# КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ

2022, том 31, номер 4. Издается 4 раза в год с 1992 г. Индекс 71305



**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

С.В. МОИСЕЕВ *профессор, член-корр. РАН*

**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, акад. 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 **Аутоиммунитет, аутовоспаление и почки**

С.В. Моисеев, Н.М. Буланов

## ТОЧКА ЗРЕНИЯ

18 **Глюкокортикостероиды при системной красной волчанке: перспективы стероидосберегающей терапии**

П.И. Новиков, С.В. Моисеев

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

28 **Эффективность и безопасность длительной ферментозаместительной терапии агалсидазой альфа и агалсидазой бета у взрослых пациентов с болезнью Фабри**

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

35 **Связь между полиморфизмом rs4073 гена интерлейкина-8, содержанием интерлейкина-8 и развитием алкогольного гепатита**

О.С. Аришева, А.С. Иванов, И.В. Гармаш, Л.А. Горева, М.А. Маркова, С.В. Авдошина, Н.Н. Теребилина, С.В. Пирожков, В.Ю. Баронец, Д.И. Перегуд, Ж.Д. Кобалава

## КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

40 **Практические аспекты применения левилимаба, нового ингибитора рецептора интерлейкина-6, при ревматоидном артрите**

П.И. Новиков, Е.И. Кузнецова, Н.Р. Носова, Т.П. Шевцова, М.А. Литвинова, В.Е. Логина, С.В. Моисеев

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

48 **Купирование воспаления ингибитором рецептора интерлейкина-1 анакинрой при рефрактерной хронической тофусной подагре**

И.Н. Щендригин, С.И. Писков

ЛЕКЦИЯ

51 **Ревматологические синдромы, вызываемые лекарствами**

Н.В. Бунчук

61 **Аспекты диагностики и терапии скелетно-мышечной боли**

Л.В. Климов

СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ

66 **Актуальные вопросы патогенетического лечения болезни Фабри в Российской Федерации**

С.В. Моисеев, Л.М. Кузенкова, Н.Д. Вашакмадзе, Е.М. Шилов, О.Н. Котенко, Т.В. Подклетнова, А.Н. Семячкина, М.С. Харлап

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

71 **Химическая структура, механизм действия и проблемы безопасности антибиотиков из группы макролидов**

А.А. Скрябина, В.В. Никифоров, М.З. Шахмарданов, М.С. Застрожин, Д.А. Сычев

77 **Злокачественные новообразования у пациентов с ревматоидным артритом**

И.Н. Щендригин

**www.clinpharm-journal.ru**

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ**

**2023, 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.

# CLINICAL PHARMACOLOGY AND THERAPY

2022, VOL. 31, ISSUE 4



PERSPECTIVE

7 **Autoimmunity, autoinflammation and kidney**

S. Moiseev, N. Bulanov

POINT OF VIEW

18 **Glucocorticoids in systemic lupus erythematosus: future of steroid-sparing therapy**

P. Novikov, S. Moiseev

ORIGINAL ARTICLES

28 **Efficacy and safety of long-term enzyme replacement therapy with agalsidase alfa or agalsidase beta in adult patients with Fabry disease**

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

35 **Interaction between rs4073 IL-8 gene polymorphism, serum IL-8 and development of alcoholic hepatitis**

O.S. Arisheva, A.S. Ivanov, I.V. Garmash, N.N. Terebilina, S.V. Pirozhkov, V.Yu. Baronets, D.I. Peregud, Zh.D. Kobalava

CLINICAL CASE DISCUSSION

40 **Practical issues in the use of levilimab, a novel interleukin-6 receptor inhibitor, in patients with rheumatoid arthritis**

P. Novikov, E. Kuznetsova, N. Nosova, T. Shevcova, M. Litvinova, V. Logina, S. Moiseev

CASE REPORT

48 **Anti-inflammatory effect of anakinra, an interleukin-1 receptor inhibitor, in patients with refractory tophaceous gout**

I.N. Schendrigin, S.I. Piskov

LECTURE

51 **Drug-induced rheumatological syndromes**

N.V. Bunchuk

61 **Musculoskeletal pain: diagnostic issues and treatment**

L.V. Klimov

EXPERT BOARD

66 **Treatment of Fabry disease in the Russian Federation**

S.V. Moiseev, L.M. Kuzenkova, N.D. Vashakmadze, E.M. Shilov, O.N. Kotenko, T.V. Podkletnaya, A.N. Semyachkina, M.S. Kharlap

REVIEW

71 **Macrolide antibiotics: chemical structure, mechanism of action and safety issues**

A.A. Skryabina, V.V. Nikiforov, M.Z. Shakhmardanov, M.S. Zastrozhin, D.A. Sychev

77 **Malignancy in patients with rheumatoid arthritis**

I.N. Schendrigin



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

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

# Аутоиммунитет, аутовоспаление и почки

С.В. Моисеев, Н.М. Буланов

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

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

В статье рассматриваются основные варианты поражения почек при системных аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваниях, в том числе гломерулонефрит, включая быстропрогрессирующий, тромботическая микроангиопатия, тубулоинтерстициальный нефрит и АА-амилоидоз. Частота и типы нефропатий при системных иммуновоспалительных заболеваниях существенно отличаются. Например, гломерулонефрит чаще всего встречается при системной красной волчанке и системных васкулитах с преимущественным поражением мелких сосудов, тромботическая микроангиопатия – при антифосфолипидном синдроме, в том числе вторичном, тубулоинтерстициальный нефрит – при синдроме Шегрена и IgG4-ассоциированной болезни, АА-амилоидоз – при ревматоидном артрите, анкилозирующем спондилите, псориатическом артрите, периодической болезни и некоторых других моногенных аутовоспалительных заболеваниях. Почечная выживаемость у пациентов со многими аутоиммунными и аутовоспалительными заболеваниями увеличилась благодаря более ранней диагностике и расширению арсенала иммуносупрессивных и противовоспалительных препаратов. Тем не менее, у части больных наблюдается прогрессирование хронической болезни почек, которое может быть и не связано с активностью основного заболевания.

**Ключевые слова.** *Аутоиммунные заболевания, аутовоспаление, гломерулонефрит, АА-амилоидоз, тромботическая микроангиопатия.*

**Для цитирования:** Моисеев С.В., Буланов Н.М. Аутоиммунитет, аутовоспаление и почки. Клин фармакол тер 2022; 31(4):7-17 [Moiseev S, Bulanov N. Autoimmunity, autoinflammation and kidneys. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(4):7-17 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2022-4-7-17.

Развитие системных воспалительных заболеваний отражает сложное взаимодействие аутоиммунных нарушений и аутовоспаления. Первые обусловлены активацией адаптивного (приобретенного) гуморального и/или клеточного иммунитета, в то время как аутовоспаление связано с генетически детерминированными нарушениями врожденного иммунитета [1,2]. Примерами преимущественно аутоиммунных заболеваний являются системная красная волчанка (СКВ), системные васкулиты, ассоциированные с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА), антифосфолипидный синдром, ревматоидный артрит и др., в то время как аутовоспаление играет ключевую роль в развитии моногенных и некоторых полигенных аутовоспалительных заболеваний, таких как периодическая болезнь, криопирин-ассоциированный периодический синдром, болезнь Стилла взрослых и др. [3,4].

Поражение почек относится к числу ведущих проявлений системных аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний и обычно предполагает необходимость в усилении патогенетической терапии, учитывая высокую вероятность прогрессирующего ухудшения функции почек при сохранении активности болезни. В настоящее время результаты лечения системных воспалительных заболеваний значительно улучшились благодаря расширению арсенала противовоспалительных и иммуносупрессивных препаратов. Тем не менее, у части больных даже в случае достижения ремиссии основного заболевания отмечается продолжающееся снижение функции почек, которое может отражать естественную эволюцию нефропатии или воздействие других факторов, таких как артериальная гипертония или сахарный диабет. Развитие хронической почечной недостаточности, требующей лечения гемодиализом, сопровождается многократным увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений, которые являются основной причиной смерти больных. Следует отметить и трудности дифференциальной диагностики поражения почек при системных воспали-

**ТАБЛИЦА 1. Варианты поражения почек при системных аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваниях***

| Аутоиммунные заболевания | Аутовоспалительные заболевания |
|---|---|
| *Гломерулонефрит, в том числе быстропрогрессирующий* | *AA-амилоидоз* |
| • АНЦА-ассоциированные васкулиты | • Периодическая болезнь |
| • IgA-васкулит | • Криопирин-ассоциированный периодический синдром |
| • Криоглобулинемический васкулит | • TRAPS |
| • Анти-БМК болезнь | • Гипериммуноглобулинемия D/недостаточность мевалонаткиназы (HIDS/MKD) |
| • СКВ | • Болезнь Стилла взрослых |
| • Ревматоидный артрит | • Анкилозирующий спондилит |
| • Другие системные заболевания соединительной ткани | • Псориатический артрит |
| *Синдром канальцевых нарушений* | *Подагрическая нефропатия* |
| • Синдром Шегрена | • Нефролитиаз |
| • IgG4-ассоциированная болезнь | • Тубулоинтерстициальный нефрит |
| • СКВ | • Мочекислая блокада |
| *AA-амилоидоз* | |
| • Ревматоидный артрит | |
| • Артериит Такаясу | |
| *Васкулопатия* | |
| • Системная склеродермия | |
| *Тромботическая микроангиопатия* | |
| • Первичный АФС | |
| • Вторичный АФС (СКВ и др.) | |
| • Системная склеродермия | |
| *Реноваскулярная гипертония* | |
| • Артериит Такаясу | |
| • АФС | |

Примечание: *в таблице указаны наиболее частые причины различных вариантов поражения почек. АФС - антифосфолипидный синдром, СКВ - системная красная волчанка, анти-БМК - антитела к базальной мембране клубочков, АНЦА - антитела к цитоплазме нейтрофилов.

тельных заболевания, учитывая разнообразие его вариантов, которые при сходстве лабораторных проявлений отличаются по течению и подходам к лечению.

Большой вклад в изучение поражения почек при системных аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваниях внесли академики Е.М. Тареев и Н.А. Мухин, которые совместно с многочисленными учениками на протяжении нескольких десятилетий занимались разработкой этой проблемы.

## Варианты поражения почек при аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваниях

Поражение почек наблюдается при любых системных аутоиммунных и многих аутовоспалительных заболеваниях, хотя частота его и клинические варианты существенно отличаются (табл. 1). При аутоиммунных заболеваниях развиваются все варианты диффузного поражения почек, включая гломерулонефрит, тубулоинтерстициальный нефрит или синдром канальцевых нарушений, АА-амилоидоз и тромботическую микроангиопатию (ТМА), в то время как для аутовоспалительных заболеваний характерно развитие АА-амилоидоза. Исключением является подагра, однако при этом заболевании различные варианты поражения почек обусловлены в первую очередь гиперурикемией и гиперурикозурией, а не аутовоспалением как таковым. Необходимо учитывать, что поражение почек как при аутоиммунных, так и аутовоспалительных заболеваниях не всегда связано с основным патологическим процессом и может быть следствием медикаментозной терапии, например, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) или метотрексатом, или сопутствуюших заболеваний, таких как артериальная гипертония или сахарный диабет, в том числе вызванных глюкокортикостероидами.

Среди аутоиммунных заболеваний поражение почек чаще всего встречается при системных васкулитах и СКВ. Причинами гломерулонефрита, включая быстропрогрессирующий, могут быть любые системные васкулиты, поражающие преимущественно сосуды малого и среднего диаметра, в том числе АНЦА-ассоциированные васкулиты, криоглобулинемический васкулит, IgA-васкулит и болезнь, ассоциированная с антителами к базальной мембране клубочков (анти-БМК болезнь, старое название – синдром Гудпасчера). При АНЦА-ассоциированных васкулитах частота поражения почек составляет от 20 до 95% в зависимости от нозологической формы. Среди 374 больных АНЦА-ассоцированными васкулитами, обследованных в клинике им. Е.М. Тареева, клинические признаки поражения почек чаще всего наблюдались у пациентов с микроскопическим полиангиитом (97%) и реже у пациентов с гранулематозом с полиангиитом (44%) и эозинофильным гранулематозом с полиангиитом (23%). При гранулематозе с полиангиитом частота гломерулонефрита была ниже ожидаемой (60-80%), что отражало высокую долю больных с локальной формой заболевания в исследованной когорте [5]. Клинически АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит чаще всего проявлялся гематурией и протеинурией, которая сравнительно редко достигала нефротического уровня, а также нарастанием сывороточного уровня креатинина. Более чем у трети больных наблюдалась картина быстропрогрессирующего гломерулонефрита (БПГН). Более тяжелое течение АНЦА-ассоциированного гломерулонефрита отмечалось у пациентов с микроскопическим полиангиитом, у которых были выше протеинурия, гематурия и исходный сывороточный уровень креатинина и часто развивалась

быстропрогрессирующая почечная недостаточность (в 60% случаев). Хотя тяжелое поражение почек, в том числе БПГН, возможно у пациентов с гранулематозом с полиангиитом и эозинофильным гранулематозом с полиангиитом, тем не менее, в этих группах нередко наблюдался относительно благоприятный вариант гломерулонефрита, проявлявшегося изолированным мочевым синдромом без значимого снижения функции почек или артериальной гипертонии [5,6]. Наличие антител к миелопероксидазе ассоциировалось с более тяжелым течения поражения почек, в то время у пациентов с антителами к протеиназе 3 был выше риск развития обострений системного васкулита [7].

Поражение почек при IgA-васкулите (старые названия – пурпура Шенлейн-Геноха и геморрагический васкулит) часто встречается как у детей (20-54%), так и взрослых (45-85%) и характеризуется развитием микрогематурии (а также эпизодов макрогематурии), которая может сочетаться с протеинурией, чаще небольшой, и нарушением функции почек [8]. Развитие хронической почечной недостаточности у взрослых отмечается чаще, чем у детей. При криоглобулинемическом васкулите, который в большинстве случаев ассоциирован с HCV-инфекцией, поражение почек развивается в 20-35% случаев [9] и проявляется микрогематурией и протеинурией субнефротического или нефротического уровня, которые нередко сопровождаются нарушением функции почек [10]. Как при IgA-васкулите, так и криоглобулинемическом васкулите возможно развитие БПГН, который наблюдается также у большинства пациентов с анти-БМК болезнью. Изменения в моче описаны и при артериите Такаясу, поражающем в основном крупные артерии, хотя они могут быть и не связаны с основным заболеванием [11]. В то же время при артериите Такаясу нередко поражаются почечные артерии, что приводит к развитию реноваскулярной гипертонии.

Поражение почек относится к основным висцеральным проявлениям СКВ и встречается у 40% пациентов с этим заболеванием [12,13]. Еще чаще при СКВ определяются гистологические изменения в почках, которые могут не сопровождаться изменениями в моче. В нашей стране основные клинические варианты волчаночного нефрита были детально описаны И.Е. Тареевой в монографии “Волчаночный нефрит”, которая вышла в свет еще в 1976 г. Основные проявления волчаночного нефрита – протеинурия и микрогематурия. В отличие от поражения почек при системных васкулитах, при волчаночном нефрите чаще наблюдается протеинурия субнефротического уровня и нефротический синдром, которые выявляют примерно в половине случаев. Нередко встречаются канальцевые нарушения, которые могут быть следствием иммунокомплексного интерстициального нефрита. У 2/3 больных наблюдается почечная недостаточность, которая может быть быстропрогрессирующей.

Возможные варианты поражения почек при ревматоидном артрите включают в себя гломерулонефрит, АА-амилоидоз, ревматоидный васкулит и различные формы лекарственной нефропатии [14]. В отличие от СКВ, хронический гломерулонефрит при ревматоидном артрите встречается редко, в то время как частота АА-амилоидоза при этом заболевании, наоборот, выше [15]. В прошлом важную роль в этиологии поражения почек у больных ревматоидным артритом играли нефротоксичные лекарственные средства, такие как D-пеницилламин, циклоспорин и препараты золота, однако в последующем они были заменены более безопасными базисными противовоспалительными противовоспалительными препаратами (БПВП) и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) [16]. В то же время многие пациенты с ревматоидным артритом по-прежнему годами принимают нестероидные противовоспалительные препараты, которые могут вызвать интерстициальный нефрит.

У 10% больных системной склеродермией развивается почечный криз, характеризующийся внезапным появлением артериальной гипертонии, в том числе злокачественной, и почечной недостаточности при отсутствии признаков гломерулонефрита [17]. Причиной почечного криза считают ухудшение перфузии почек вследствие вазоспазма и сужения почечных артериол, которые нередко осложняются тромбозом (ТМА).

Наиболее частые проявления поражения почек при системных аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваниях приведены в табл. 2.

