениях при терапии COVID-19 в Российской Федерации (РФ) и США.

Материал и методы. Провели ретроспективный анализ спонтанных сообщений, зарегистрированных в национальных базах РФ и США (АИС РЗН и FAERS, соответственно). Нежелательные реакции фиксировали при применении лекарственных средств для лечения COVID-19 в период с 28.04.2020 по 11.07.2021.

Результаты. За отчетный период из национальной базы РФ было выгружено 2249 сообщений. После проверки сообщений на предмет дублирования информации, корректности указанного показания к назначению лекарств (в качестве терапии COVID-19), проверки необходимого минимума информации в финальный анализ вошли 393 сообщения. Аналогичный показатель в США был значительно выше и составил 9413 сообщений. Сведения, направленные в национальную базу РФ, в основном были предоставлены держателями регистрационных удостоверений (28%). В целом информация о нежелательных реакциях в российскую базу данных преимущественно поступала от немедицинских служб (74%), а в американскую национальную базу данных FAERS — от медицинских работников (61%).

Заключение. Метод спонтанных сообщений оказался неэффективным во время пандемии. Создание и постоянное обновление системы прямой онлайн-отчетности с помощью различных программ, открытый доступ к информации о нежелательных лекарственных реакциях для всех участникам системы фармаконадзора будут способствовать увеличению количества сообщений.

Ключевые слова. *Новая коронавирусная инфекция, COVID-19, лекарственные средства, фармаконадзор, фармакотерапия, нежелательная лекарственная реакция.*

Цель системы фармаконадзора — выявление, оценка, изучение и предотвращение нежелательных реакций и других проблем, связанных с лекарственными средствами (ЛС) [1]. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) разработана программа по международному мониторингу лекарственных средств [2]. Данная программа способствует получению информации о профиле безопасности лекарств и повышению качества медицинской помощи как на амбулаторном, так и на стационарном этапах и обеспечивает содействие программам охраны общественного здоровья за счет снижения рисков развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР).

Реализация текущей системы фармаконадзора осуществляется, в том числе, и посредством анализа сигналов о безопасности лекарств из международных и национальных баз данных, таких как VigiBase ВОЗ (The World Health Organization's global database of individual case safety reports) и FAERS США (FDA Adverse Event Reporting System). В Российской Федерации (РФ) субъекты обращения ЛС обязаны предоставлять данные о нежелательных реакциях в уполномоченный федеральный орган исполнительной власти — Росздравнадзор [3]. С целью оптимизации этой работы была внедрена автоматизированная информационная система

Росздравнадзора (АИС РЗН), которая в настоящее время является национальной базой данных.

Тенденцией 2019-2021 гг. стало увеличение потребления ЛС по незарегистрированным показаниям (*off-label*) для лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [4]. Подобная тенденция сопряжена с риском возникновения НЛР различной степени тяжести, формированием “фармакотерапевтических каскадов”, когда одно назначение фармакотерапевтического средства влечет за собой применение нескольких других препаратов для борьбы с последствиями первичного назначения [5]. Необходимо также отметить, что данные клинических исследований, в которых изучают в том числе и профиль безопасности ЛС, могут не соответствовать данным реальной клинической практики (*RWD, Real-World Data*) [6] [[7].

Целью исследования было сравнение систем репортирования НЛР при лечении COVID-19 в РФ и США.

Материал и методы

Провели ретроспективный анализ НЛР, зарегистрированных в национальных базах РФ и США при применении ЛС для лечения COVID-19 в период с 28.04.2020 г. по 11.07.2021 г. В АИС анализировали следующие международные непатентованные названия (МНН): гидроксихлорохин; лопинавир + ритонавир; мефлохин; тоцилизумаб; азитромицин; барицитиниб; олокизумаб; тофацитиниб; фавипиравир. В выгрузке указывали следующие данные: дозировка; даты начала и окончания НЛР; степень достоверности причинно-следственной связи события с применением подозреваемого ЛС; данные о сопутствующей терапии; пробы с повторным назначением (*rechallenge*) и отменой подозреваемого лекарства (если применимо); тяжесть НЛР; наличие/отсутствие критерия(ев) серьезности [8]. Кроме того, оценивали источники сообщений и основные тенденции репортирования с момента начала пандемии COVID-19. Следует отметить, что доступ к национальной российской базе данных по нежелательным явления ограничен.

Работа с национальной базой США (FAERS) имела некоторые отличия. В частности, система лекарственного мониторинга, которую осуществляет Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA; Food and Drug Administration), ведется в открытом режиме онлайн [9]. В то же время информация о НЛР представлена в меньшем объеме, чем в АИС (дозы и т.д.).

Результаты

За отчетный период из национальной базы РФ было выгружено 2249 сообщений. После проверки сообщений на предмет дублирования информации, корректности указанного показания к назначению ЛС (для лечения COVID-19), проверки необходимого минимума информации в финальный анализ вошли 393 сообщения (рис. 1).

Распределение сообщений по ЛС было следующим: фавипиравир – 96, олокизумаб – 86, гидроксихлорохин – 77, лопинавир + ритонавир – 52, азитромицин – 46, тоцилизумаб – 29, мефлохин – 4 и барицитиниб – 3.