### Быстропрогрессирующий гломерулонефрит

Быстропрогрессирующий гломерулонефрит (БПГН) – это наиболее тяжелый вариант гломерулонефрита, требующий неотложного лечения [18]. Характеризуется наличием остронефритического синдрома и быстрым прогрессированием почечной недостаточности (удвоение сывороточного содержания креатинина в два раза за 3 мес). Морфологическим субстратом БПГН обычно является экстракапиллярный гломерулонефрит с клеточными или фиброзно-клеточными полулуниями, которые определяются по крайней мере в 50% клубочков (некоторые авторы считают возможным диагностировать это состояние при наличии полулуний в 10-50% клубочков). Полулуния образуются в результате повреждения клубочков и разрыва стенок капилляров, который приводит к проникновению плазменных белков и воспалительных клеток в пространство капсулы Шумлянского-Боумена. Процесс повреждения клубочков может инициироваться АНЦА, антителами к БМК или циркулирующими иммунными комплексами. Разрыв капсулы вызывает поступление из интерстиция фибробластов и миофибробластов, которые синтезируют матриксные белки (коллагены I и III типов, фибронектин), что ведет к фиброзу полулуний и необратимой утрате функции почек. Важное значение имеет своевременная диагностика БПГН, так как агрессивная иммуносупрессивная терапия глюкортикостероидами и циклофосфамидом или ритуксимабом, а также плазмаферез позволяют остановить прогрессиро-

**ТАБЛИЦА 2. Основные морфологические варианты поражения почек при системных аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваниях**

| Заболевание | Клинические проявления | Характерные морфологические изменения в ткани почек |
|---|---|---|
| АНЦА-ассоциированные васкулиты | Острый или быстропрогрессирующий нефритический синдром | Экстракапиллярный ГН III типа (с полулуниями, мало/олигоиммунный) |
| Анти-БМК болезнь | Острый или быстропрогрессирующий нефритический синдром | Экстракапиллярный ГН I типа (с полулуниями, линейное отложение иммунных депозитов) |
| Криоглобулинемический васкулит | Мочевой синдром<br>Нефротический синдром<br>Острый нефритический синдром<br>Их сочетание | Мембранопролиферативный ГН I типа (иммунокомплексный)<br>Экстракапиллярный ГН II типа (с полулуниями, гранулярное отложение иммунных депозитов) |
| IgA-васкулит | Мочевой синдром<br>Редко: нефротический или острый нефритический синдром | IgA-нефропатия (мезангиопролиферативный ГН с отложением IgA)<br>Редко: Экстракапиллярный ГН II типа |
| Узелковый полиартериит | Прогрессирующее снижение СКФ, в том числе ОПП<br>Протеинурия | Ишемические изменения клубочков в отсутствие пролиферации и иммунных депозитов* |
| СКВ | Мочевой синдром<br>Нефротический синдром<br>Острый нефритический синдром | Волчаночный нефрит 1-6 классов<br>Тубулоинтерстициальный нефрит<br>Волчаночная подоцитопатия<br>Васкулит почечных сосудов |
| Системная склеродермия | ОПП (склеродермический почечный криз)<br>Прогрессирующая ХБП | Васкулопатия мелких артерий и/или артериол, ТМА |
| Синдром Шегрена | Синдром канальцевых нарушений (электролитные нарушения, канальцевая протеинурия, почечный канальцевый ацидоз)<br>Снижение СКФ<br>Редко: острый нефритический синдром | Тубулоинтерстициальный нефрит<br>Редко: мембранопролиферативный ГН I типа |
| Антифосфолипидный синдром | Снижение СКФ, в том числе с развитием ОПП<br>Протеинурия | ТМА |
| IgG4-ассоциированное заболевание | Синдром канальцевых нарушений<br>Снижение СКФ, в том числе с развитием ОПП<br>Протеинурия, нефротический синдром | Тубулоинтерстициальный нефрит<br>Мембранозная нефропатия |
| Воспалительные заболевания суставов (ревматоидный артрит, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит) | Протеинурия с последующим формированием нефротического синдрома<br>Снижение СКФ | АА-амилоидоз<br>Редко: пролиферативные формы ГН |
| Подагра | Нефролитиаз<br>Синдром канальцевой дисфункции<br>Снижение СКФ | Тубулоинтерстициальный нефрит |
| Периодическая болезнь, TRAPS, криопирин-ассоциированный периодический синдром, гипериммуноглобулинемия D | Протеинурия, нефротический синдром, снижение СКФ | АА-амилоидоз |

Примечание: *биопсия почки у пациентов с узелковым полиартериитом сопряжена с риском кровотечения ввиду возможного развития аневризм в почечных артериях. ГН – гломерулонефрит, ОПП – острое повреждение почек, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

вание почечной недостаточности, а в части случаев добиться полного восстановления функции почек.

Более чем в половине случаев причиной БПГН являются АНЦА-ассоциированные васкулиты. Как указано выше, БПГН чаще всего развивается у пациентов с микроскопическим полиангиитом, реже – с гранулематозом с полиангиитом и в отдельных случаях – с эозинофильным гранулематозом с полиангиитом [5]. Доля АНЦА-ассоциированного васкулита в структуре причин БПГН еще выше (до 80%) среди пациентов пожилого возраста (старше 60 лет) [19]. Важным (10-15% случаев) этиологическим фактором БПГН является анти-БМК болезнь – системный васкулит, характеризующийся образованием аутоантител к антигенам коллагена IV типа, которые экспрессируются в базальных мембранах почечных клубочков и альвеол [20]. Отложение аутоантител вызывает повреждение капилляров в почках и альвеолах, которое приводит к развитию БПГН у 80-90% больных и диффузного альвеолярного кровотечения примерно у 50% пациентов. Среди других аутоиммунных заболеваний причинами БПГН могут быть системная красная волчанка, криоглобулинемический васкулит, IgA-васкулит.

Важное значение в диагностике БПГН и установлении его причины имеет серологическое исследование, в том числе определение АНЦА и анти-БМК, а также антинуклеарного фактора и криоглобулинов. Необходимо учитывать, что у 5-9% пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом определяются анти-БМК, в то время как АНЦА, прежде всего к миелопероксидазе,

выявляют примерно у трети пациентов с анти-БМК болезнью [21]. Клинический фенотип у пациентов с двумя типами антител сходен с таковым анти-БМК болезни без АНЦА, включая частое развития тяжелого поражения почек в начале заболевания, хотя у них могут наблюдаться и некоторые черты, свойственные АНЦА-ассоциированному васкулиту, такие как пожилой возраст, наличие внепочечных проявлений помимо поражения легких, более высокая вероятность восстановления функции почек и риск рецидивов, которые обычно отсутствуют при анти-БМК болезни.

Для подтверждения диагноза БПГН всем больным рекомендуется проводить биопсию почки. В зависимости от гистологической картины выделяют три типа экстракапиллярного гломерулонефрита с полулуниями: I тип (антительный) – линейное свечение антител в почечном биоптате и наличие анти-БМК в крови; II тип (иммунокомплексный) – гранулярный тип свечения в биоптате при отсутствии циркулирующих АНЦА и анти-БМК; III тип (малоиммунный) – свечение иммуноглобулинов и комплемента в биоптате отсутствует или незначительно выражено. I тип наблюдается при анти-БМК болезни, II тип характерен для БПГН, связанного с инфекциями (постстрептококковый БПГН), СКВ, криоглобулинемией, IgA-васкулитом, III тип развивается при АНЦА-ассоциированных васкулитах [18]. По данным крупного американского исследования, в которое были включены 632 пациента с гистологически подтвержденным экстракапиллярным гломерулонефритом с полулуниями, в 60% случаев определялся малоиммунный гломерулонефрит (III типа), в 24% – иммунокомплексный (II типа) и в 15% – антительный (I типа) [19]. В турецком исследовании АНЦА-ассоциированные васкулиты (преимущественно микроскопический полиангиит и гранулематоз с полиангиитом) были диагностированы у 56,5% из 200 больных БПГН, подтвержденным при биопсии почки, IgA-нефропатия – у 7,0%, анти-БМК болезнь – у 5,5%, волчаночный нефрит – у 1,5%, постстрептококковый БПГН – у 1,5% [22].

### Тромботическая микроангиопатия

Тромботическая микроангиопатия (ТМА) – это клинико-морфологический синдром, характеризующийся повреждением эндотелия, накоплением аморфного материала в субэндотелиальном пространстве и образованием тромбов в сосудах микроциркуляторного русла, что приводит к их окклюзии и ишемии органов и тканей, прежде всего почек [23]. Типичные клинические проявления ТМА включают в себя тромбоцитопению ($<150 \times 10^9$/л или снижение количества тромбоцитов по крайней мере на 25% от исходного), микроангиопатическую гемолитическую анемию (МАГА) и острое повреждение почек (ОПП), которое в 2/3 случаев приводит к развитию хронической почечной недостаточности, требующей заместительной терапии [24]. Причиной МАГА являются механическое повреждение и разрушение эритроцитов при контакте их с тромбами в сосудах микроциркуляторного русла. Помимо Кумбс-негативной анемии, к признакам внутрисосудистого гемолиза относят увеличение количества фрагментированных эритроцитов (шистоцитов) более >0,1%, повышение активности ЛДГ и снижение содержания гаптоглобина, связывающего гемоглобин. Первичная ТМА включает в себя тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру, типичный гемолитико-уремический синдром (STEC-ГУС) и атипичный ГУС, в то время как вторичная ТМА развивается под действием различных факторов, в том числе лекарств, инфекций, опухолей, беременности, трансплантации органов [25].

Среди аутоиммунных заболеваний основной причиной ТМА является антифосфолипидный синдром (АФС) [26]. Наиболее тяжелый вариант этого состояния – катастрофический АФС, который характеризуется поражением не только почек, но и других органов с развитием полиорганной недостаточности. Необходимо учитывать, что при АФС встречаются и другие варианты поражения почек, в частности односторонний или двусторонний стеноз или тромбоз почечных артерий, сопровождающийся реноваскулярной артериальной гипертонией и ишемической нефропатией, тромбоз почечных вен, редко гломерулонефрит [27]. Течение ТМА может быть не только острым, но и хроническим. В последнем случае при биопсии почки выявляют реканализированные тромбы в артериолах, артериосклероз, гиперплазию интимы почечных артериол и их фибропластическую окклюзию, атрофию канальцев, в то время как характерным гистологическим признаком острой ТМА является наличие микротромбов в почечных артериолах и/или клубочках при отсутствии признаков воспаления и иммунных депозитов при иммунофлюоресцентом исследовании [27].

ТМА наблюдается как при первичном АФС, так и вторичном АФС у пациентов с СКВ. V. Domingues и соавт. провели мета-анализ 36 исследований у 3035 пациентов с СКВ, у 454 из которых имелись признаки острой или хронической ТМА [28]. Частота поражения микрососудов почек у больных, у которых определялись и не определялись антифосфолипидные антитела, составила 31,3% и 10,4%, соответственно. Наличие антифосфолипидных антител сопровождалось увеличением риска развития ТМА в 3,0 раза, в том числе острой – в 2,9 раза и хронической – в 2,6 раза. Риск острого или хронического повреждения микрососудов почек был достоверно повышен при наличии волчаночного антикоагулянта и IgG антител к кардиолипину, в то время как при наличии антител к $\beta_2$-гликопротеину данная ассоциация не достигла статистической значимости. У пациентов с СКВ возможно сочетание волчаночного нефрита и ТМА, что подчеркивает важность биопсии почек для установления варианта поражения почек при этом заболевании [29].

Признаки ТМА нередко наблюдаются у пациентов со склеродермическим почечным кризом, в основе патогенеза которого лежат эндотелиальная дисфункция и повреждение почечных сосудов, вызывающие актива-

цию коагуляции и образование тромбов в микрососудах [17]. ТМА встречается и при других аутоиммунных заболеваниях, в том числе АНЦА-ассоциированном васкулите. Во французский регистр включены 41 пациент с ТМА, ассоциированной с СКВ (n=18), синдромом Шегрена (n=7), системной склеродермией (n=11), смешанными заболеваниями соединительной ткани (n=2) и системными васкулитами (n=2) [30].

### АА-амилоидоз

Поражение почек наблюдается при различных типа амилоидоза, прежде всего AL, AA и ATTR (транстиретиновом). Предшественником АА-амилоида является сывороточный амилоидный белок (SAA), который представляет собой белок острой фазы, сходный с С-реактивным белком [31]. Концентрации двух белков коррелируют друг с другом и увеличиваются при воспалении в результате усиления синтеза в гепатоцитах под действием интерлейкина (ИЛ)-6 и ИЛ-1β. Соответственно, АА-амилоидоз может развиться при системных аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваниях, особенно при сохранении высокой активности, которую не удается снизить противовоспалительными и/или иммуносупрессивными препаратами. Хотя случаи АА-амилоидоза описаны при любых аутоиммунных заболеваниях, тем не менее, для многих из них развитие его не характерно. Например, АА-амилоидоз очень редко встречается у пациентов с СКВ или АНЦА-ассоциированными и другими васкулитами [32,33], хотя мы наблюдали несколько случаев вторичного амилоидоза в когорте из 128 больных артериитом Такаясу [11]. Среди аутоиммунных заболеваний основной причиной АА-амилоидоза остается ревматоидный артрит. В наших исследованиях доля его в структуре этиологических факторов АА-амилоидоза составляла около трети [33], а в этиологии нефропатии у больных ревматоидным артритом – примерно 40% [15]. Нередкими причинами АА-амилоидоза сегодня являются полигенные аутовоспалительные заболевания, такие как анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, болезнь Стилла взрослых, подагрический артрит, а также моногенные аутовоспалительные заболевания, в том числе периодическая болезнь (семейная средиземноморская лихорадка), криопирин-ассоциированный периодический синдром, гипериммуноглобулинемия D и TRAPS (рис. 1) [34,35]. В нашем исследовании основным предиктором развития АА-амилоидоза у 170 пациентов с периодической болезнью был рецидивирующий экссудативный артрит (отношение шансов 2,28; 95% доверительный интервал 1,17–4,42) [36]. Обращает на себя внимание, что поражение суставов характерно и для других заболеваний, которые сегодня занимают ведущее место в этиологии АА-амилоидоза, что может отражать продукцию предшественника амилоида синовиальной оболочкой. R. O'Hara и соавт. выявили высокую экспрессию мРНК SAA синовиальными клетками и повышенную концентрацию SAA в синовиальной жидкости у пациентов с активным ревматоидным артритом [37].

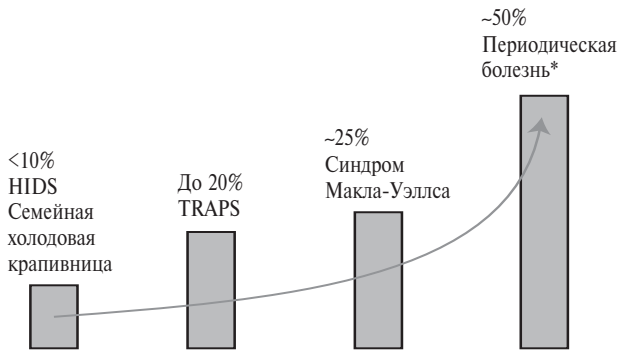


**Рис. 1. Частота развития АА-амилоидоза при моногенных аутовоспалительных заболеваниях.** *без лечения колхицином. HIDS - гипериммуноглобулинемия D/недостаточность мевалонаткиназы

Эпидемиология амилоидоза за последние десятилетия существенно изменилась. По данным Британского национального центра по изучению амилоидоза, общее количество случаев этого заболевания на протяжении последних 10 лет увеличилось в несколько раз по сравнению с таковым в 1987-1999 гг. [38]. На протяжении всего указанного периода доля AL-амилоидоза в структуре зарегистрированных случаев оставалась стабильной (более 50%), в то время как доля АА-амилоидоза значительно снизилась и в 2016-2019 гг. составляла всего 3%. В ряде исследование показано снижение частоты АА-амилоидоза при ревматоидном артрите и других системных воспалительных заболеваниях, в том числе спондилоартрите и периодической болезни [39,40]. Указанные изменения отражают успехи в лечении хронических воспалительных заболеваний, связанные с применением БПВП и ГИБП [41].

### Тубулоинтерстициальный нефрит

Системные аутоиммунные заболевания могут приводить к повреждению не только структур клубочка, но и почечных канальцев, вследствие развития тубулоинтерстициального нефрита (ТИН) или ишемии при вовлечении в патологический процесс мелких сосудов (например, в рамках АФС). Вклад поражения тубулоинтерстиция в развитие почечной дисфункции нередко недооценивают в клинической практике у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами, СКВ и другими заболеваниями, сопровождающимися развитием гломерулонефрита. Однако формирование атрофии канальцев и интерстициального фиброза вследствие активного ТИН является значимым предиктором неблагоприятного почечного исхода при гломерулярных заболеваниях [42]. В связи с этим оценка выраженности воспаления и склероза интерстиция в биоптате проводится при подсчете значений индексов активности и хронизации у пациентов с волчаночным нефритом [43], при анализе риска развития терминальной почечной недостаточности у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами (ANCA renal risk score) [44]

и IgA-нефропатией [45].