При анализе типа отправителя были представлены следующие категории: держатель регистрационного удостоверения (ДРУ) – 109 сообщений, медицинские работники – 101, дистрибьюторы или другая организация – 75, региональный центр фармаконадзора – 71, орган, уполномоченный осуществлять фармаконадзорную деятельность, – 37. Таким образом, в целом большинство сообщений поступали от немедицинской службы (74,3%), прежде всего ДРУ, а не от медицинских работников (25,7%).

Динамика доли различных типов отправителей сообщений за период 2020-2021 гг. представлена на рис. 2. В начале пандемии (28.04.2020 – 09.07.2020) основным источником информации были медицинские работники (48,7%). На втором и третьем месте по количеству зарегистрированных сообщений были региональные центры фармаконадзора (24,7%) и уполномоченный орган (17,3%), соответственно. Четвертое место (8,7%) за этот период занимали ДРУ, а мини-

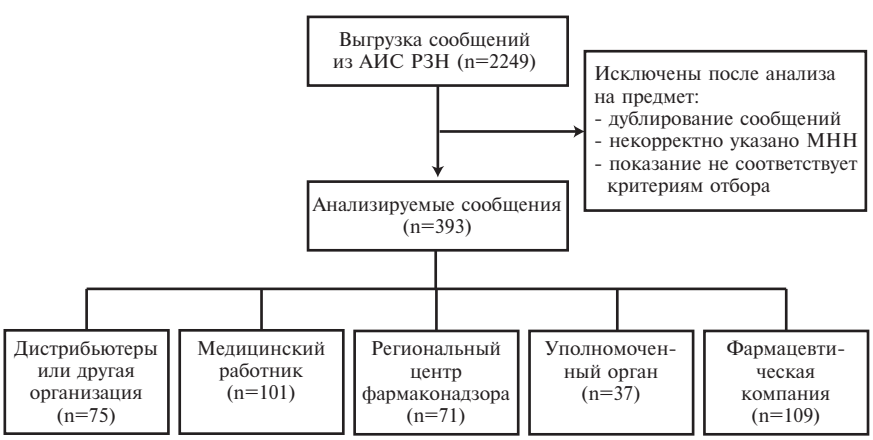
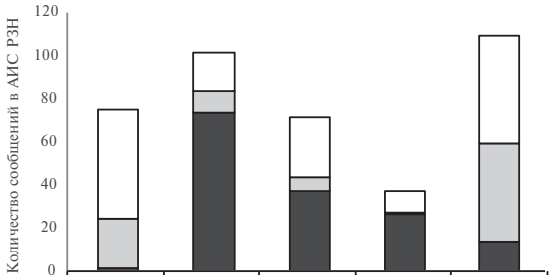


Рис. 1. Схема работы с информацией, полученной из АИС РЗН. АИС РЗН – автоматизированная информационная система Росздравнадзора, ДРУ держатель регистрационного удостоверения, МНН – международное непатентованное наименование



	Дистрибьютор	Мед. работники	Регион. центр ФН	Уполномоч. орган	ДРУ
11.12.20-16.07.21	51	18	28	10	50
10.07.20-10.12.20	23	10	6	1	46
28.04.20-09.07.20	1	73	37	26	13

Рис. 2. Количество сообщений о НЛР в зависимости от источника в РФ за период с 28.04.2020 по 16.07.2021. ДРУ - держатели регистрационных удостоверений, ФН - фармаконадзор

мальное количество сообщений было получено от дистрибьюторов. Второй выделенный период (10.07. 2020 – 10.12.2020) характеризовался некоторым снижением количества полученных сообщений (со 150 до 86), а также перераспределением доли различных источников информации. На первом месте оказались ДРУ (53,5%), на втором – дистрибьютеры и другие источники информации (26,7%), на третьем – медицинские работники (11,6%).

Во время третьего периода (11.12.2020 – 16.07.2021) количество предоставленных сообщений вновь увеличилось (до 157). Большинство из них были получены от ДРУ и дистрибьютеров и других источников информации (31,8% и 32,5%, соответственно). Реже сообщения поступали из региональных центров фармаконадзора (17,8%) и от медицинских работников (11,5%).

Информация о сообщениях в системе FAERS имеет ключевые отличия. Во-первых, система является открытой с вынесением на стартовую страницу сайта основных показателей и тенденций репортирования. “Глубина” репортирования составляет десятилетия, что позволяет оценить динамику количества сообщений о том или ином событии (рис. 3).

Типы сообщений классифицируются следующим образом:

Direct (прямое) – непосредственное заполнение медицинским работником или самим пациентом формы на веб-сайте FDA (программа MedWatch) для отправки сообщения о нежелательной реакции; такое репортирование не предполагает участие ДРУ в процессе отправки первоначального сообщения.

Expedited (срочное) и *non-expedited* (несрочное) – репортирование выполняется ДРУ или исследователями в рамках клинических исследований или стандартных процедур фармаконадзора.

В отношении НЛР информация также находится в открытом доступе с указанием аналогичных параметров (относительно источника предоставления информации), в том числе динамики количества и качества сообщений о НЛР в режиме реального времени (рис. 4). Сайт позволяет не только отслеживать источники сообщений, но и оценить характеристики НЛР, в частности наличие критериев серьезности (*Serious Reports*) и летальные исходы (*Death Reports*) [10].

За период с 2020 по 2021 гг. количество включенных в национальную базу США сообщений о НЛР при лечении COVID-19 составило 9413, т.е. значительно превосходило таковое в РФ. Кроме того, в отличие от РФ, в национальную базу США 61% сообщений было загружено медицинскими работниками, а оставшиеся – в основном ДРУ, в том числе на основе данных проводимых клинических исследований. Представленные данные характерны, по всей видимости, именно для пандемии COVID-19. При анализе данных за последние 10 лет среди источников сообщений о НЛР очевидно

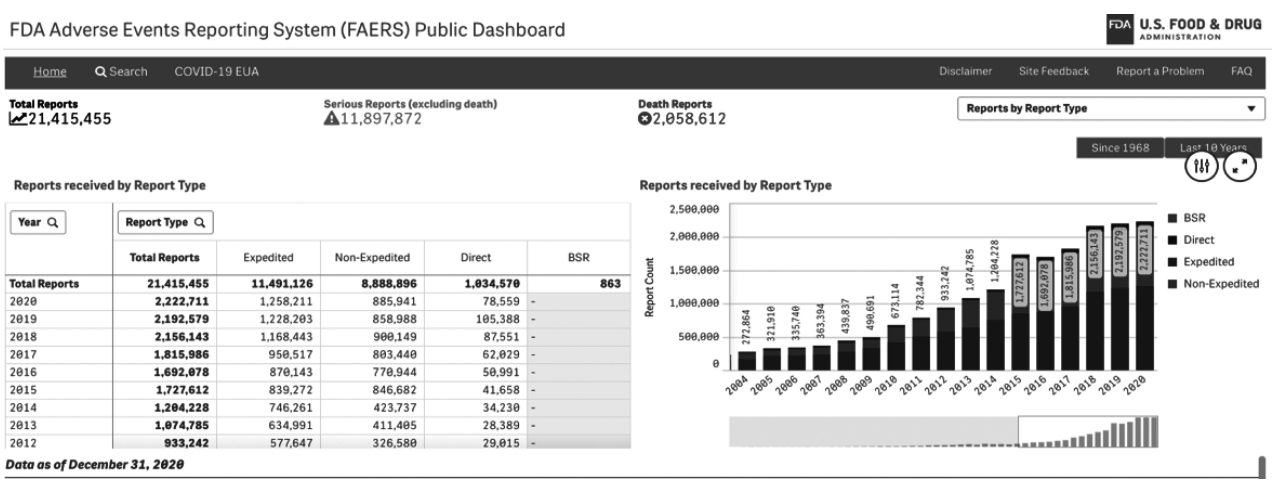


Рис. 3. Публичная панель FAERS – доступ к данным для поиска информации, связанной с нежелательными реакциями у человека, о которых в FDA сообщают фармацевтические компании, медицинские работники и потребители

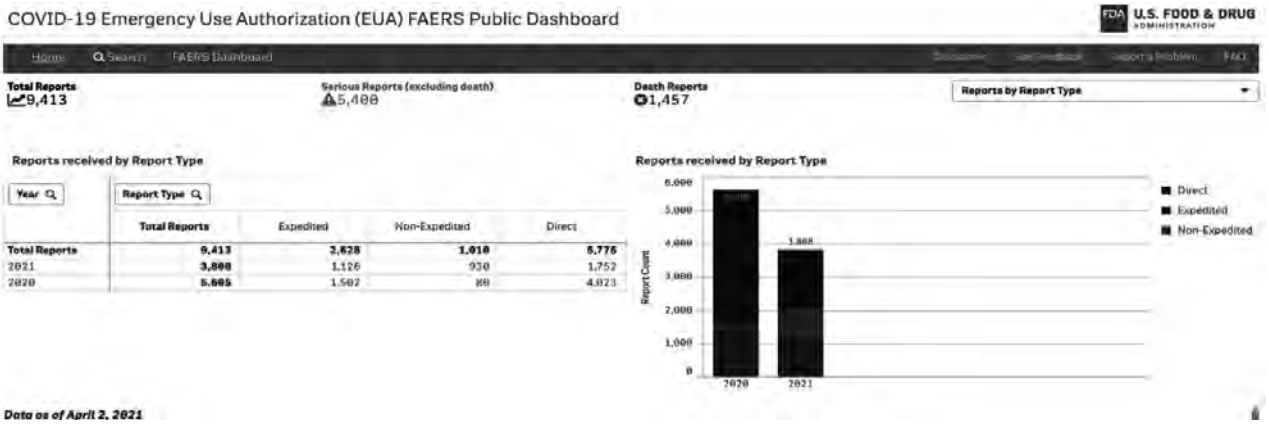


Рис. 4. Публичная панель управления COVID-19 EUA FAERS — еженедельные обновления отчетов о нежелательных реакций при применении ЛС при COVID-19

преобладание ДРУ или исследователей в рамках клинических исследований или стандартных процедур фармаконадзора.