При ряде заболеваний, в частности при синдроме Шегрена, IgG4-ассоциированном заболевании, саркоидозе и подагре, ТИН может быть ведущим проявлением поражения почек, а тяжесть его варьирует от умеренных проявлений синдрома канальцевой дисфункции до ОПП. Широкое разнообразие клинических проявлений поражения тубулоинтерстиция можно наблюдать у пациентов с синдромом Шегрена [46]. В числе первых проявлений канальцевой дисфункции при синдроме Шегрена развиваются электролитные нарушения, иногда с формированием развернутой картины дистального почечного канальцевого ацидоза (гипокалиемия, метаболический ацидоз с положительным анионным промежутком в моче). Также характерны нарушения концентрационной функции почек (никтурия, полиурия, стойкое снижение относительной плотности мочи, редко – развитие нефрогенного несахарного диабета). В редких случаях у пациентов с синдромом Шегрена возможно развитие проксимального канальцевого ацидоза, приобретенных синдромов Барттера и Гительмана. У части пациентов высокая активность ТИН может приводить к прогрессирующему снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ), иногда с развитием ОПП.

Поскольку многие клинические проявления ТИН неспецифичны (электролитные нарушения, умеренная протеинурия, снижение СКФ), основным методом подтверждения диагноза является биопсия почки. Помимо оценки активности воспаления и выраженности тубулоинтерстициального фиброза морфологическое исследование ткани почки позволяет обнаружить патогномоничные для некоторых заболеваний особенности, в частности специфические паттерны фиброза и инфильтрацию IgG4-позитивными плазматическими клетками при IgG4-ассоциированном заболевании [47], отложение кристаллов моноурата натрия и умеренную выраженность воспалительной инфильтрации при уратной нефропатии [48], специфические гранулемы при саркоидозе [49], а сопутствующие признаки поражения сосудов и ТМА в биоптате могут указывать на наличие АФС [50].

### Роль биопсии в диагностике поражения почек при аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваниях

Аутоиммунные заболевания могут приводить к поражению любых структур ткани почки: клубочков, канальцев и сосудов различного калибра, а при ряде заболеваний (СКВ, системные васкулиты) нередко – к их сочетанному вовлечению. Этим объясняется широкий спектр клинических проявлений поражения почек, которое может даже при одном заболевании (например, СКВ) варьировать от бессимптомного течения или изолированной гематурии до тяжелого нефротического синдрома и фульминантного развития почечной недостаточности. При этом клинические проявления почечного процесса при многих заболеваниях могут не в полной мере отражать тяжесть гистологических изменений в ткани почки, что создает предпосылки для диагностических ошибок и выбора неоптимальной тактики ведения в клинической практике [51]. Биопсия почки остается “золотым стандартом” диагностики и оценки прогноза поражения почек, а ее выполнение показано существенной доле пациентов с аутоиммунными заболеваниями при появлении признаков поражения почек. В качестве примера рис. 2 демонстрирует зависимость почечной выживаемости от морфологического варианта АНЦА-ассоциированного гломерулонефрита [52].

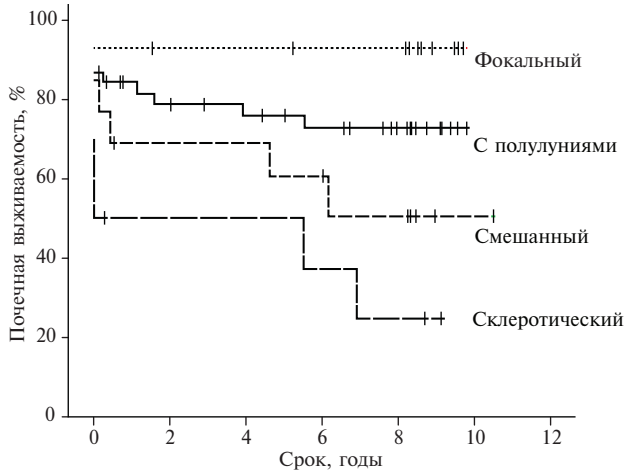


**Рис. 2. Почечная выживаемость (%) у пациентов с различными морфологическими вариантами АНЦА-ассоциированного гломерулонефрит.** Фокальный - ⩾50% неизмененных клубочков, с полулуниями - ⩾50% клубочков с клеточными полулуниями, смешанный - <50% неизмененных клубочков, <50% клубочков с полулуниями и <50% склерозированных клубочков, склеротический - ⩾50% склерозированных клубочков

Выполнение биопсии почки при ряде заболеваний регламентировано существующими клиническими рекомендациями. В частности, у пациентов с СКВ рекомендации EULAR/ERA-EDTA предусматривают проведение биопсии почки при наличии гематурии и/или зернистых цилиндров в моче, протеинурии >500 мг/сут, снижения СКФ [12], а рекомендации KDIGO – при протеинурии ⩾500 мг/сут в сочетании с изменениями мочевого осадка (или без них), а также при снижении СКФ, которое нельзя объяснить иными причинами [53]. При отсутствии четких указаний на необходимость выполнения биопсии почки в клинических рекомендациях при том или ином заболевании следует ориентироваться на универсальные показания к выполнению морфологического исследования ткани почки:

- Острый нефритический синдром (гематурия, протеинурия <3,5 г/сут, повышение уровня креатинина в сыворотке и снижение СКФ, отеки, артериальная гипертония).
- Нефротический синдром (протеинурия >3,5 г/сут, гипоальбуминемия, гипопротеинемия, гиперхолестеринемия, отеки).
- ОПП неясной этиологии, которое не разрешается в

течение 7-14 дней.
- Отторжение и дисфункция трансплантата почки.
- Протеинурия >0,5 г/сут.
- Клубочковая гематурия.
- Прогрессирование ХБП, этиология которой не ясна (снижение СКФ на ⩾5 мл/мин за год).

### Лечение и профилактика поражения почек при аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваниях

За последние десятилетия достигнуты значительные успехи в лечении аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний, что привело к снижению риска развития терминальной хронической почечной недостаточности у пациентов с различными вариантами поражения почек. Например, в когортном исследовании, в котором изучались почечные исходы у 499 пациентов с волчаночным нефритом на протяжении 50 лет, было выявлено увеличение 10-летней почечной выживаемости с 87% в 1970-1985 гг. до 99% в 2002-2016 гг. [54]. Кроме того, авторы отметили снижение частоты нарушения функции почек в начале волчаночного нефрита, более позднее его развитие и увеличение частоты изолированных изменений в моче. R. Rhee и соавт. изучали почечные исходы и смертность у 554 пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами с поражением почек, диагностированными с 1985 по 2009 г. [55]. Общая 5-летняя выживаемость увеличилась с 72% в 1985-1989 гг. до 83% в 2005-2009 гг., а 5-летняя почечная выживаемость – с 65% до 82%. Единственным независимым предиктором развития терминальной хронической почечной недостаточности или смерти было исходное сывороточное содержание креатинина, что указывало на важность ранней диагностики системного васкулита для улучшения его исходов. В недавно опубликованном исследовании у 123 пациентов с анти-БМК болезнью 5-летняя почечная выживаемость составила всего 34%, однако у пациентов, у которых диагноз был установлен после 2007 г., она была в два раза выше, чем у больных, у которых заболевание было выявлено до указанного срока [56]. Факторами, позволявшими предсказать очень низкую вероятность восстановления функции почек, были необходимость в лечении диализом в дебюте заболевания, наличие клеточных полулуний во всех клубочках и склероза более чем в половине клубочков. Улучшение почечной выживаемости у пациентов с системными аутоиммунными заболеваниями отражает внедрение в клиническую практику современных схем патогенетической терапии, которые предполагают применение не только глюкокортикостероидов, но и иммуносупрессивных препаратов (циклофосфамида, микофенолата мофетила, азатиоприна и др.) и/или ГИБП (прежде всего ритуксимаба), а также плазмообмена у отдельных категорий пациентов [13,57,58]. Немаловажное значение имеет и более ранняя диагностика аутоиммунных заболеваний. В настоящее время продолжается разработка новых препаратов для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Например, недавно было одобрено применение воклоспорина (ингибитора кальциневрина) и внутривенного белимумаба (анти-В-клеточного ГИБП) для лечения волчаночного нефрита [59]. Перспективными препаратами при этом заболевании считают также обинутузумаб (анти-CD20 антитела), даратумумаб (анти-CD38 антитела), сиролимус (ингибитор mTOR) и др. В опытах на мышах авакопан, блокирующий рецепторы С5а компонента комплемента, предупреждал развитие гломерулонефрита, вызванного антителами к миелопероксидазе [60], а в клиническом исследовании ADVOCATE этот препарат оказывал благоприятное влияние на альбуминурию и расчетную СКФ у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами [61]. Ингибиторы комплемента изучаются и у пациентов с СКВ, в том числе волчаночным нефритом [62].

Препаратов для лечения АА-амилоидоза в настоящее время не существует, однако вполне реальной задачей при аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваниях является профилактика его развития и прогрессирования путем эффективного подавления воспаления и, соответственно, продукции предшественника АА-амилоида. Необходимо учитывать, что образование амилоида может продолжаться при сохранении даже субклинического воспаления. У больных РА развитие АА-амилоидоза ассоциировалось с большей длительностью заболевания (>15 лет) и недостаточным контролем воспаления, характеризовавшимся стойким повышением уровня СРБ (>15 мг/л) [63]. В крупном турецком исследовании персистирование воспалительной активности (увеличение содержания СРБ) в межприступный период, которое отмечалось у 15% из 917 больных периодической болезнью несмотря на лечение колхицином, сопровождалось увеличением риска развития амилоидоза в 3,6 раза ($p<0,001$) [64]. Адекватная патогенетическая терапия имеет особое значение при наличии признаков амилоидоза (нарастающая протеинурия, нефротический синдром), учитывая вероятность его прогрессирования и развития хронической почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии. У пациентов с ревматоидным артритом, осложнившимся АА-амилоидозом, перспективно применение ингибиторов интерлейкина-6, которые вызывают быстрое снижение содержания острофазных белков, в том числе SAA, и в части случаев позволяют стабилизировать или даже улучшить функцию почек [65]. Влияние ГИБП на течение АА-амилоидоза у пациентов с анкилозирующим спондилитом мало изучено, хотя опубликован положительный опыт применения ингибиторов фактора некроза опухоли α у таких больных в небольшом неконтролируемом исследовании [66]. У пациентов с моногенными аутовоспалительными заболеваниями, осложнившимися АА-амилоидозом, эффективное лечение, начатое до развития терминальной хронической почечной недостаточности, в большинстве случаев привело к регрессу амилоидоза или стабилизации функции почек [67].

Основным медиатором аутовоспаления, прежде всего при инфламасоммопатиях, является ИЛ-1β, что послу-

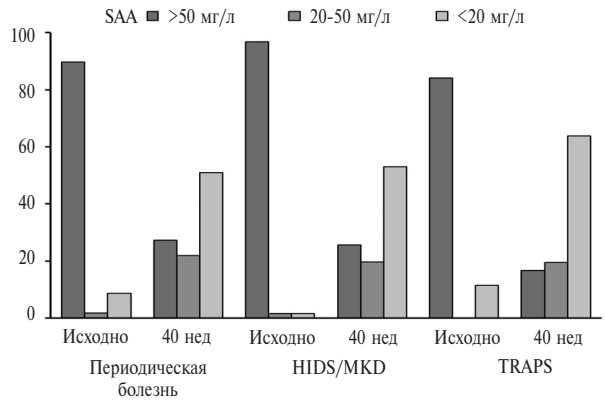


**Рис. 3. Изменение доли (%) пациентов с различными уровнями SAA при лечении канакинумабом у больных колхицин-резистентной периодической болезнью, гипериммуноглобулинемией D/недостаточностью мевалонаткиназы и TRAPS в исследовании CLUSTER [73].**

жило основанием для изучения эффективности ингибиторов этого цитокина, в частности канакинумаба (моноклонального антитела, взаимодействующего с ИЛ-1β), при различных аутовоспалительных заболеваниях. Эффективность и безопасность канакинумаба подтверждены в двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях, которые проводились у больных колхицинрезистентной периодической болезнью, гипериммуноглобулинемией D/недостаточностью мевалонаткиназы и TRAPS (исследование CLUSTER), криопирин-ассоциированным периодическим синдромом и болезнью Стилла взрослых (исследование CONSIDER) [41]. В этих исследованиях лечение канакинумабом вызывало не только купирование основных проявлений аутовоспалительных заболеваний, но и снижение содержания SAA, что имеет важное значение для профилактики АА-амилоидоза (рис. 3).

Несмотря на лечение у части больных нефропатией любого происхождения развивается терминальная хроническая почечная недостаточность. По данным метаанализа 187 исследований более чем у 18000 пациентов с волчаночным нефритом, доля больных, которым через 5 лет потребовалась заместительная почечная терапия, составила 11%, а среди пациентов с IV классом волчаночного нефрита – 19% [68]. Через 10 лет доля таких больных достигла 17% и 33%, соответственно. В когортном исследовании у 523 пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами частота развития терминальной хронической почечной недостаточности в течение 3 лет достигла 26% [69]. Обращает на себя внимание, что у 43% пациентов прогрессирование ХБП отмечалось несмотря на отсутствие признаков активности системного васкулита. Приведенные данные свидетельствуют о том, что прогрессирование ХБП у пациентов с системными аутоиммунными заболеваниями далеко не всегда связано с тяжелым течением гломерулонефрита и/или неадекватностью иммуносупрессивной терапии (позднее начало, неадекватный выбор препаратов или их доз и т.п.) и может отражать естественную эволюцию заболевания, характеризующуюся постепенным нарастанием склеротических изменений в почках. В связи с этим важное значение для профилактики ухудшения функции почек имеют контроль факторов, способствующих прогрессированию ХБП (артериальная гипертония, гипергликемия, гиперурикемия, избыточная масса тела и др.) и применение нефропротективных препаратов [70]. С целью нефропротекции чаще всего применяют блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, эффективность которых была установлена более 20 лет назад. Новыми препаратами, обладающими нефропротективной активностью, являются ингибиторы натрий-глюкозного транспортера 2 типа (НГЛТ-2). В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании DAPA-CKD, в которое были включены 4304 пациента с ХБП (расчетная СКФ 25-75 мл/мин/1,73 м$^2$ и отношение альбумин/креатинин в моче 200-5000 мг/г), лечение дапаглифлозином в дозе 10 мг/сут в течение среднем 2,4 лет привело к снижению риска комбинированной конечной точки, включавшей в себя стойкое снижение СКФ по крайней мере на 50%, развитие терминальной хронической почечной недостаточности или смерть от почечных или сердечно-сосудистых причин, на 39% (отношение рисков 0,61; 95% доверительный интервал 0,51-0,72) по сравнению с плацебо [71]. Следует отметить, что применение ингибитора НГЛТ-2 в этом исследовании вызывало снижение риска не только почечных, но и сердечно-сосудистых исходов, которые остаются основной причиной смерти пациентов с ХБП. Из исследования исключали пациентов с волчаночным нефритом или АНЦА-ассоциированным васкулитом. Тем не менее, применение ингибиторов НГЛТ-2 у части пациентов с ХБП, развившейся в исходе указанных заболеваний, представляется оправданным, особенно при наличии дополнительных показаний к их назначению, таких как сахарный диабет 2 типа [72].

## Заключение

Частота и характер поражения почек при системных аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваниях варьируются в широких пределах. Клинические и лабораторные проявления нефропатий различного происхождения (гломерулонефрит, в том числе быстропрогрессирующий, острая и хроническая ТМА, канальцевые нарушения, АА-амилоидоз почек) сходные, поэтому для их дифференциальной диагностики обычно необходимо гистологическое исследование биоптата почки, позволяющее выбрать адекватное патогенетическое лечение. Важное значение имеет ранняя диагностика поражения почек при аутоиммунных и аутовоспалительных заболевания, так как даже адекватная иммуносупрессивная и/или противовоспалительная терапия, но начатая при наличии необратимых склеротических изменений в почечных клубочках и канальцах, не позволяет предотвратить прогрессирование ХБП.