Обсуждение

Основными задачами фармаконадзора являются обеспечение безопасности использования ЛС, оценка соотношения риск/польза при назначении фармакотерапии, обучение и информирование врачей и пациентов, а также осуществление превентивных действий со стороны медицинских работников для предотвращения НЛР. Во многом поставленные цели достигаются формированием баз данных, информация в которые поступает посредством внесения информации из спонтанных сообщений. В соответствии с определением “спонтанные сообщения — это региональная или федеральная система оповещения о подозрениях на нежелательную реакцию при применении лекарственного препарата” [2].

Система фармаконадзора в РФ, с одной стороны, основана на добровольном внесении спонтанных сообщений в национальную базу, а, с другой, фармаконадзорная деятельность регламентирована федеральным законодательством [11]. Метод спонтанных сообщений подразумевает заполнение карты-извещения на официальном сайте Росздравнадзора в режиме *online*. В РФ динамика сообщений свидетельствует о том, что в начале пандемии данные о НЛР при лечении COVID-19 в основном поступали от медицинских работников (48,7%). Со временем данный показатель снизился практически в три раза. Вероятно, это было связано с высокой загруженностью медицинского персонала в “красных зонах”, низкой информированностью о системе фармаконадзора, невозможностью своевременного распознавания НЛР, а также сложностью определения причинно-следственной связи. Хотя в РФ существуют региональные центры фармаконадзора, одной из целей которых является снижение нагрузки на медицинский персонал при передаче информации в АИС, их вовлеченность в процесс информирования регулятора была невысокой (18% от всех зарегистрированных сообщений).

Ввиду сложности структуры и большого количества промежуточных звеньев в системе получения информации о безопасности ЛС, система фармаконадзора РФ была значительно усилена в 2019 г., когда после запуска обновленной национальной базы нежелательных реакций “Фармаконадзор” 2.0. Росздравнадзор стал одним из первых регуляторных агентств мира, перешедшим на третью версию (R3) международного формата Совета по гармонизации ICH E2B, что предусматривает новые процессы, возможности, обязанности и инструменты [12].

До пандемии COVID-19 по уровню отчетности о НЛР уверенно лидировали ДРУ. К сожалению, их отчеты отличает предвзятость и отсутствие клинически значимых данных о тяжести течения и исходе заболевания [13], что подчеркивает важность сравнительного анализа профиля безопасности различных терапевтических агентов при использовании в популяции пациентов с COVID-19 с применением национальной база АИС.

Показателем эффективности работы системы, обеспечивающей безопасность ЛС, являются количество и качество спонтанных сообщений о НЛР при применении ЛС. Наши данные, к сожалению, свидетельствуют о том, что закрытая система фармаконадзора (как было упомянуто ранее, доступ в АИС закрыт и возможен только после получение разрешения от Росздравнадзора) оказывается неэффективной при столкновении с глобальными событиями, такими как пандемия COVID-19. Вероятно, система требует некоторых изменений, чтобы стимулировать медицинских работников сообщать о НЛР. Кроме того, возможно совмещение существующей методологии спонтанных сообщений с системой активного мониторинга, которая внедрена в Великобритании. Суть данной методологии состоит в

том, что постмаркетинговые когортные исследования проводит независимая служба по исследованию безопасности лекарств (*Drug Safety Research Unit – DSRU*). При этом изучаются медицинские документы всех пациентов, которым назначали определенные ЛС [14]. Такая методика позволяет снизить субъективность при сборе и анализе данных и провести объективную оценку профиля безопасности конкретного ЛС.

Несмотря на определенные преимущества, система спонтанных сообщений имеет ряд ограничений. Система спонтанных сообщений в США демонстрирует так называемую "стимулированную отчетность" — это увеличение количества сообщений о НЛР после получения предупреждений о безопасности от регулирующих органов или после публикации соответствующих результатов исследования. Кроме того, стимулированная отчетность может проявляться в виде кластеризации отчетов о неблагоприятных событиях, вызванных действиями групп поддержки потребителей или отчетной деятельностью, связанной с судебными разбирательствами.

Так, M. Dörks и соавт. зафиксировали увеличение количества сообщений о НЛР при применении гидроксихлорохина, что было связано с повышенным вниманием средств массовой информации и населения к этому препарату во время пандемии. Увеличение количества сообщений о НЛР при применении ранитидина, скорее всего, не было связано с пандемией и стало результатом недавнего ухода ранитидина с мирового фармацевтического рынка из соображений безопасности. Учитывая, что такие изменения могут привести к неправильной интерпретации сигналов фармаконадзора, необходимы дальнейшие исследования для оценки воздействия пандемии COVID-19 на динамику отчетности о НЛР [15].

Серьезную озабоченность организаторов здравоохранения по всему миру вызывает проблема занижения отчетности о НЛР. A. Al-Mutairi и соавт. подтвердили эти опасения при опросе 289 фармацевтических работников в Саудовской Аравии. Большинство опрошенных не смогли правильно ответить на вопросы, связанные с купированием НЛР, лекарственной непереносимостью и системами репортирования. Несмотря на общее положительное отношение (96%), фармацевты заявили, что основными препятствиями, мешающими сообщать о НЛР, являются недостаточная осведомленность о такой необходимости и нехватка времени. Только 69,2% фармацевтов отметили, что прошли обучение по составлению отчета, хотя 70,0% из них сообщают о НЛР более одного раза в неделю [16].