**Конфликт интересов:** нет.


1. Szekanecz Z, McInnes IB, Schett G, et al. Autoinflammation and autoimmunity across rheumatic and musculoskeletal diseases. Nat Rev Rheumatol 2021;17:585-95.
2. Рамеев В.В., Лысенко (Козловская) Л.В., Богданова М.В., Моисеев С.В. Аутовоспалительные заболевания. Клин фармакол тер 2020;29(4):49-60 [Rameev V, Lysenko (Kozlovskaya) L, Bogdanova M, Moiseev S. Autoinflammatory diseases. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(4):49-60 (In Russ.)].
3. Betrains A, Staels F, Schrijvers R, et al. Systemic autoinflammatory disease in adults. Autoimmun Rev 2021;20:102774.
4. Моисеев С.В., Рамеев В.В. Дифференциальный диагноз системных аутовоспалительных заболеваний. Клин фармакол тер 2022;31(2):5-13 [Moiseev S, Rameev V. Differential diagnosis of systemic autoinflammatory diseases. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(2):5-13 (In Russ.)].
5. Буланов Н.М., Моисеев С.В., Новиков П.И. и др. Поражение почек при различных вариантах АНЦА-ассоциированных васкулитов. Клин фармакол тер 2016;25(5):23-9 [Bulanov NM, Moiseev SV, Novikov PI, et al. Renal involvement in ANCA-associated vasculitis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2016;25(5):23-9 (In Russ.)].
6. Загвоздкина Е.С., Новиков П.И., Моисеев С.В. Особенности клинических проявлений и течения эозинофильного гранулематоза с полиангиитом в зависимости от наличия антител к цитоплазме нейтрофилов. Клин фармакол тер 2017;26(1):24-30 [Zagvozdkina E, Novikov P, Moiseev S. Clinical features of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in ANCA-positive and ANCA-negative patients. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2017;26(1):24-30 (In Russ.)].
7. Буланов Н.М., Макаров Е.А., Щеголева Е.М. и др. Взаимосвязь антительного профиля и клинического течения поражения почек при АНЦА-ассоциированных васкулитах. Терапевтический архив 2018;90(6):16-21 [Bulanov N, Makarov E, Shchegoleva E, et al. Relationship between serologic profile (ANCA type) and clinical features of renal involvement in ANCA-associated vasculitides. Terapevticheskii Arkhiv 2018;90(6):16-21 (In Russ.)].
8. Pillebout E, SunderkЂtter C. IgA vasculitis. Semin Immunopathol 2021;43(5): 729-738.
9. Cacoub P, Comarmond C, Domont F, et al. Cryoglobulinemia vasculitis. Am J Med 2015;128(9):950-5.
10. Roccatello D, Fornasieri A, Giachino O, et al. Multicenter study on hepatitis C virus-related cryoglobulinemic glomerulonephritis. Am J Kidney Dis 2007;49(1): 69-82.
11. Мухин Н.А., Смитиенко И.О., Новиков П.И. и др. Артериит Такаясу: трудности диагностики, лечение и исходы в когортном исследовании у 128 больных. Клин фармакол тер 2014;23(3):55-61 [Mukhin NA, Smitienko IO, Novikov PI, et al.Clinical manifestations and outcomes of Takayasu arteritis in the cohort study in 128 patients. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2014;23(3):55-61 (In Russ.)].
12. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, et al. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendationsfor the management of lupus nephritis. Ann Rheum Dis 2020;79(6): 713-23.
13. Бобкова И.Н., Моисеев С.В., Лысенко Л.В., Камышова Е.С. Волчаночный нефрит в XXI веке. Терапевтический архив 2022;94(6):713−7 [Bobkova IN, Moiseev SV, Lysenko LV, Kamyshova ES. Lupus nephritis in the XXI century. Terapevticheskii Arkhiv 2022;94(6):713−7 (In Russ.)].
14. Kapoor T, Bathon J. Renal manifestations of rheumatoid arthritis. Rheum Dis Clin North Am 2018;44(4):571-84.
15. Чеботарева Н.В., Гуляев С.В., Андросова Т.В. и др. Клинико-морфологические варианты и факторы риска поражения почек при ревматоидном артрите. Терапевтический архив 2020;92(5):55−60 [Chebotareva NV, Gulyaev SV, Androsova TV, et al. Clinicopatological variants and risk factors for chronic kidney disease in rheumatoid arthritis. Terapevticheskii Arkhiv 2020;92(5):55−60 (In Russ.)].
16. Моисеев С.В., Новиков П.И., Чеботарева Н.В. и др. Внесуставные (системные) проявления ревматоидного артрита. Клин фармакол тер 2020;29(1):53-60 [Moiseev SV, Novikov PI, Chebotareva NV, et al. Extraarticular (systemic) manifestations of rheumatoid arthritis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(1):53-60 (In Russ.)].
17. Reggiani F, Moroni G, Ponticelli C. Kidney involvement in systemic sclerosis. J Pers Med 2022;12(7):1123.
18. Шилов Е.М., Козловская Н.Л., Коротчаева Ю.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению быстропрогрессирующего гломерулонефрита (экстракапиллярного гломерулонефрита с полулуниями). Нефрология 2015;19(6):73−82 [Shilov EM, Kozlovskaya NL, Korotchaeva JV. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of rapidly progressive glomerulonephritis (extracapillary glomerulonephritis with crescent formation). Nephrology (Saint-Petersburg) 2015;19(6):73-82 (In Russ.)].
19. Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. Kidney Int 2003;63:1164−77.
20. McAdoo SP, Pusey CD. Antiglomerular basement membrane disease. Semin Respir Crit Care Med 2018;39(4):494-503.
21. Moiseev S, Cohen Tervaert JW, Arimura Y, et al. 2020 international consensus on ANCA testing beyond systemic vasculitis. Autoimmun Rev 2020;19(9):102618.
22. Aydin Z, Turkmen K, Dede F, et al. Demographic, clinical and laboratory characteristics of rapidly progressive glomerulonephritis in Turkey: Turkish Society of Nephrology-Glomerular Diseases (TSN-GOLD) Working Group. Clin Exp Nephrol 2021;25(2):173-83.
23. Козловская Н.Л., Прокопенко Е.И., Эмирова Х.М., Серикова С.Ю. Клинические рекомендации по диагностике и лечению атипичного гемолитико-уремического синдрома. Нефрология и диализ 2015;17(3):242-64 [Kozlovskaya NL, Prokopenko EI, Emirova KhM, Serikova SYu. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of atypical hemolytic uremic syndrome. Nephrology and Dialysis 2015;17(3):242-64 (In Russ.)].
24. Коротчаева Ю.В., Козловская Н.Л., Демьянова К.А. и др. Атипичный гемолитико-уремический синдром: клиническая картина, диагностика и лечение. Клин фармакол тер 2022;31(2):43-50 [Korotchaeva Yu, Kozlovskaya N, Demyanova K, et al. Atypical hemolytic-uremic syndrome: clinical presentation, diagnosis and treatment. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(2):43-50 (In Russ.)].
25. Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int 2017;91(3):539-51.
26. Hanna RM, Henriksen K, Kalantar-Zadeh K, et al. Thrombotic microangiopathy syndromes - common ground and distinct frontiers. Adv Chronic Kidney Dis 2022;29(2):149-60.
27. Scheen M, Adedjouma A, Esteve E, et al. Kidney disease in antiphospholipid antibody syndrome: Risk factors, pathophysiology and management. Autoimmun Rev 2022;21(5):103072.
28. Domingues V, Chock EY, Dufrost V, et al. Increased risk of acute and chronic microvascular renal lesions associated with antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. Autoimmun Rev 2022;21(10):103158.
29. Giannakakis K, Faraggiana T. Histopathology of lupus nephritis. Clin Rev Allergy Immunol 2011;40(3):170-80.
30. Martis N, Jamme M, Bagnis-Isnard C, et al; French Reference Centre for Thrombotic Microangiopathies. Systemic autoimmune disorders associated with thrombotic microangiopathy: A cross-sectional analysis from the French National TMA registry: Systemic autoimmune disease-associated TMA. Eur J Intern Med 2021;93:78-86.
31. Hosman IS, Kos I, Lamot L .Serum amyloid A in inflammatory rheumatic diseases: a compendious review of a renowned biomarker. Front Immunol 2021;11: 631299.
32. Düzgün N. Amyloid A amyloidosis and systemic lupus erythematosus. Expert Rev Clin Immunol 2007;3(5):701-8.
33. He X, Ning JP, Xu H, et al. Renal amyloidosis secondary to ANCA-associated vasculitis: a case report. Chin Med Sci J 2022 Jun 28. doi: 10.24920/003999.
34. Рамеев В.В., Козловская Л.В., Рамеева А.С. и др. Анализ современной этиологии АА-амилоидоза и оценка влияния ее изменений на диагностику и подходы к лечению. Терапевтический архив 2021;93(6):672−8 [Rameev VV, Kozlovskaya LV, Rameeva AS, et al. The analysis of secondary AA-amyloidosis current etiology and its influence on the approaches for diagnosis and treatment. Terapevticheskii Arkhiv 2021;93(6):672−8 (In Russ.)].
35. Obici L, Merlini G. Amyloidosis in autoinflammatory syndromes. Autoimmun Rev 2012;12(1):14-7.
36. Mukhin NA, Kozlovskaya LV, Bogdanova MV, et al. Predictors of AA amyloidosis in familial Mediterranean fever. Rheumatol Int 2015;35(7):1257-61.
37. O’Hara R, Murphy EP, Whitehead AS, et al. Acute-phase serum amyloid A production by rheumatoid arthritis synovial tissue. Arthritis Res 2000;2:142−8.
38. Ravichandran S, Lachmann HJ, Wechalekar AD. Epidemiologic and survival trends in amyloidosis, 1987-2019. N Engl J Med 2020;382(16):1567-8.
39. Mazzucchelli R, Almodovar-González R, Dieguez-Costa E, et al. Trends in amyloidosis in spondyloarthritis: results from the Spanish National Inpatient Registry over a 17-year period (1999-2015)-TREND-EspA study. RMD Open 2021;7(3): e001782.
40. Akse-Onal V, Sağ E, Ozen S, et al. Decrease in the rate of secondary amyloidosis in Turkish children with FMF: are we doing better? Eur J Pediatr 2010;169(8): 971-4.
41. Рамеев В.В., Моисеев С.В., Козловская Л.В. АА-амилоидоз при аутовоспалительных заболеваниях. Клин фармакол тер 2021;30(4):52-61 [Rameev V, Moiseev S, Kozlovskaya L. AA amyloidosis in autoinflammatory diseases. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(4):52-61 (In Russ.)].
42. Bohle A, Mackensen-Haen S, von Gise H, et al. The consequences of tubulointerstitial changes for renal function in glomerulopathies. A morphometric and cytological analysis. Pathol Res Pract 1990;186:135−44.
43. Krassanairawiwong K, Charoenpitakchai M, Supasyndh O, et al. Revised ISN/RPS 2018 classification of lupus renal pathology predict clinical remission. Int Urol Nephrol 2021;53(7):1391-8.
44. Brix SR, Noriega M, Tennstedt P, et al. Development and validation of a renal risk score in ANCA-associated glomerulonephritis. Kidney Int 2018;94(6):1177-88.
45. Barbour SJ, Coppo R, Zhang H, et al. Evaluating a new international risk-prediction tool in IgA nephropathy. JAMA Intern Med 2019;179(7):942-52.
46. François H, Mariette X. Renal involvement in primary Sjogren syndrome. Nat Rev Nephrol 2016 Feb;12(2):82-93.
47. Najafian B, Fogo AB, Lusco MA, Alpers CE. AJKD Atlas of Renal Pathology: IgG4-related tubulointerstitial nephritis. Am J Kidney Dis 2017;69(4):e19-20.
48. Lusco MA, Fogo AB, Najafian B, Alpers CE. AJKD Atlas of Renal Pathology: Gouty nephropathy. Am J Kidney Dis 2017;69(1):e5-6.
49. Fogo AB, Lusco MA, Najafian B, Alpers CE. AJKD Atlas of Renal Pathology:

sarcoidosis. Am J Kidney Dis 2016;68(1):e5-6.
50. Lusco MA, Fogo AB, Najafian B, Alpers CE. AJKD Atlas of Renal Pathology: Thrombotic microangiopathy. Am J Kidney Dis 2016;68(6):e33-4.
51. Коханчук В.А., Скворцов А.В., Щеголева Е.М. и др. Роль биопсии почки в определении тактики ведения пациентов ревматологического отделения: ретроспективное исследование. Терапевтический архив 2022;94(6):763–8 [Kokhanchuk VA, Skvortsov AV, Shchegoleva EM, et al. Impact of kidney biopsy on the management of patients in the rheumatology department: retrospective study. Terapevticheskii Arkhiv 2022;94(6):763–8 (In Russ.)].
52. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol 2010 ;21(10):1628-36.
53. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney Int 2021;100(4S):S1-276.
54. Moroni G, Vercelloni PG, Quaglini S, et al. Changing patterns in clinical-histological presentation and renal outcome over the last five decades in a cohort of 499 patients with lupus nephritis. Ann Rheum Dis 2018;77:1318–25.
55. Rhee RL, Hogan SL, Poulton CJ, et al. Trends in long-term outcomes among patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with renal disease. Arthritis Rheumatol 2016;68(7):1711-20.
56. van Daalen EE, Jennette JC, McAdoo SP, et al. Predicting outcome in patients with anti-GBM glomerulonephritis. Clin J Am Soc Nephrol 2018;13(1):63-72.
57. Буланов Н.М., Козловская Н.Л., Тао Е.А. и др. Современные подходы к лечению АНЦА-ассоциированных васкулитов с поражением почек с позиций медицины, основанной на доказательствах. Клин фармакол тер 2020;29(4):72-84 [Bulanov N, Kozlovskaya N, Tao E, et al. Evidence-based treatment of ANCA-associated vasculitis with kidney involvement. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(4):72-84 (In Russ.)].
58. Моисеев С.В., Новиков П.И., Буланов Н.М. Системная красная волчанка: эпидемиология, отдаленные исходы и бремя болезни. Клин фармакол тер 2021;30(4):13-22 [Moiseev S, Novikov P, Bulanov N. Systemic lupus erythematosus: epidemiology, outcomes and burden. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(4):13-22 (In Russ.)].
59. Liossis SN, Staveri C. What's new in the treatment of systemic lupus erythematosus. Front Med (Lausanne) 2021;8:655100.
60. Xiao H, Dairaghi DJ, Powers JP, et al. C5a receptor (CD88) blockade protects against MPO-ANCA GN. J Am Soc Nephrol 2014;25:225-31.
61. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P; ADVOCATE Study Group. Avacopan for the treatment of ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med 2021;384(7):599-609.
62. Fernandez-Ruiz R, Belmont HM. The role of anticomplement therapy in lupus nephritis. Transl Res 2022;245:1-17.
63. Саркисова И.А., Рамеев В.В., Козловская Л.В. Факторы риска развития и прогрессирования АА-амилоидоза у больных ревматоидным артритом. Нефрология и диализ 2007;9(3):346 [Sarkisova IA, Rameev VV, Kozlovskaya LV. Risk factors for development and progression of AA-amyloidosis in patients with rheumatoid arthritis. Nefrologiya i dializ 2007;9(3):346 (In Russ.)].
64. Babaoglu H, Armagan B, Bodakci E, et al. Predictors of persistent inflammation in familial Mediterranean fever and association with damage. Rheumatology 2021;60:333-9.
65. Okuda Y, Ohnishi M, Matoba K, et al. Comparison of the clinical utility of tocilizumab and anti-TNF therapy in AA amyloidosis complicating rheumatic diseases. Mod Rheumatol 2014;24(1):137-43.
66. Pamuk EN, Kalyoncu U, Aksu K, et al. A multicenter report of biologic agents for the treatment of secondary amyloidosis in Turkish rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis patients. Rheumatol Int 2016;36(7):945-53.
67. Lane T, Loeffler JM, Rowczenio DM, et al. AA amyloidosis complicating the hereditary periodic fever syndromes. Arthritis Rheum 2013;65(4):1116-21.
68. Tektonidou MG, Dasgupta A, Ward MM. Risk of end-stage renal disease in patients with lupus nephritis, 1971-2015: A systematic review and Bayesian meta-analysis. Arthritis Rheumatol 2016;68(6):1432-41.
69. Lionaki S, Hogan SL, Jennette CE, et al. The clinical course of ANCA small-vessel vasculitis on chronic dialysis. Kidney Int 2009;76(6):644-51.
70. Kalantar-Zadeh K, Jafar TH, Nitsch D, et al. Chronic kidney disease. Lancet 2021;398:786-802.
71. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med 2020;383(15):1436-46.
72. Kemann M, Kronbichler A. Call for action in ANCA-associated vasculitis and lupus nephritis: promises and challenges of SGLT-2 inhibitors. Ann Rheum Dis 2022;81(5):614-7.
73. De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, et al. Canakinumab for the treatment of autoinflammatory recurrent fever syndromes. N Engl J Med 2018;378:1908-19.

## Autoimmunity, autoinflammation and kidney

**S. Moiseev, N. Bulanov**

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

Systemic autoimmune and autoinflammatory disease are associated with all types of diffuse kidney disease, that is, glomerulonephritis (including rapidly progressive), thrombotic microangiopathy, tubulointerstitial nephritis, and AA-amyloidosis. However, the occurrence and types of nephropathies differ significantly in patients with various systemic immune-mediated inflammatory diseases. For example, glomerulonephritis is one of the leading manifestation of systemic lupus erythematosus and small-vessels vasculitis, thrombotic angiopathy occurs frequently in patients with both primary and secondary antiphosholipid syndrome, tubulointerstitial nephritis is frequently found in patients with Sjogren syndrome and IgG4-associated disease, whereas AA-amyloidosis can complicate rheumatoid arthritis, ankylosing spondilytis, psoriatic arthritis, familial Meditarranean fever, and certain other monogenic autoinflammatory diseases. Over last decades, renal survival in patients with autoimmune and autoinflammatory diseases improved significantly due to earlier diagnosis and development of effective immunosuppressive and anti-inflammatory treatments. However, a proportion of patients still present with progressive impairment of kidney function that can be unrelated to activity of underlying diseases.