Результаты настоящего исследования подтверждают необходимость создания благоприятных условий для более активной отчетности о НЛР среди медицинских работников и общества в целом, в том числе при помощи образовательных программ.

Чтобы избежать фрагментации данных, возможно объединение разных источников данных о безопасности ЛС путем сближения системы спонтанных сообщений с общими (стандартизованными) моделями данных из электронных медицинских карт клинических центров и социальных сетей [17,18].

Заключение

Выделяют несколько типов систем фармаконадзора: централизованный, децентрализованный и смешанный. Централизованный тип, созданный, например, в США, подразумевает использование централизованной базы данных о НЛР и управление одним центральным органом. Информация о НЛР поступает от всех участников системы фармаконадзора страны, вовлеченных в процесс сбора и репортирования данных о безопасности ЛС. Децентрализованный тип организации системы фармаконадзора предусматривает поступление данных о НЛР от участников системы фармаконадзора в региональные центры с последующей передачей информации в национальный центр [19]. В РФ все контролирующие функции в сфере оборота лекарственных средств возложены на Росздравнадзор, в США – на Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA). В то же время, в РФ сбор информации осуществляется двумя путями – централизованно и децентрализовано, что, очевидно, влияет на количество и качество сообщений, поступающих в АИС РЗН. Структура Росздравнадзора включает центральный аппарат, 78 территориальных органов и три подведомственных Федеральных государственных бюджетных учреждения [20]. Наряду с федеральным центром фармаконадзора также функционируют региональные центры по контролю безопасности ЛС. Вероятно, сложность организационной структуры, достаточно большое количество нормативной документации затрудняют передачу информации для своевременного реагирования на сигналы безопасности относительно тех или иных ЛС, а также негативно влияют на коммуникацию между различными звеньями системы фармаконадзора. Когда количество сообщений о НЛР относительно невелико, необходимо более тщательное наблюдение за пациентами, которые получают те или иные ЛС. В связи с этим возрастает роль ответственного за фармаконадзор в медицинских организациях [21].

Приведенные данные, полученные во время пандемии COVID-19, демонстрируют преимущество централизованного типа системы фармаконадзора. Создание и постоянное обновление системы прямой онлайн-отчетности с помощью различных программ, открытый доступ к информации о безопасности ЛС для всех участников системы фармаконадзора страны будут способствовать увеличению количества добровольных сообщений о НЛР.

Конфликт интересов: нет.

1. Справочная информация Федеральный закон от 12.04.2010 г. №61-ФЗ (ред. от 03.04.2020 г.) "Об обращении лекарственных средств", статья 64 "Фармаконадзор". http://www.consultant.ru
2. Казаков А.С., Шубникова Е.В., Дармостукова М.А. и др. Международный мониторинг безопасности лекарственных средств. Безопасность и риск

фармакотерапии. 2019;7(3):120-6 [Kazakov AS, Shubnikova EV, Darmostukova MA, et al. International drug safety monitoring. Safety and Risk of Pharmacotherapy 2019;7(3):120-6 (In Russ.)].
3. Глаголев С.В. Надлежащая практика фармаконадзора Российской Федерации и Евразийского экономического союза, гармонизация с международными подходами и практиками. Международная научно-практическая конференция ФАРМАКОНАДЗОР. Современные вызовы и возможности, 2012 г. Москва.
4. Романов Б.К. Безопасность гидроксихлорохина, фавипиравира и комбинации лопинавира с ритонавиром при терапии "первой волны" новой коронавирусной инфекции COVID-19. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2020;10(3):148-51 [Romanov BK. Safety of hydroxychloroquine, favipiravir, and the combination of lopinavir and ritonavir in the treatment of the "first wave" of the New Coronavirus Infection COVID-19. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2020;10(3):148-51 (In Russ.)].
5. Итоги 2018 года. Розничный сегмент фармацевтического рынка России [Электронный ресурс]. URL: https://dsm.ru/news/566/ (дата обращения: 21.12.2019)]. farmakonadzora/viewer.
6. Колбин А.С. и др. Исследования реальной клинической практики. М., Издательство ОКИ: Буки Веди, 2020, 208 с.
7. Мишинова С.А., Журавков А.А., Журавко В.К. Назначение официально не разрешенных к применению лекарственных средств и использование лекарственных средств с нарушением инструкции по применению: фокус на COVID-19. Качественная клиническая практика. 2020;4S:120-9 [Mishinova SA, Zhuravkov AA, Zhuravko VK. Use of unlicensed drugs and off-label drug use: focus on COVID-19. Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice 2020;4S:120-9 (In Russ.)].
8. Gholami K, Shalviri G. Factors associated with preventability, predictability, and severity of adverse drug reactions. Ann Pharmacother 1999;33(2):236-40.
9. Wu L, Ingle T, Liu Z, et al. Study of serious adverse drug reactions using FDA-approved drug labeling and MedDRA. BMC Bioinformatics 2019;20:97.
10. U.S. Food and Drug Administration [Электронный ресурс]. URL: https://fis.fda.gov/sense/app/d10be6bb-494e-4cd2-82e4-0135608ddc13/ sheet/ 7a47a261-d58b-4203-a8aa-6d3021737452/state/analysis (дата обращения: 21.11.2021).
11. Алгоритм взаимодействия участников системы фармаконадзлора по выявлению и работе со спонтанными сообщениями. Методические рекомендации. [Электронный ресурс]. URL: http://npr52.ru/userfiles/files/%D0%90%D0%BB%D0%B3%D0%BE%D1%80%D0%B8%D1%82%D0%BC%20%D0%B2%D0%B7%D0%B0%D0%B8%D0%BC%D0%BE%D0%B4%D0%B5%D0%B9%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B8%D1%8F%20%D0%BE%D1%82%2022_10_2009.pdf (дата обращения: 21.11.2021).
12. Официальный сайт Росздравнадзора РФ [Электронный ресурс]. URL: https://roszdravnadzor.gov.ru/news/16096 (дата обращения: 21.12.2019).
13. Beyzarov E, Chen Y, Julg R, et al. Global safety database summary of COVID-19-related drug utilization-safety surveillance: A sponsor's perspective. Drug Saf 2021;44:95–105.
14. Шубникова Е.В., Букатина Т.М., Каперко Д.А. и др. Постмаркетинговые исследования безопасности лекарственных средств: анализ рекомендаций зарубежных регуляторных органов. Безопасность и риск фармакотерапии 2018;6(3):130-7 [Shubnikova EV, Bukatina TM, Kaperko DA, et al. Post-marketing drug safety research: analysis of recommendations of foreign regulators. Safety and Risk of Pharmacotherapy 2018;6(3):130-7 (In Russ.)].
15. Dörks M, Jobski K, Hoffmann F, Douros A. Global COVID-19 pandemic and reporting behavior - An analysis of the Food and Drug Administration adverse events reporting system. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2021;30:707– 15.
16. AL-Mutairi A., Isamme A, Youssef M. Medication safety knowledge, attitude, and practice among hospital pharmacists in tertiary care hospitals in Saudi Arabia: a multi-center study. Arch Publ Health 2021. doi: 79.10.1186/s13690-021-00616-1.
17. Shin H, Lee S. An OMOP-CDM based pharmacovigilance data-processing pipeline (PDP) providing active surveillance for ADR signal detection from real-world data sources. BMC Med Inform Dec Making 2021.doi: 21.10.1186/s12911-021-01520-y.
18. Lavertu A, Vora B, Giacomini KM, et al. A new era in pharmacovigilance: toward real-world data and digital monitoring. Clin Pharmacol Ther 2021;109:1197-202.
19. Мониторинг безопасности лекарственных препаратов. Руководство по организации и функционированию центров фармаконадзора [Электронный ресурс]. URL: https://www.who-umc.org/media/1711/24750.pdf (дата обращения: 15.11.2021)
20. Журавлева М.В., Романов Б.К., Городецкая Г.И. и др. Актуальные вопросы безопасности лекарственных средств, возможности совершенствования системы фармаконадзора. Безопасность и риск фармакотерапии 2019;7(3): 109-19 [Zhuravleva MV, Romanov BK, Gorodetskaya GI, et al. Topical issues of drug safety, possibilities of improving of pharmacovigilance. Safety and Risk of Pharmacotherapy 2019;7(3):109-19 (In Russ.)].
21. Raschi E, Caraceni P, Poluzzi E, De Ponti F. Baricitinib, JAK inhibitors and liver injury: a cause for concern in COVID-19? Expert Opin Drug Saf 2020;19(10): 1367-9.

Reporting of drug adverse reactions during treatment of COVID-19 in the Russian Federation and the United States

G.I. Sirayeva[1,2], A.S. Kolbin[1], T.A. Sergeeva[3,4], S.A. Mishinova[1]

[1]Pavlov St-Petersburg State Medical University, [2]Scientific Research Center for Eco-Safety, St-Petersburg, [3]Mechnikov North-Western State Medical University, St-Petersburg, [4]St-Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, St-Petersburg, Russia

There are various approaches to the organization and implementation of the pharmacovigilance system. It includes databases of spontaneous reports and electronic monitoring systems involving various parts of the healthcare system in the process of reporting information.

Aim. To compare systems for reporting events associated with drug safety issues in the Russian Federation and the United States during COVID-19 pandemics.

Material and methods. We conducted a retrospective analysis of the national databases of the Russian Federation and the United States. Adverse drug reactions associated with the use of drugs for the treatment of COVID-19 were collected from April 28th, 2020, to July 11th, 2021.

Results. 2,249 spontaneous reports were downloaded from the Russian national database. However, only 393 were included in the final analysis after checking for duplication of information, correctness of the indication (COVID-19), and minimum level of information. During the same period, the number of adverse drug reactions reported to the US national database was significancly higher (n=9,413). In Russia, most reports originated from non-medical sources (74.3%), whereas in USA most adverse reactions were reported by health care providers (61.0%).

Conclusion. Spontaneous reporting system has been shown to be ineffective during the pandemic of COVID-19. The development and regular updating of a direct online reporting system and open access to information on adverse drug reactions to all participants of the pharmacovigilance system could contribute to an increase in the submission of reports.