**Key words.** *Autoimmunity, autoinflammation, glomerulonephritis, AA-amyloidosis, thrombotic microangiopathy.*

**Conflict of interest:** none declared.

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

**To cite:** Moiseev S, Bulanov N. Autoimmunity, autoinflammation and kidney. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(4):7-17 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2022-4-7-17.

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

# Глюкокортикостероиды при системной красной волчанке: перспективы стероидосберегающей терапии

П.И. Новиков, С.В. Моисеев

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

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

**Для цитирования:** Новиков П.И., Моисеев С.В. Глюкокортикостероиды при системной красной волчанке: перспективы стероидосберегающей терапии. Клин фармакол тер 2022;31(4):18-27 [Novikov P, Moiseev S. Glucocorticoids in systemic lupus erythematosus: future of steroid-sparing therapy. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(4):18-27 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2022-4-18-27.

Разработка и внедрение в клиническую практику глюкокортикостероидов (ГКС) стали одним из самых больших достижений медицины XX века, сопоставимым по значению с открытием инсулина или антибиотиков. Однако одновременно с противовоспалительной активностью ГКС были описаны многочисленные нежелательные эффекты препаратов этой группы, которые развиваются даже при их применении в низких дозах. ГКС остаются одним из основных компонентов лечения у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ). Изучение геномных и негеномных механизмов действия ГКС обосновывает их применение в более низких стартовых дозах (не более 30-40 мг/сут), в том числе при наличии волчаночного нефрита. Чтобы обеспечить возможность быстрого снижения дозы ГКС вплоть до полной их отмены у пациентов с СКВ, целесообразно проводить пульс-терапию метилпреднизолоном и назначать гидроксихлорохин и иммуносупрессивные препараты. Разрабатываются также новые препараты, обладающие стероидосберегающей активностью, такие как ингибиторы рецептора интерферонов I типа (анифролумаб) и ингибиторы кальциневрина (воклоспорин), эффективность которых установлена у пациентов с активной СКВ и волчаночным нефритом, соответственно.

**Ключевые слова.** *Системная красная волчанка, глюкокортикостероиды, нежелательные эффекты, анифролумаб, воклоспорин.*

В середине 30-х гг. прошлого столетия Edward Kendall (США) и Tadeus Reichstein (Швейцария) выделили кортикостероиды из коры надпочечников, а в 1948 г. Philip Hench, руководивший отделением ревматологии в клинике Мейо (США), впервые ввел кортизон прикованной к инвалидному креслу 29-летней пациентке с ревматоидным артритом, которая уже после первых инъекций смогла ходить. В 1950 г. три ученых были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине за открытие гормонов коры надпочечников. Вскоре глюкокортикостероиды (ГКС) стали широко применять для лечения не только ревматоидного артрита, но и системной красной волчанки (СКВ) и других ревматических заболеваний, хотя уже в 1951 г. были описаны побочные эффекты длительной терапии ГКС в группе пациентов с ревматоидным артритом (отеки, округлость лица, тахикардия, артериальная гипертония и бессонница) [1]. В нашей стране первый опыт применения ГКС для лечения СКВ был опубликован в 1960 г. Е.М. Тареевым и В.А. Насоновой, которые отмечали не только эффективность, но и недостатки препаратов этой группы, в том числе риск развития стероидозависимости и нежелательных эффектов [2]. Е.М. Тареев говорил о необходимости пройти между Сциллой и Харибдой при лечении ГКС, т.е. подавить активность болезни и в то же время избежать осложнений [3]. Спустя 70 лет ГКС сохраняют ведущие позиции в лечении многих системных иммуновоспалительных заболеваний, хотя не прекращаются попытки ограничить их применение, прежде всего из-за побочных эффектов, которые в ряде случаев нивелируют пользу терапии.

## Механизмы действия и место глюкокортикостероидов в лечении СКВ

ГКС дают быстрый эффект, который обычно

проявляется уже в первые дни после начала приема, и, наряду с гидроксихлорохином, остаются одним из компонентов терапии у пациентов с любыми проявлениями СКВ [4]. Величина стартовой дозы и скорость ее снижения зависят от активности заболевания и наличия и тяжести поражения внутренних органов, прежде всего почек и центральной нервной системы. В последних рекомендациях EULAR по лечению СКВ (2019 г.) рекомендуемые стартовые дозы ГКС не указаны, однако в одновременно опубликованных рекомендациях по лечению волчаночного нефрита отмечено, что начальные дозы преднизолона для приема внутрь составляют 0,3-0,5 мг/кг [5]. Таким образом, у большинства пациентов с СКВ, в том числе с поражением почек, начинать лечение преднизолоном целесообразно в дозе не более 30-40 мг/сут. Стартовую дозу желательно постепенно снизить по крайней мере до 7,5 мг/сут в течение 3-6 мес. Чтобы обеспечить эффективность относительно невысоких стартовых доз ГКС и возможность более быстрого их снижения, эксперты EULAR рекомендуют два подхода, которые не исключают друг друга: (1) внутривенное введение метилпреднизолона в дозе от 250 до 1000 мг/сут на протяжении 3 дней и (2) применение иммуносупрессивных препаратов (метотрексат, азатиоприн, циклофосфамид, ингибиторы кальциневрина и др.) [4]. У пациентов со средне-тяжелым и тяжелым течением СКВ последние целесообразно назначать уже на первом этапе терапии. Например, лечение волчаночного нефрита предполагает применение ГКС в сочетании с циклофосфамидом в низкой дозе (500 мг каждые 2 недели в течение 3 мес) или микофенолатом мофетилом (2-3 г/сут).

Обоснованием современных схем применения ГКС являются представления о механизмах противовоспалительного действия препаратов этой группы, которые разделяют на геномные и негеномные [6]. Геномные эффекты ГКС опосредуются цитозольными глюкокортикоидными рецепторами, с которыми они связываются после прохождения через клеточную мембрану. Образующийся комплекс ГКС с рецептором проникает в ядро клетки, ингибирует активность различных факторов транскрипции и вызывает снижение синтеза провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ)-6 и фактор некроза опухоли α. Этот эффект ГКС называют трансрепрессией. При увеличении концентрации ГКС в цитоплазме они взаимодействуют с определенными последовательностями ДНК (глюкокортикоид-отвечающими элементами) и активируют транскрипцию некоторых генов, в том числе участвующих в обмене веществ. Полагают, что этот процесс – трансактивация – в основном опосредует нежелательные эффекты ГКС, такие как усиление глюконеогенеза, инсулинорезистентность, ингибирование костеобразования и др. [7], хотя механизмы противовоспалительного и токсического действия ГКС не следует трактовать упрощенно. Например, трансактивация сопровождается индукцией ИЛ-10, который подавляет прововоспалительные цитокины, а некоторые побочные эффекты

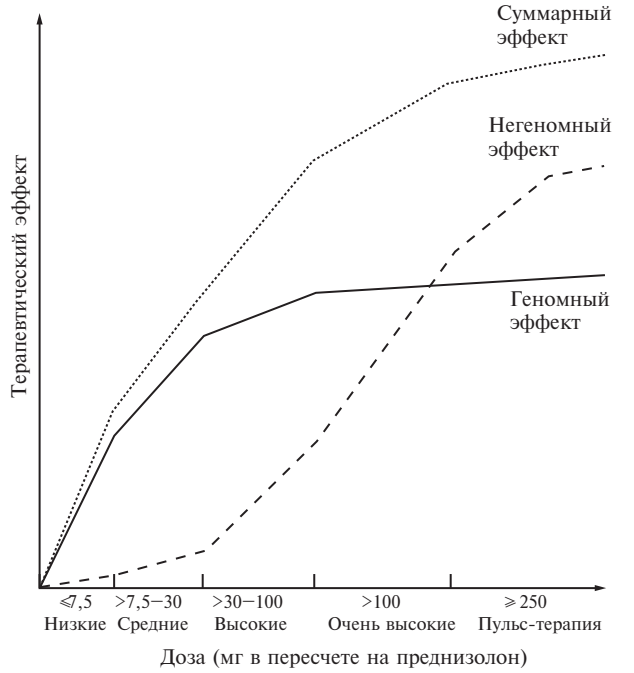


**Рис. 1. Геномные и негеномные эффекты ГКС в зависимости от дозы**

ГКС могут быть связаны с трансрепрессией [6].

Негеномные эффекты ГКС опосредуются их взаимодействием с глюкокортикоидными рецепторами, расположенными в цитоплазме или связанными с мембранами, и неспецифическим взаимодействием с клеточными мембранами. Комплекс ГКС с цитозольным рецептором может оказывать прямое блокирующее действие (т.е. независимо от транскрипции) на фосфолипазу А2 и образование арахидоновой кислоты, в то время как активация мембранных рецепторов вызывает снижение активности лимфоцитов за счет p38 митоген-активируемой протеинкиназы [8]. Неспецифическое взаимодействие ГКС с оболочками иммунных клеток приводит к ингибированию образования АТФ и снижению клеточной активности. Негеномное действие ГКС начинается очень быстро (в течение 15 мин), так как оно не предполагает модуляцию транскрипции генов и синтез белков.

Возможность нарастания противовоспалительного действия, опосредованного геномными механизмами, при увеличении дозы ГКС зависит от степени насыщения глюкокортикоидных рецепторов (рис. 1) [9]. При применении низких доз ГКС, эквивалентных ⩽7,5 мг преднизолона, степень связывания рецепторов составляет менее 50%. Противовоспалительная активность таких доз ГКС небольшая, однако она достаточна для поддерживающей терапии, направленной на сохранение достигнутой ремиссии иммуновоспалительного заболевания. При назначении средних доз ГКС (от 7,5 до 30 мг в пересчете на преднизолон) степень насыщения глюкокортикоидных превышает 50% и прогрессивно увеличивается, что позволяет использовать

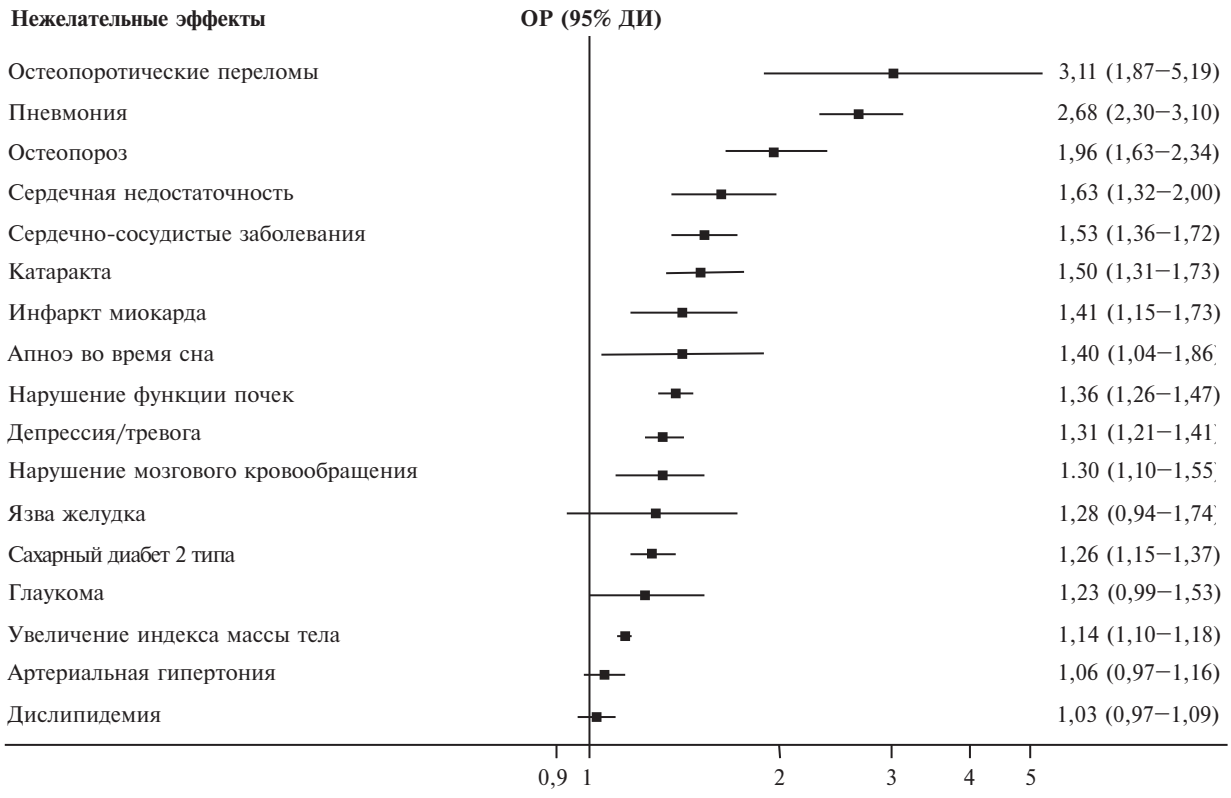


**Рис. 2. Отношение рисков (OP) развития нежелательных эффектов в наблюдательном исследовании у 24117 пациентов с бронхиальной астмой, получавших ГКС, и 24117 подобранных пациентов, не принимавших препараты этой группы**

указанные дозы для стартовой терапии. Степень насыщения рецепторов достигает 100% при увеличении дозы ГКС примерно до 100 мг/сут, однако сегодня такие дозы не используются в клинической практике из-за высокой токсичности. Как видно на рис. 1, степень связывания глюкокортикоидных рецепторов близка к максимальной при применении ГКС в дозах 30-40 мг/сут. Это означает, что применение более высоких доз пероральных ГКС чаще всего не имеет смысла, так как не позволяет достичь значительного усиления геномного действия этих препаратов, в то время как увеличение их кумулятивной дозы приводит к более частому развитию побочных эффектов.

Дополнительный противовоспалительный эффект очень высоких доз ГКС опосредуется негеномными механизмами, что послужило основанием для внедрения пульс-терапии, т.е. кратковременного (в течение 1-3 дней) внутривенного введения метилпреднизолона в дозе ⩾250 мг/сут, которое обеспечивает быстрый и выраженный противовоспалительный эффект и позволяет проводить терапию пероральными ГКС в более низких дозах и, соответственно, уменьшить их побочные эффекты, обусловленные геномными механизмами. По негеномной активности метилпреднизолон и дексаметазон в несколько раз превосходят преднизолон, поэтому для пульс-терапии предпочительно применять первые два препарата [10]. В рекомендациях EULAR метилпреднизолон предлагается вводить в дозе до 1000 мг/сут (суммарная доза 3000 мг), хотя результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что дозы 250-500 мг/сут не менее эффективны и более безопасны при обострениях СКВ [11-13]. Некоторые авторы считают возможным вводить метилпреднизолон и в более низкой дозе – 125 мг [6]. Четких рекомендаций по выбору доз метилпреднизолона для пульс-терапии у пациентов с СКВ нет, поэтому этот вопрос следует решать индивидуально с учетом активности заболевания и тяжести висцеральных проявлений. Необходимо отметить, что пульс-терапия показана не всем пациентам с СКВ и обоснована только при средней или высокой активности заболевания [4].

### Нежелательные эффекты глюкокортикостероидов

ГКС вызывают многочисленные побочные эффекты, включая кушингоид, ожирение, стрии, остеопороз и остеонекроз, сахарный диабет, дислипидемию, катаракту, артериальную гипертонию и др., риск развития которых зависит от дозы и длительности лечения, т.е. кумулятивной дозы (рис. 2) [14]. J. Curtis и соавт. с помощью почтового опроса изучили частоту основных нежелательных эффектов ГКС у 2446 пациентов (средний возраст 53±14 лет, 71% женщин) с различными заболеваниями, включая СКВ, получавших препараты этой группы в средней дозе 16±14 мг в пересчете на преднизолон в течение по крайней мере 60 дней [15]. По крайней мере одно нежелательное явление при

лечении ГКС отметили более 90% респондентов. Наиболее распространенными побочными эффектами ГКС были увеличение массы тела, изменения кожи (истончение, синяки, акне) и расстройства сна, а также катаракта (15%) и переломы костей (12%). Риск побочного действия ГКС зависел от дозы и длительности лечения. В задачи настоящей публикации не входило обсуждение всех возможных побочных эффектов ГКС, поэтому ниже рассматриваются лишь некоторые из них.