Key words. *COVID-19, drugs, pharmacovigilance, pharmacotherapy, adverse drug reaction.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: G. Sirayeva. Piskarevskiy pr., 47, St-Petersburg 195067, Russia. syraevagulnara@gmail.com.

To cite: Sirayeva GI, Kolbin AS, Sergeeva TA, Mishinova SA. Reporting of drug adverse reactions during treatment of COVID-19 in the Russian Federation and the United States. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(1):91-96 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2022-1-91-96.

РАНВЭК
упадацитиниб

ПЕРВЫЙ В МИРЕ

ингибитор JAK, одобренный
для лечения анкилозирующего спондилита,
псориатического артрита и ревматоидного артрита[1]

В ДОЗЕ 15 МГ **ОДИН РАЗ В СУТКИ**[1]

Включен в перечень ЖНВЛП с 1 января 2021 года[2]

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата РАНВЭК

Регистрационный номер: ЛП-005946. **МНН:** Упадацитиниб. **Лекарственная форма:** Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой. **Фармакологические свойства:** Упадацитиниб – селективный обратимый ингибитор JAK1. **Показания для применения:** Лечение **ревматоидного артрит**а умеренной и высокой активности у взрослых пациентов. Препарат РАНВЭК может применяться в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими традиционными синтетическими БПВП. Лечение активного **псориатического артрита** у взрослых пациентов. Препарат РАНВЭК может применяться в качестве монотерапии или в комбинации с небиологическими БПВП. Лечение активного **анкилозирующего спондилита** у взрослых пациентов. Лечение среднетяжелого и тяжелого **атопического дерматита** у взрослых пациентов и детей от 12 лет и старше, которым показано лечение препаратами системного действия. **Противопоказания:** • Гиперчувствительность к компонентам препарата; • Беременность и период грудного вскармливания; • Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены), за исключением пациентов с атопическим дерматитом в возрасте от 12 лет и старше. **С осторожностью:** • Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата РАНВЭК в дозе 15 мг один раз в сутки у пациентов, получающих длительное лечение мощными ингибиторами CYP3A4. Для пациентов, получающих длительное лечение мощными ингибиторами CYP3A4, не рекомендуется применять препарат РАНВЭК в дозе 30 мг один раз в сутки. • Не рекомендуется совместное применение препарата РАНВЭК с другими сильными иммунодепрессантами системного действия, такими как азатиоприн, циклоспорин, такролимус и ГИБП, или другими ингибиторами JAK. • Следует избегать применения препарата РАНВЭК у пациентов с активной тяжелой инфекцией, включая локализованные инфекции. **Способ применения и дозы:** Для приема внутрь. Принимать препарат можно независимо от приема пищи. Таблетку следует глотать целиком, не разжевывая, не ломая и не измельчая. **Ревматоидный артрит.** Рекомендованная доза препарата РАНВЭК составляет 15 мг один раз в сутки. **Псориатический артрит.** Рекомендованная доза препарата РАНВЭК составляет 15 мг один раз в сутки. **Анкилозирующий спондилит.** Рекомендованная доза препарата РАНВЭК составляет 15 мг один раз в сутки. **Атопический дерматит.** *Взрослые пациенты* Рекомендуемая доза препарата РАНВЭК для взрослых – 15 мг или 30 мг один раз в сутки. При выборе дозы рекомендуется учитывать индивидуальные особенности течения заболевания у каждого конкретного пациента. *Подростки (от 12 до 17 лет)* Рекомендуемая доза препарата РАНВЭК для подростков с массой тела не менее 40 кг составляет 15 мг один раз в сутки. Исследования применения препарата РАНВЭК у подростков с массой тела менее 40 кг не проводились. *Применение в комбинации с топической терапией.* Препарат РАНВЭК можно применять в сочетании с топическими глюкокортикоидными препаратами или в монотерапии. На зоны чувствительной кожи (лицо, шея, кожа гениталий и интертригинозные зоны) можно наносить ингибиторы кальциневрина местного действия. Не рекомендуется начинать терапию препаратом РАНВЭК у пациентов с абсолютным числом лимфоцитов менее 500 клеток/мм3, абсолютным числом нейтрофилов менее 1000 клеток/мм3 или с уровнем гемоглобина менее 8 г/дл. Терапию необходимо прекратить в случае развития у пациента тяжелой инфекции на время, пока не будет обеспечен контроль инфекции. Информация о необходимости прекращения терапии в связи с отклонениями лабораторных показателей, а также информация о применении препарата у особых групп пациентов представлена в полной инструкции по медицинскому применению препарата. **Побочное действие:** *Очень часто (все показания):* инфекции верхних отделов дыхательных путей. *Очень часто (при лечении атопического дерматита):* акне. *Часто (все показания):* нейтропения, тошнота, кашель, пирексия, повышенная концентрация креатинфосфокиназы в крови, увеличение массы тела. *Часто (все показания, кроме атопического дерматита):* гиперхолестеринемия, повышенный уровень АЛТ, повышенный уровень АСТ. Часто (при лечении атопического дерматита): простой герпес, опоясывающий герпес, фолликулит, грипп, анемия, боль в животе, утомляемость, крапивница, головная боль . Подробная информация с описанием отдельных нежелательных реакций (инфекции, туберкулез, оппортунистические инфекции, злокачественные новообразования, перфорация полых органов желудочно-кишечного тракта, тромбоз, повышение активности печеночных трансаминаз, повышение уровня липидов, Повышение уровна креатинфосфокиназы, нейтропения, лимфопения, анемия) представлена в полной инструкции по медицинскому применению препарата. **Особые указания:** Следует учитывать риски и преимущества проведения терапии до начала применения препарата у пациентов: • с хронической или рецидивирующей инфекцией; • находившихся в контакте с пациентом с туберкулезом; • с указаниями на тяжелую или оппортунистическую инфекцию в анамнезе; • которые проживали или путешествовали в районах с повышенным риском инфицирования туберкулезом или эндемическим микозом; • с сопутствующими заболеваниями, увеличивающими риск развития инфекции. В случае развития у пациента тяжелой или оппортунистической инфекции следует прервать прием препарата. Перед началом терапии препаратом следует провести обследование пациентов на предмет наличия туберкулеза. Не следует назначать терапию пациентам с активной формой туберкулеза. При наличии у пациентов ранее не леченной латентной формы туберкулеза перед началом терапии следует рассмотреть применение противотуберкулезной терапии. Венозная тромбоэмболия. У пациентов, принимающих ингибиторы JAK, включая препарат РАНВЭК, были зарегистрированы случаи тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии. При возникновении данных клинических признаков необходимо незамедлительно обследовать пациента и назначить соответствующее лечение. Более подробную информацию о применении препарата при вакцинации, злокачественных новообразованиях, венозной тромбоэмболии, отклонении лабораторных показателей, совместном применении с иммунодепрессантами см. в полной инструкции по применению. **Форма выпуска:** Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 15 мг. По 7 таблеток в блистере. По 4 блистера вместе с инструкцией по применению в пачке картонной. По 30 таблеток во флаконе. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в пачке картонной. **Условия хранения:** Препарат в блистерах: 2 года. Препарат во флаконах: 3 года. **Информация только для медицинских и фармацевтических работников.** Для получения более подробной информации о препарате, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата или обратитесь в ООО «ЭббВи», 125196, г. Москва, ул. Лесная, д.7, БЦ «Белые Сады», здание «А», тел. (495) 258 42 77, факс (495) 258 42 87.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата РАНВЭК. https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx Доступ выполнен 16.01.2022
2. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 23 ноября 2020 г. № 3073-р