Одним из серьезных побочных эффектов ГКС является остеопороз, хотя при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях, таких как СКВ, в патогенезе его играют роль различные факторы, в том числе возраст, пол, гормональные расстройства, воспаление и др. [16]. По данным мета-анализа 31 исследования, частота остеопороза, подтвержденного при денситометрии, у 3089 пациентов с СКВ составила 16%, а наличие его ассоциировалось с кумулятивной дозой и длительностью терапии ГКС, а также возрастом больных, длительностью заболевания и менопаузой [17]. Относительный риск развития остеопороза у больных СКВ был в 2,03 (95% доверительный интервал 1,33–3,10, p=0,001) раза выше, чем в контрольной группе. Выраженный остеопороз нередко осложняется переломами позвонков и других костей, частота которых у пациентов с СКВ увеличивается в 1,2-4,7 раза [18]. В разных исследованиях переломы позвонков наблюдали у 18-50% больных СКВ. При мета-анализе 21 исследования было показано, что риск любых переломов у пациентов с СКВ увеличен в 2,07 раза (p<0,001), в том числе шейки бедра в 1,99 раза (p<0,001), остеопоротических переломов в 1,36 раза (p<0,001) и переломов позвонков в 2,97 раза (p<0,001) [19]. В крупном популяционном исследовании одним из факторов риска перелома было применение ГКС в течение предыдущих 6 мес [20]. Риск переломов значительно увеличивается при лечении ГКС в дозе более 7,5 мг в пересчете на преднизолон [21], хотя частота переломов повышается и при применении ГКС в более низких дозах [22]. После отмены пероральных ГКС риск переломов быстро снижается до исходного уровня [22].

К тяжелым осложнениям лечения ГКС относится аваскулярный остеонекроз, нередко мультифокальный, частота которого у пациентов с СКВ составляет 10-15% [23]. У 90% больных наблюдается двустороннее повреждение головок бедренных костей. Остеонекроз сопровождается болью и ограничением подвижности в суставах, хотя возможно и бессимптомное его течение. Патогенез остеонекроза изучен недостаточно, а в развитии его могут играть роль не только ГКС, но и другие факторы, в том числе специфичные для СКВ. В пользу последней гипотезы свидетельствует тот факт, что остеонекроз у пациентов с СКВ встречается чаще, чем у пациентов с другими заболеваниями, требующими лечения ГКС [24].

Лечение любыми иммуносупрессивными препаратами, включая ГКС, сопровождается повышением риска развития инфекционных осложнений, которые остаются ведущей причиной смертности пациентов с СКВ, в том числе в экономически развитых странах [25]. По данным анализа американской базы данных Medicaid, среди 33565 пациентов с СКВ частота серьезных инфекций составила 10,8 на 100 пациенто-лет, а среди больных волчаночным нефритом – 23,9 на 100 пациенто-лет [26]. У пациентов, получавших ГКС, риск инфекционных осложнений был в 1,5 раза выше, чем у больных, которые никогда не принимали препараты этой группы. Следует отметить, что лечение гидроксихлорохином, наоборот, ассоциировалось со снижением риска развития инфекций. Сходные данные были получены и в других исследованиях. Например, при мета-анализе 26 клинических исследований у 2611 пациентов с волчаночным нефритом самое значительное увеличение частоты тяжелых инфекций было выявлено при лечении ГКС в высоких дозах, в то время как частота инфекционных осложнений была ниже при лечении некоторыми иммуносупрессивными препаратами, такими как такролимус, микофенолат мофетил и азатиоприн [27]. Увеличение риска инфекций было отмечено даже при применении ГКС в низких дозах. Например, в японском исследовании частота серьезных инфекций у пациентов, получавших преднизолон в дозе 5,0-7,5 мг/сут, была достоверно выше, чем у больных, у которых доза препарата составляла 0-2,5 мг (скорректированное отношение рисков 6,80, 95% доверительный интервал 2,17-21,27) [28].

У пациентов с СКВ риск развития сердечно-сосудистых осложнений в 2-3 раза выше, чем в общей популяции [29], а сердечно-сосудистые заболевания, наряду с инфекциями и злокачественными опухолями, являются основной причиной смерти таких больных [30]. Увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений при СКВ, как и других иммуновоспалительных заболеваниях, объясняется различными причинами, включая персистирующее воспаление, которое способствует развитию эндотелиальной дисфункции и повреждения сосудов. ГКС вызывают повышение АД и различные метаболические нарушения, которые вносят вклад в повышение сердечно-сосудистого риска у пациентов с СКВ. По данным систематизированного обзора клинических исследований, применение ГКС в высоких дозах было независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений, утолщения интимы-медии сонных артерий, образования бляшек, кальциноза коронарных артерий и увеличения жесткости артерий [31]. Увеличение риска развития субклинического атеросклероза было выявлено и при мета-анализе клинических исследований, в которых оценивали состояние сонных артерий у пациентов с СКВ [32]. Одним из факторов, способствовавших утолщению интимы-медии сонных артерий и образованию атеросклеротических бляшек, было лечение ГКС.

### Какова безопасная доза глюкокортикостероидов и возможна ли их отмена при СКВ?

Целью лечения СКВ является достижение полной

ремиссии заболевания, которая, в соответствии с критериями EULAR, характеризуется отсутствием клинической активности на фоне приема только гидроксихлорохина [4]. На практике более реалистичной целью терапии представляется низкая активность СКВ: счет SLEDAI ⩽4 на фоне приема гидроксихлорохина, преднизолона в дозе ⩽7,5 мг/сут и/или хорошо переносимых иммуносупрессивных препаратов в стабильных дозах. В американской когорте вероятность достижения низкой активности СКВ у пациентов европеоидной расы составила 52% через 1 год и 93% через 5 лет, а у больных волчаночным нефритом – 33% и 89%, соответственно [33]. Доза преднизолона 7,5 мг/сут считается относительно безопасной, хотя результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что применение ГКС даже в более низких дозах сопровождается увеличением риска различных побочных эффектов, в частности инфекционных осложнений и остеопороза. Кроме того, кумулятивная доза ГКС зависит не только от величины поддерживающей дозы, но и длительности ее применения. Эти данные свидетельствуют о том, что абсолютно безопасной дозы ГКС не существует, поэтому в идеале необходимо стремиться к полной их отмене, хотя прекращение терапии может привести к развитию обострения СКВ.

A. Mathian и соавт. в 12-месячном рандомизированном клиническом исследовании изучали последствия отмены преднизолона у 124 пациентов с СКВ, у которых в течение года отсутствовала активность СКВ, а поддерживающая доза препарата составляла 5 мг/сут [34]. Продолжение приема преднизолона в дозе 5 мг/сут в течение 1 года сопровождалось более низким риском обострений СКВ, в том числе средне-тяжелых и тяжелых, по сравнению с таковым у пациентов, прекративших прием препарата (7% и 27%, соответственно). L. Ji и соавт. провели мета-анализ исследований, в которых изучалась возможность отмены ГКС в целом у 738 пациентов с СКВ [35]. Частота обострений заболевания после прекращения приема ГКС составила 24%, в том числе серьезных – 13%, а средний срок до развития обострения – около 21 мес. Отмена ГКС сопровождалась увеличением риска любых обострений СКВ на 38% (относительный риск 1,38; 95% доверительный интервал 1,01-1,89), в то время как повышение риска серьезных обострений не достигло статистической значимости. Те же авторы показали, что риск обострения СКВ после прекращения терапии ГКС был выше у пациентов молодого возраста, но не зависел от пола, длительности болезни, ремиссии и лечения ГКС, а также приема иммуносупрессивных препаратов [36]. Вероятность обострения снижалась при лечении гидроксихлорохином, хотя этот эффект был недостоверным. Помимо возраста, фактором риска развития обострения СКВ после отмены ГКС является сохранение серологических признаков активности (антител к дсДНК и/или гипокомплементемии) несмотря на отсутствие клинических проявлений заболевания [37,38]. Интересные результаты получили Y. Hao и соавт. в клиническом исследовании у 139 пациентов с СКВ, достигших низкой активности или ремиссии заболевания [39]. Безрецидивная выживаемость, рассчитанная с помощью метода Каплана-Мейера, у больных, прекративших прием ГКС, была значительно ниже, чем у пациентов, продолживших лечение преднизолоном в дозе ⩽7,5 мг/сут (p=0,004), однако частота обострений существенно не отличалась при применении преднизолона в различных диапазонах низких доз (0-2,5 мг, 2,5-5,0 мг или 5,0-7,5 мг). В другом исследовании медленное снижение поддерживающей дозы преднизолона по 1 мг каждые 7 недель вплоть до полной отмены позволило избежать увеличения риска обострений в течение 2 лет по сравнению с таковым при продолжении приема препарата в дозе 5 мг/сут [40].

Хотя эксперты EULAR рекомендуют стремиться к полной отмене ГКС после достижения ремиссии СКВ, вопросы о том, когда, как и в каких случаях следует прекращать поддерживающую терапию этими препаратами, остаются спорными [41]. В клинических исследованиях отмена поддерживающих доз ГКС, особенно быстрая, сопровождалась увеличением риска развития обострений СКВ. Тем не менее, у большинства пациентов, как продолжавших, так и прекративших терапию ГКС после достижения стойкой ремиссии, обострения заболевания отсутствовали, что обосновывает попытки их отмены у многих пациентов. Факторами риска обострений СКВ после прекращения терапии были более молодой возраст и серологические признаки активности заболевания, в то время как медленное снижение подерживающих доз ГКС ассоциировалось со снижением вероятности ухудшения состояния больных. Тем не менее, предсказать возможные обострения СКВ при отмене ГКС сложно.

В рекомендациях EULAR одним из критериев низкой активности СКВ является доза ГКС, которая не должна превышать 7,5 мг/сут в пересчете на преднизолон, хотя на практике достаточная поддерживающая доза часто составляет 2,5-5 мг/сут. Недавно группой экспертов в рамках инициативы DORIS (Definitions Of Remission In SLE) были разработаны новые критерии ремиссии СКВ, которые предлагается использовать как в клинической практике, так и в клинических и наблюдательных исследованиях [42]:

- SLEDAI = 0.
- Общее мнение врача об активности <0,5 (0-3).
- Наличие серологических признаков активности (антитела к ДНК и/или снижение содержания комплемента) не препятствует установлению ремиссии.
- Пациент может принимать гидроксихлорохин, ГКС в низких дозах (преднизолон ⩽5 мг/сут) и/или иммуносупрессивные препараты, в том числе генно-инженерные, в стабильных дозах.

В отличии от критериев EULAR, предложенное определение допускает возможность установления ремиссии СКВ при отсутствии клинических признаков активности у пациентов, продолжающих прием не только гидроксихлорохина, но и ГКС в дозе ⩽5 мг/сут в

**ТАБЛИЦА 1. Новые препараты, которые разрабатываются для лечения СКВ**

| Мишень | Препараты | Механизм действия |
|---|---|---|
| В-клетки | Обинутузумаб | Антитело к CD-20, вызывающее деплецию В-клеток |
| | Обекселимаб | Антитело к CD-19, одновременно блокирующее Fc-рецепторы В-клеток |
| | Телитацицепт | Рекомбинантный белок, блокирующий активность BlyS и APRIL и подавляющий выживаемость зрелых В-клеток и плазматических клеток |
| Т-клетки | Белатацепт | Белок, состоящий из Fc фрагмента IgG1 и внеклеточного домена CTLA-4 и блокирующий стимуляцию Т-клеток |
| | Лулизумаб | Антитело к CD28, необходимому для активации Т-клеток |
| | Ригеримод | Фрагмент рибонуклеопротеина U1-70K, ингибирующий активность Т-клеток |
| | Дапирозулимаб пэгол | Пегилированный Fab фрагмент антитела к CD40L, блокирующий взаимодействие Т-клеток и антигенпрезентирующих клеток |
| | Итолизумаб | Антитело к CD6 рецептору на поверхности Т-клеток, ингибирующее Т-клеточный иммунный ответ |
| Плазматические клетки | Даратумумаб | Антитело к CD38, вызывающее деплецию плазматических клеток |
| Интерферон | Анифролумаб | Антитело к рецептору интерферона I типа |
| Интерлейкины | Устекинумаб | Антитело к p40 субъединице ИЛ-12 и ИЛ-23 |
| | Секукинумаб | Антитело к ИЛ-17 |
| Кальциневрин | Воклоспорин | Новый аналог циклоспорина |
| mTOR | Сиролимус | Блокирует активацию Т- и В-клеток за счет ингибирования сигнальной молекулы mTOR (mammalian target of rapamycin) |
| JAK | Барицитиниб | Ингибитор сигнальной системы JAK-STAT |
| Тирозинкиназа Брутона | Фенебрутиниб | Ингибитор внутриклеточной сигнальной молекулы, модулирующей созревание, выживаемость и активацию В-клеток |
| Комплемент | Нарсоплимаб | Антитело к MASP-2 – сериновой протеазе, участвующей в активации лектинового пути |
| S1P (сфингозин-1-фосфат) рецепторы | Финголимод | Модулирует S1P-рецепторы лимфоцитов |
| | Ценеримод | Селективный агонист S1P-рецепторов |

пересчете на преднизолон. Основаниями для разработки нового определения СКВ послужили следующие соображения: с одной стороны, ремиссия СКВ после прекращения иммуносупрессивной терапии (за исключением гидроксихлорохина) на практике сохраняется редко, а, с другой стороны, активные попытки полной отмены иммуносупрессивных/противовоспалительных препаратов у пациентов, ответивших на лечение, могут оказаться излишними и привести к негативным последствиям. По мнению многих членов группы DORIS, желательной целью является достижение “безстероидной” ремиссии СКВ, однако эксперты все же приняли решение не включать отмену ГКС в критерии ремиссии, но “ограничили” их дозу.

Необходимо учитывать, что кумулятивная доза ГКС в значительной степени зависит от стартовых доз этих препаратов и темпов их снижения [43]. Соответственно, ограничение экспозиции ГКС на начальном этапе лечения (в том числе доз метилпреднизолона для пульс-терапии) может иметь более важное значение для профилактики нежелательных эффектов, чем прекращение приема преднизолона в поддерживающей дозе 2,5-5,0 мг/сут. Очевидно также, что прекращение длительной терапии ГКС в низких дозах у части пациентов невозможно из-за сниженной эндогенной продукции кортизола.

### Перспективы стероидосберегающей терапии

Эксперты EULAR рекомендуют всем пациентам с СКВ назначать гидроксихлорохин [4]. Чтобы избежать токсических эффектов препарата, прежде всего ретинопатии, суточная доза его не должна превышать 5 мг/кг (т.е. 300-400 мг в большинстве случаев), хотя в клинических исследованиях препарат изучался в дозе 6,5 мг/кг. По данным мета-анализов, лечение гидроксихлорохином снижает частоту обострений СКВ и инфекционных осложнений, увеличивает выживаемость больных, предупреждает прогрессирующее необратимое повреждение органов, тромбозы и снижение массы тела, улучшает липидный профиль [44-46]. Основным побочным эффектом гидроксихлорохина является ретинопатия, однако частота ее низкая [47]. Безопасность препарата подтверждена у беременных женщин, поэтому отменять препарат во время беременности не следует [48]. Несмотря на доказанные эффективность и безопасность гидроксихлорохина в лечении СКВ, на практике врачи далеко не всегда назначают этот препарат. Например, в российском многоцентровом исследовании ESSENCE, проводившемся в 6 городах, было показано, что ГКС получали практически все пациенты с СКВ, а производные аминохинолина – менее половины [49].

При среднетяжелом течении СКВ гидроксихлорохин и ГКС целесообразно применять в сочетании с метотрексатом или азатиоприном, а также микофенолата мофетилом, ингибиторами кальциневрина или белимумабом. В более тяжелых случаях, например, при наличии волчаночного нефрита III-IV класса обосновано

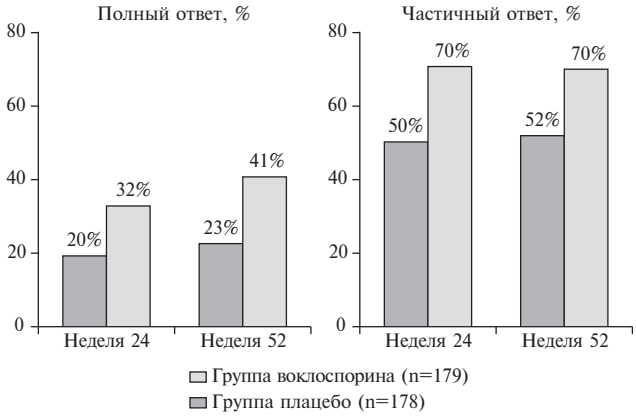


**Рис. 3. Частота (%) полного и частичного почечного ответа в группах воклоспорина и плацебо в исследовании AURORA-1**

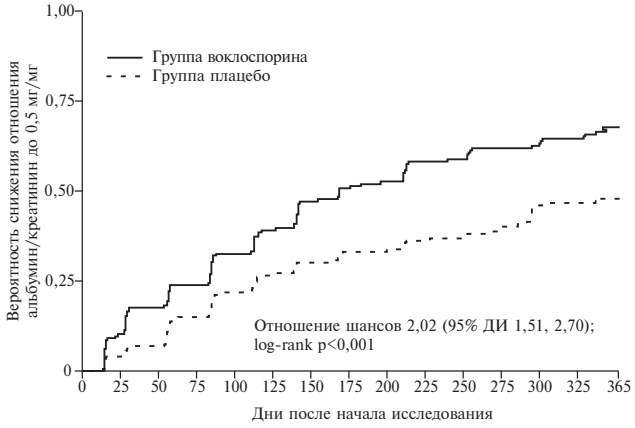


**Рис. 4. Вероятность снижения отношения альбумин/креатинин в моче до 0,5 мг/мг и менее в группах воклоспорина и плацебо в исследовании AURORA-1**

назначение микофенолата мофетила или циклофосфамида, а при их неэффективности – ритуксимаба [4,5].

Несмотря на иммуносупрессивную терапию, у части больных СКВ сохраняется воспалительная активность и/или наблюдаются обострения. В канадском исследовании стойкая ремиссия заболевания была достигнута только у 10% пациентов, в то время как у 9% – персистировала активность, а у 67% – развивались обострения СКВ [50]. В многоцентровом 2-летнем исследовании, проводившемся в нескольких странах Европы, обострения СКВ были зарегистрированы более чем у половины из 412 пациентов [51]. В другом исследовании признаки воспалительной активности несмотря на иммуносупрессивную терапию были выявлены у 40% из 332 больных СКВ [52]. Приведенные данные свидетельствуют о том, что для улучшения результатов лечения многие пациенты с СКВ нуждаются в новых препаратах, обладающих стероидосберегающей активностью и позволяющих ограничить применение ГКС, в том числе за счет профилактики обострений заболеваний, которые обычно предполагают необходимость в увеличении дозы ГКС или возобновлении их приема.

В настоящее время в клинических исследованиях у пациентов с СКВ изучаются многочисленные лекарственные препараты (как генно-инженерные биологические препараты, так и синтетические молекулы), действующие на различные мишени в системе иммунного ответа (табл. 1) [53]. Разработка большинства из них еще продолжается, однако некоторые препараты, в частности воклоспорин и анифролумаб, уже прошли необходимые испытания и в некоторых странах одобрены для применения в клинической практике.

Воклоспорин – это новый ингибитор кальциневрина, который имеет определенные преимущества перед другими препаратами этой группы, включая отсутствие необходимости в мониторировании сывороточных концентраций во время лечения. Кроме того, воклоспорин в меньшей степени влияет на уровни липидов и глюкозы и не изменяет концентрации микофеноловой кислоты. Эффективность и безопасность воклоспорина в сочетании с ГКС и микофенолата мофетилом изучались в двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании AURORA-1 у 357 пациентов с активным волчаночным нефритом, подтвержденным при биопсии почек (III, IV или V класс) [54]. Из исследования исключали пациентов со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) ⩽45 мл/мин/1,73 м$^2$. Терапию воклоспорином в дозе 23,7 мг два раза в сутки или плацебо продолжали в течение 52 недель. Пациенты обеих групп получали также микофенолата мофетил в дозе 2 г/сут и ГКС (метилпреднизолон в дозе 500 мг/сут внутривенно в первые два дня, а затем преднизолон внутрь в дозе 20-25 мг/сут). Дозу преднизолона быстро снижали до 2,5 мг/сут в течение 16 недель. Первичным показателем эффективности был полный почечный ответ: отношение белок/креатинин в моче ⩽0,5 мг/кг, стабильная функция почек (СКФ⩾60 мл/мин/1,73 м$^2$ или отсутствие снижения СКФ более чем на 20%) и доза преднизолона не более 10 мг. Кроме того, оценивали частичный почечный ответ (снижение отношения белок/креатинин в моче по крайней мере на 50%) и ряд других вторичных конечных точек.

Через 52 недели частота полного почечного ответа в группах воклоспорина и плацебо составила 41% и 23%, соответственно (p<0,0001). Воклоспорин достоверно превосходил плацебо и по вторичным показателям эффективности, включая частоту полного почечного ответа через 24 недели, частичного почечного ответа через 24 и 52 недели и скорость снижения протеинурии (рис. 3, 4). Переносимость препарата была хорошей. Дополнительным важным результатом исследования была эффективность низких доз ГКС в лечении волчаночного нефрита. Как указано выше, суммарная доза внутривенного метилпреднизолона составляла всего 1000 мг, а исходная доза преднизолона – 20-25 мг/сут, причем ее быстро снижали до 2,5 мг/сут в течение 16 недель. Несмотря на это, частота ответа на лечение в контрольной группе больных, получавших ГКС и мико-

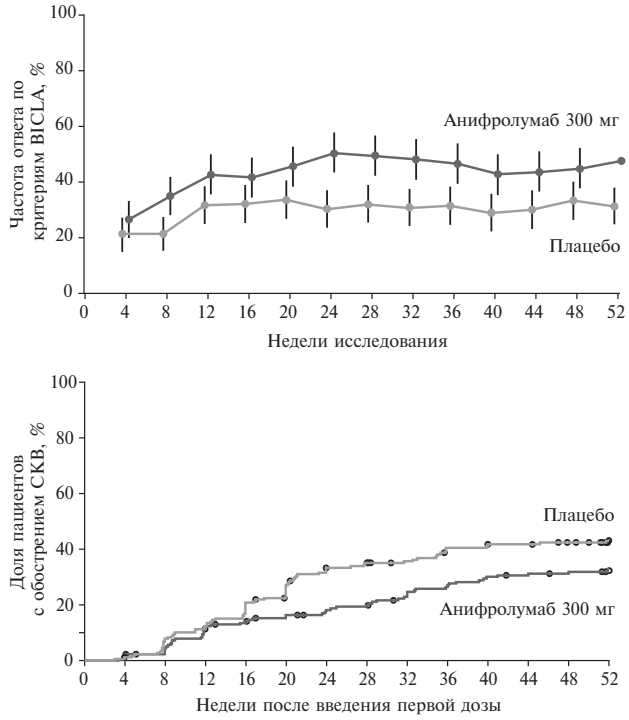


**Рис. 5. Частота (%) ответа по критериям BICLA и обострений СКВ при лечении анифролумабом и плацебо в исследовании TULIP-2**

фенолата мофетил, соответствовала таковой в предыдущих исследованиях, в которых ГКС применяли в более высокой дозе. Необходимо отметить, что эффективность воклоспорина у пациентов с СКВ без поражения почек не изучалась.

Важную роль в патогенезе СКВ играют интерфероны (ИФН) I типа (α, β, ε, κ и ω), которые через сигнальную систему JAK/STAT инициируют транскрипцию различных провоспалительных генов и оказывают действие на системы врожденного и адаптивного иммунного ответа [55,56]. Анифролумаб – это человеческое моноклональное антитело, взаимодействующее с рецептором ИФН I типа и блокирующее действие всех ИФН I типа. Эффективность и безопасность анифролумаба в лечении СКВ были установлены в рандомизированном, плацебо-контролируемом клиническом исследовании 3 фазы TULIP-2, в которое были включены 362 пациента со средней или высокой активностью СКВ [57]. Исследуемый препарат в дозе 300 мг или плацебо вводили внутривенно каждые 4 недели в течение 48 недель. Первичным показателем эффективности была частота ответа по критериям BICLA. Кроме того, изучали различные вторичные показатели эффективности, включая стероидосберегающее действие у 170 пациентов, которые исходно получали ГКС в дозе ⩾10 мг/сут в пересчете на преднизолон.

По первичному показателю эффективности анифролумаб достоверно превосходил плацебо: через 52 недели частота ответа на лечение в двух группах составила 47,8% и 31,5%, соответственно (p=0,001) (рис. 5). Частота обострений СКВ при лечении анифролумабом была ниже, чем в контрольной группе, хотя разница не достигла статистической значимости (p=0,08). Кроме того, терапия анифролумабом оказывала благоприятное влияние на поражение кожи и привела почти к двукратному увеличению доли пациентов, у которых дозу преднизолона к 40-й неделе удалось снизить до 7,5 мг/сут и/или менее (51,5% против 30,2% в группе плацебо; p=0,01). В группе анифролумаба было отмечено увеличение частоты опоясывающего герпеса (7,2% против 1,1% в группе плацебо), однако кожные высыпания во всех случаях прошли, несмотря на продолжение лечения. Таким образом, результаты исследования TULIP-2 показали, что применение анифролумаба позволяет добиться увеличения частоты ответа на лечение у пациентов с активной СКВ, получающих гидроксихлорохин, ГКС и/или иммуносупрессивные препараты, и оказывает стероидосберегающее действие.

## Заключение

Несмотря на высокий риск нежелательных эффектов, ГКС остаются основой лечения СКВ и на протяжении нескольких десятилетий используются как для индукции ремиссии заболевания, так и поддерживающей терапии. Изучение геномных и негеномных механизмов действия ГКС обосновывает их применение в более низких стартовых дозах, в том числе при наличии висцеральных проявлений СКВ, таких как волчаночный нефрит. Чтобы избежать нежелательных эффектов ГКС и прогрессирующего накопления повреждения внутренних органов, пациентам с активной СКВ целесообразно проводить пульс-терапию метилпреднизолоном и уже на начальном этапе лечения назначать гидроксихлорохин и иммуносупрессивные препараты. Стандартная пульс-терапия предполагает внутривенное введение метилпреднизолона в дозе 1000 мг/сут в течение 3 дней, хотя во многих случаях не менее эффективны более низкие дозы препарата. Например, при среднетяжелом течении СКВ, проявляющейся артритом, кожными высыпаниями и перикардитом, достаточным может быть применение метилпреднизолона в дозе 125-250 мг/сут в течение 3 дней.

Несмотря на стандартную иммуносупрессивную терапию, у части пациентов с СКВ персистирует воспалительная активность и/или развиваются обострения, что определяет необходимость в разработке новых препаратов, обладающих стероидосберегающей активностью и позволяющих улучшить результаты лечения. К таковым, в частности, относятся воклоспорин, ингибирующий кальциневрин, и анифролумаб, блокирующий рецепторы ИФН I типа, эффективность и стероидосберегающее действие которых установлены в контролируемых клинических исследованиях у пациентов с волчаночным нефритом и активной СКВ, соответственно.

**Конфликт интересов:** нет.


1. Freyberg RH, Traeger CH, Patterson M, et al. Problems of prolonged cortisone treatment for rheumatoid arthritis; further investigations. J Am Med Assoc 1951;147(16):1538–43.
2. Тареев Е.М., Насонова В.А. Место стероидных гормонов в комплексном лечении так называемых больших коллагенозов. Сов мед 1960;12:3-12.
3. Тареев Е.М. Современные представления о лечении больных коллагенозами. Врачебное дело 1965;8:80-6.
4. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 2019;78(6):736-45.
5. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, et al. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. Ann Rheum Dis 2020; 79(6):713-23.
6. Ruiz-Irastorza G, Ugarte A, Ruiz-Arruza I, Khamashta M. Seventy years after Hench's Nobel prize: revisiting the use of glucocorticoids in systemic lupus erythematosus. Lupus 2020;29(10):1155-67.
7. Porta S, Danza A, Arias Saavedra M, Carlomagno A, et al. Glucocorticoids in systemic lupus erythematosus. Ten questions and some issues. J Clin Med 2020;9(9):2709.
8. Strehl C, Buttgereit, F. Unraveling the functions of the membrane-bound glucocorticoid receptors: First clues on origin and functional activity. Ann N Y Acad Sci 2014;1318:1–6.
9. Buttgereit F, da Silva J, Boers M, et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. Ann Rheum Dis 2002;61:718–22.
10. Schmid D, Burmester GR, Tripmacher R, et al. Bioenergetics of human peripheral blood mononuclear cell metabolism in quiescent, activated, and glucocorticoid-treated states. Biosci Rep 2000;20:289–302.
11. Danza A, Borgia I, Narvaez JI, et al. Intravenous pulses of methylprednisolone to treat flares of immunemediated diseases: how much, how long? Lupus 2018; 27:1177–84.
12. Kong KO, Badsha H, Lian T, et al. Low-dose pulse methylprednisolone is an eective therapy for severe SLE flares. Lupus 2004;13:212–3.
13. Badsha H, Kong K, Lian T, et al. Low-dose pulse methylprednisolone for systemic lupus erythematosus flares is ecacious and has a decreased risk of infectious complications. Lupus 2002;11:508–13.
14. Price DB, Trudo F, Voorham J, et al. Adverse outcomes from initiation of systemic corticosteroids for asthma: long-term observational study. J Asthma Allergy 2018;11:193-204.
15. Curtis JR, Westfall AO, Allison J, et al. Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use. Arthritis Rheum 2006; 55(3):420-6.
16. Bultink IE, Lems WF. Lupus and fractures. Curr Opin Rheumatol 2016;28(4): 426-32.
17. Gu C, Zhao R, Zhang X, Gu Z, et al. A meta-analysis of secondary osteoporosis in systemic lupus erythematosus: prevalence and risk factors. Arch Osteoporos 2019;15(1):1.
18. Bultink IEM, Lems WF. Systemic lupus erythematosus and fractures. RMD Open 2015;1:e000069.
19. Wang X, Yan S, Liu C, Xu Y, et al. Fracture risk and bone mineral density levels in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. Osteoporos Int 2016;27(4):1413-23.
20. Bultink IE, Harvey NC, Lalmohamed A, et al. Elevated risk of clinical fractures and associated risk factors in patients with systemic lupus erythematosus versus matched controls: a population-based study in the United Kingdom. Osteoporos Int 2014;25:1275–83.
21. Al Sawah S, Zhang X, Zhu B, et al. Effect of corticosteroid use by dose on the risk of developing organ damage over time in systemic lupus erythematsosus – the Hopkins Lupus Cohort. Lupus Sci Med 2015;2:e000066.
22. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. J Bone Miner Res 2000;15(6):993-1000.
23. Hussein S, Suitner M, Beland-Bonenfant S, et al. Monitoring of osteonecrosis in systemic lupus erythematosus: a systematic review and metaanalysis. J Rheumatol 2018;45:1462–76.
24. Fukushima W, Fujioka M, Kubo T, et al. Nationwide epidemiologic survey of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. Clin Orthop Relat Res 2010;468: 2715-24.
25. Моисеев С.В., Новиков П.И., Буланов Н.М. Системная красная волчанка: эпидемиология, отдаленные исходы и бремя болезни. Клин фармакол тер 2021;30(4):13-22 [Moiseev S, Novikov P, Bulanov N. Systemic lupus erythematosus: epidemiology, outcomes and burden. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(4):13-22 (In Russ.)].
26. Feldman CH, Hiraki LT, Winkelmayer WC, et al. Serious infections among adult Medicaid beneficiaries with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. Arthritis Rheumatol 2015;67(6):1577-85.
27. Singh JA, Hossain A, Kotb A, et al. Risk of serious infections with immunosuppressive drugs and glucocorticoids for lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis. BMC Med 2016;14:137.
28. Abe K, Ishikawa Y, Kita Y, et al. Association of low-dose glucocorticoid use and infection occurrence in systemic lupus erythematosus patients: a prospective cohort study. Arthritis Res Ther 2022;24(1):179.
29. Schoenfeld SR, Kasturi S, Cos KH. The epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease among patients with SLE: a systematic review. Semin Arthritis Rheum 2013;43:77–95.
30. Barber M, Drenkard C, Falasinnu T, et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematos. Nat Rev Rheumatol 2021;17:515-32.
31. Tselios K, Sheane BJ, Gladman DD, et al. Optimal monitoring for coronary heart disease risk in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review. J Rheumatol 2016;43:54–65.
32. Wu G-C, Liu H-R, Leng R-X, et al. Subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus: a systemic review and meta-analysis. Autoimmun Rev 2016;15:22–37.
33. Babaoğlu H, Li J, Goldman D, et al. Time to lupus low disease activity state in the Hopkins Lupus Cohort: role of African American ethnicity. Arthritis Care Res (Hoboken) 2020;72(2):225-32.
34. Mathian A, Pha M, Haroche J, et al. Withdrawal of low-dose prednisone in SLE patients with a clinically quiescent disease for more than 1 year: a randomised clinical trial. Ann Rheum Dis 2020;79(3):339-46.
35. Ji L, Xie W, Zhang Z. Low-dose glucocorticoids should be withdrawn or continued in systemic lupus erythematosus? A systematic review and meta-analysis on risk of flare and damage accrual. Rheumatology (Oxford) 2021;60(12):5517-26.
36. Ji L, Xie W, Fasano S, Zhang Z. Risk factors of flare in patients with systemic lupus erythematosus after glucocorticoids withdrawal. A systematic review and meta-analysis. Lupus Sci Med 2022;9(1):e000603.
37. Ji L, Gao D, Hao Y, Huang H, et al. Low-dose glucocorticoids withdrawn in systemic lupus erythematosus: a desirable and attainable goal. Rheumatology (Oxford) 2022 Apr 12:keac225.
38. Fasano S, Coscia MA, Pierro L, Ciccia F. Which patients with systemic lupus erythematosus in remission can withdraw low dose steroids? Results from a single inception cohort study. Lupus 2021;30(6):991-7.
39. Hao Y, Ji L, Gao D, Fan Y, et al. Flare rates and factors determining flare occurrence in patients with systemic lupus erythematosus who achieved low disease activity or remission: results from a prospective cohort study. Lupus Sci Med 2022;9(1):e000553.
40. Tselios K, Gladman DD, Su J, Urowitz MB. Gradual glucocorticosteroid withdrawal is safe in clinically quiescent systemic lupus erythematosus. ACR Open Rheumatol 2021;3(8):550-7.
41. Ruiz-Irastorza G. Prednisone in systemic lupus erythematosus: taper quickly, withdraw slowly. Rheumatology (Oxford) 2021;60(12):5489-90.
42. van Vollenhoven RF, Bertsias G, Doria A, et al. 2021 DORIS definition of remission in SLE: final recommendations from an international task force. Lupus Sci Med 2021;8(1):e000538.
43. Ruiz-Irastorza G, Garcia M, Espinosa G et al. First month prednisone dose predicts prednisone burden during the following 11 months: an observational study from the RELES cohort. Lupus Sci Med 2016;3:e000153.
44. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. Ann Rheum Dis 2010;69(1):20-8.
45. Pego-Reigosa JM, Nicholson L, Pooley N, et al. The risk of infections in adult patients with systemic lupus erythematosus: systematic review and meta-analysis. Rheumatology 2021;60:60–72.
46. Tao CY, Shang J, Chen T, et al. Impact of antimalarial (AM) on serum lipids in systemic lupus erythematosus (SLE) patients: a systematic review and meta-analysis. Medicine 2019;98:e15030.
47. Dima A, Jurcut C, Chasset F, Felten R, Arnaud L. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus: overview of current knowledge. Ther Adv Musculoskelet Dis 2022;14:1759720X211073001.
48. Clowse MEB, Eudy AM, Balevic S, et al. Hydroxychloroquine in the pregnancies of women with lupus: a meta-analysis of individual participant data. Lupus Sci Med 2022;9(1):e000651.
49. Насонов Е.Л., Соловьев С.К., Лила А.М. Клиническое течение и стандартная терапия системной красной волчанки в Российской Федерации. Современная ревматология. 2016;10(2):12-6 [Nasonov EL, Solovyev SK, Lila AM. The clinical course and standard therapy of systemic lupus erythematosus in the Russian Federation. Modern Rheumatology Journal 2016;10(2):12-6 (In Russ.)].
50. Tselios K, Gladman DD, Touma Z, et al. Disease course patterns in systemic lupus erythematosus. Lupus 2019;28(1):114-122.
51. Cervera R, Doria A, Amoura Z, et al. Patterns of systemic lupus erythematosus expression in Europe. Autoimmun Rev 2014;13(6):621-9.
52. Gioti O, Chavatza K, Nikoloudaki M, et al. Residual disease activity and treatment intensification in systemic lupus erythematosus: A cross-sectional study to quantify the need for new therapies. Lupus 2022 Sep 28:9612033221129776.
53. Liossis SN, Staveri C. What's new in the treatment of systemic lupus erythematosus. Front Med (Lausanne) 2021;8:655100.
54. Rovin BH, Teng YKO, Ginzler EM, Arriens C, et al. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2021;397(10289): 2070-80
55. Gallucci S, Meka S, Gamero AM. Abnormalities of the type I interferon signaling pathway in lupus autoimmunity. Cytokine 2021;146:155633.
56. Насонов Е.Л., Авдеева А.С., Попкова Т.В. Новые возможности фармакотерапии системной красной волчанки: перспективы применения анифролумаба (моноклональные антитела к рецепторам интерферона типа I). Научно-практическая ревматология 2021;59(5):537-46 [Nasonov EL, Avdeeva AS, Popkova TV. New possibilities of pharmacotherapy for systemic lupus erythematosus: Prospects for the use of anifrolumab (monoclonal antibodies to type I interferon receptor). Rheumatology Science and Practice 2021;59(5):537-46 (In Russ.)].
57. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, et al; TULIP-2 Trial Investigators. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. N Engl J Med 2020;382(3):211-21.