Только для специалистов здравоохранения. Январь 2022. RU-RNQP-220001

ООО «ЭббВи», 125196, г. Москва, ул. Лесная, д. 7, БЦ «Белые Сады», здание «А»,
тел. (495) 258 42 77, факс (495) 258 42 87.

abbvie

БОЛЕЗНЬ ФАБРИ

МУЛЬТИСИСТЕМНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Болезнь Фабри – редкое генетическое заболевание, которое характеризуется дефицитом лизосомного фермента α-галактозидазы. Недостаток фермента приводит к накоплению гликосфинголипидов в клетках и необратимому повреждению тканей. Разнообразие клинической симптоматики болезни Фабри обусловлено мультисистемным характером данной патологии. Встречаются формы заболевания с преимущественным поражением одной системы органов.

75% неврологические проявления[1]

- Боль
- Нейропсихологические проблемы
- Апатия
- Повышенная температурная чувствительность
- Нарушение регуляции артериального давления
- Снижение и потеря слуха
- Звон в ушах
- Акропарестезии[2]

58% изменения со стороны глаз[1]

- Воронковидная кератопатия
- Извитость сосудов сетчатки[2]

60% изменение функции и структуры сердца[1]

- Нарушения проводимости
- Аритмии
- Гипертрофия левого желудочка
- Ишемия и сердечная недостаточность[2]

57% желудочно-кишечные проявления[1]

- Боль в животе
- Тошнота
- Рвота
- Запор
- Диарея
- Вздутие
- Недостаток массы тела[2,3]

25% нарушения мозгового кровообращения[1]

- Инсульт
- Транзиторные ишемические атаки[2]

56% нарушения слуха[1]

- Вертиго[2]

66% дерматологические симптомы[1]

- Ангиокератомы
- Гипо- или ангидроз[2]

59% нарушение функции почек[1]

- Гиперфильтрация
- Альбуминурия
- Протеинурия
- Кисты
- Прогрессирующая почечная недостаточность[2]

Ссылки

1. Mehta A, et al. J Med Genet. 2009;46:548–552. **2.** Germain DP. Orphanet J Rare Dis. 2010;5:30. **3.** Keshav S. Gastrointestinal manifestations of Fabry disease. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. Fabry Disease: perspectives from 5 years of FOS. Oxford: Oxford PharmaGenesis; 2006. Chapter 28.

Просьба учесть, что список указанных симптомов не является исчерпывающим

Дата разработки февраль 2020 | C-APROM/RU/0538
Подготовлено: ООО «Шайер Биотех Рус» — часть биофармацевтической компании «Такеда»
119021, г. Москва, ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 1
тел.: +7 (495) 787-04-77
www.takeda.com

Takeda

Данный материал предназначен только для специалистов здравоохранения