## Glucocorticoids in systemic lupus erythematosus: future of steroid-sparing therapy

**P. Novikov, S. Moiseev**

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

The isolation of glucocorticoids (GC) was a tremendous achievement in the history of medicine and had a clinical impact similar to that of the discovery of insulin or antibiotics. However, with the expansion of their use, multiple side effects have become evident even patients treated with low doses. GC remain one of the main agents in the treatment of systemic lupus erythematosus (SLE). The studies of genomic and non-genomic effects of GC justified their use in lower starting doses (e.g. 30 to 40 mg daily) even in patiens with lupus nephritis. Methylprednisolone pulses and early initiation of hydroxychloroquine and immunosuppressive agents may allow more rapid tapering and discontinuation of GC in SLE patients. Development of novel steroid-sparing agents, e.g. anifrolumab, a monoclonal antibody to interferon I receptor, or voclosporin, an oral calcineurin inhibitor, may result in further improvement in the efficacy and safety of treatment.

**Key words.** *Systemic lupus erythematosus, glucocorticoids, side effects, anifrolumab, voclosporin.*

**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, Moiseev S. Glucocorticoids in systemic lupus erythematosus: future of steroid-sparing therapy. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(4):18-27 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2022-4-18-27.

# Эффективность и безопасность длительной ферментозаместительной терапии агалсидазой альфа и агалсидазой бета у взрослых пациентов с болезнью Фабри

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

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

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

**Для цитирования:** Моисеев А.С., Буланов Н.М., Тао Е.А. и др. Эффективность и безопасность длительной ферментозаместительной терапии агалсидазой альфа и агалсидазой бета у взрослых пациентов с болезнью Фабри. Клин фармакол тер 2022;31(4):28-34. [Moiseev A, Bulanov N, Tao E, et al. Efficacy and safety of long-term enzyme replacement therapy with agalsidase alfa or agalsidase beta in adult patients with Fabry disease. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(4):28-34 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2022-4-28-34.

**Цель.** Изучение эффективности и безопасности длительной ферментозаместительной терапии (ФЗТ) в российской популяции пациентов с болезнью Фабри (БФ).

**Материал и методы.** В исследование были включены 29 пациентов с БФ, в том числе 17 мужчин и 12 женщин (медиана возраста – 38,0 лет), которые получали агалсидазу альфа 0,2 мг/кг или агалсидазу бета 1 мг/кг внутривенно каждые 2 недели. Медиана длительности ФЗТ составила 63,5 (51,0;75,0) мес. Первичная комбинированная конечная точка исследования включала в себя неблагоприятные клинические исходы, в том числе нарушения ритма сердца (фибрилляция предсердия, стойкая наджелудочковая или желудочкая тахикардия), сердечную недостаточность, инсульт, начало заместительной почечной терапии и смерть от любых причин. Кроме того, анализировали изменения нейропатической боли, альбуминурии, расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ), индекса массы миокарда левого желудочка и содержания глоботриаозилсфингозина (Lyso-GL3) в высушенных каплях крови. Массу миокарда измеряли с помощью магнитно-резонансной томографии.

**Результаты.** Неблагоприятные клинические исходы во время ФЗТ были зарегистрированы у 3 (10,3%) пациентов (все мужчины). Боли в конечностях после начала ФЗТ уменьшились у 15 (60,0%) больных. У 15 (60,0%) из 20 больных, которые исходно не получали заместительную почечную терапию, альбуминурия не изменилась, а медиана темпа снижения расчетной СКФ составила -3,2 мл/мин/1,73 м$^2$ в год. Индекс массы миокарда левого желудочка во всей выборке снизился с 96,0 до 77,0 г/м$^2$ ($p<0,01$). Статистически значимое снижение этого показателя было выявлено у мужчин и женщин, пациентов, получавших агалсидазу альфа или агалсидазу бета, а также больных с исходной гипертрофией миокарда. У мужчин медиана содержания глоботриаозилсфингозина (Lyso-GL3) снизилась с 69,3 до 17,0 нг/мл ($p=0,05$), а у женщин достоверно не изменилась. Нежелательных явлений, потребовавших перерыва в ФЗТ или ее прекращения, не отмечено.

**Заключение.** Во время длительной ФЗТ (медиана – 5 лет) у 90% взрослых пациентов с БФ неблагоприятные клинические исходы заболевания зарегистрированы не были.

**Ключевые слова.** *Болезнь Фабри, ферментозаместительная терапия, агалсидаза альфа, агалсидаза бета.*

Болезнь Фабри (БФ) – это редкая наследственная лизосомная болезнь накопления, которая развивается в результате мутаций гена GLA, расположенного на Х-хромосоме и кодирующего фермент α-галактозидазу А [1,2]. Дефицит фермента, разрушающего гликосфинголипиды в лизосомах, приводит к их накоплению в клетках и прогрессирующей дисфункции внутренних органов. При классическом варианте БФ первые симптомы (нейропатическая боль, ангиокератомы, снижение потоотделения, желудочно-кишечные расстройства) появляются в детском или подростковом возрасте, в то время как признаки поражения внутренних органов, в том числе почек (протеинурия и/или прогрессирующее снижение скорости клубочковой фильтра-

ции), сердца (гипертрофия миокарда) и головного мозга (очаговые изменения белого вещества при магнитно-резонансной томографии [МРТ] и инсульт/транзиторные ишемические атаки), наблюдаются в возрасте 20-30 лет и старше [3-7].

Лечение БФ предполагает пожизненное применение рекомбинантных препаратов α-галактозидазы А – агалсидазы альфа и агалсидазы бета, эффективность и безопасность которых установлены в многочисленных двойных слепых, рандомизированных, плацебо-контролируемых и наблюдательных исследованиях [8,9]. Ферментозаместительная терапия (ФЗТ), особенно начатая в более молодом возрасте, т.е. до развития необратимого повреждения внутренних органов, вызывала уменьшение проявлений БФ, прежде всего нейропатической боли, улучшала качество жизни больных и задерживала прогрессирование нарушений функции почек и сердца. В соответствии с российскими клиническими рекомендациями ФЗТ рекомендуется всем мужчинам с БФ, а женщинам – при наличии клинических проявлений заболевания, снижающих качество жизни, и/или признаков поражения органов-мишени [10].

Целью исследования было изучение эффективности и безопасности длительной ФЗТ в российской популяции пациентов с БФ.

## Материал и методы

*Критерии включения.* В когортное исследование включали взрослых пациентов с БФ, обследованных до и по крайней мере через 1 год после начала ФЗТ агалсидазой альфа (Реплагал, Takeda) в дозе 0,2 мг/кг внутривенно каждые две недели или агалсидазой бета (Фабразим, Sanofi Genzyme) в дозе 1 мг/кг внутривенно каждые две недели. Критериями диагноза БФ служили наличие патогенной мутации гена GLA в сочетании со снижением активности α-галактозидазы А (у мужчин), повышением содержания глоботриаозилсфингозина (Lyso-GL3) в высушенных пятнах крови и/или по крайней мере одним типичным проявлением заболевания (нейропатическая боль, ангиокератомы и вихревидная кератопатия) [11]. У родственников пробанда диагноз устанавливали на основании наличия той же патогенной мутации гена GLA. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Все пациенты дали добровольное информированное согласие на лечение и участие в исследовании.

*Методы исследования.* Молекулярно-генетическое исследование и определение содержания α-галактозидазы А и Lyso-GL3 проводили в лабораториях Медико-генетического научного центра имени академика Н.П. Бочкова и/или Национального медицинского исследовательского Центра Здоровья Детей. Активность α-галактозидазы А и уровень Lyso-GL3 в высушенных пятнах крови измеряли методом тандемной масс-спектрометрии. Нормальным считали содержание Lyso-GL3 менее 2,0 нг/мл.

У всех больных определяли суточную альбуминурию турбидиметрическим методом, протеинурию стандартным методом, сывороточный уровень креатинина и рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI. Экскрецию альбумина/белка с мочой и функцию почек оценивали на основании рекомендаций KDIGO [12]. Выделяли следующие градации альбуминурии: А1 – <30 мг/сут, А2 – 30-299 мг/сут, А3 – 30-1999 мг/сут, А4 – ⩾2000 мг/сут. Критерием хронической почечной недостаточности было снижение расчетной СКФ <60 мл/мин/1,73 м$^2$.

Очаговые изменения в белом вещества головного мозга и признаки перенесенного инсульта определяли при МРТ головного мозга (Siemens Magnetom Skyra 3 Тесла).

МРТ сердца выполняли на магнитно-резонансных томографах с напряженностью поля 1,5 тесла Магнетом Аванто (Siemens Healthcare, Germany) или Оптима 450 (GE Healthcare, USA). Индексированные значения конечных систолического и диастолического объемов левого желудочка (ЛЖ), а также массу миокарда ЛЖ измеряли полуавтоматически с помощью программного обеспечения CMR 42 путем обработки срезов по короткой оси ЛЖ. Критерием гипертрофии миокарда было увеличение толщины стенки ЛЖ и/или межжелудочковой перегородки ⩾12 мм. При диагностике гипертрофии левого желудочка учитывали также индекс массы миокарда ЛЖ (верхняя граница нормы 85 г/м$^2$ у мужчин и 81 г/м$^2$ у женщин) [13].

*Конечные точки.* Первичная комбинированная конечная точка исследования включала в себя неблагоприятные клинические исходы, в том числе нарушения ритма сердца (фибрилляция предсердия, стойкая наджелудочковая или желудочкая тахикардия), сердечную недостаточность, инсульт, начало заместительной почечной терапии и смерть от любых причин. Кроме того, анализировали различные вторичные показатели эффективности:

- динамика нейропатической боли (опрос пациентов);
- изменение альбуминурии (мг/сут);
- частота нарастания альбуминурии (переход в более высокую градацию);
- изменение расчетной СКФ (мл/мин/1,73 м$^2$);
- частота развития хронической почечной недостаточности, т.е. снижения расчетной СКФ <60 мл/мин/1,73 м$^2$;
- темп снижения расчетной СКФ (мл/мин/1,73 м$^2$ в год);
- изменение толщины стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки;
- изменение индекса массы миокарда ЛЖ;
- изменение содержания Lyso-GL3 в высушенных каплях крови.

Указанные показатели оценивали у всех пациентов, включенных в исследование, и отдельно у мужчин и женщин и у пациентов, получавших агалсидазу альфа или агалсидазу бета. Необходимость в оценке результатов лечения в зависимости от пола определялась тем, что у мужчин БФ протекает тяжелее, чем у женщин, и характеризуется более высоким риском неблагоприятных исходов и более быстрым прогрессированием поражения почек и сердца [3].

*Безопасность* ФЗТ определяли на основании нежелательных явлений, потребовавших прекращения лечения.

*Статистический анализ.* Статистический анализ проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics 22 (IBM Corporation, США). Нормальность распределения определяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Данные для количественных показателей с распределением, отличавшимся от нормального, приведены в виде медианы и межквартильного размаха (Me (IQR)). Медианы количественных показателей сравнивали с помощью t-критерия Стьюдента (при отсутствии значимых отклонений от нормального распределения) или U-критерия Манна-Уитни (при отклонении распределения от нормального), а также также Т-критерия Уилкоксона для связанных выборок (при оценке значимости изменений количественных показателей в динамике в одной группе пациентов), качественные показатели – с помощью точного критерия Фишера. Анализ выживаемости проводили с использованием метода Каплана-Майера. Различия считали достоверными при величине $p<0,05$. Все результаты приведены с двусторонним уровнем значимости.

**ТАБЛИЦА 1. Характеристика 29 пациентов с БФ**

| Показатели | Значения |
|---|---|
| Мужчины, n (%) | 17 (58,6) |
| Возраст, лет | 38,0 (32,0; 49,0) |
| “Классические” проявления БФ, n (%) | |
| Любые | 27 (90,0) |
| Ангиокератомы | 13 (44,8) |
| Нейропатическая боль | 25 (86,2) |
| Снижение потоотделения | 19 (65,5) |
| Желудочно-кишечные нарушения | 8 (27,6) |
| Вихревидная кератопатия | 19 (65,6) |
| Поражение почек, n (%) | |
| Альбуминурия, мг/сут (n=25) | |
| <30 (A1) | 3 (12,0) |
| 30-299 (A2) | 14 (56,0) |
| 300-1999 (A3) | 7 (28,0) |
| ⩾2000 (A4) | 1 (4,0) |
| СКФ, мл/мин/1,73 м$^2$ | |
| 90-120 | 13 (44,8) |
| 60-89 | 7 (24,1) |
| 30-59 | 5 (17,2) |
| <15 | 4 (13,8) |
| Почечная заместительная терапия | 4 (13,8) |
| Поражение сердца, n (%) | |
| Гипертрофия левого желудочка | 12 (41,4) |
| Нарушения ритма | 4 (13,8) |
| Поражение головного мозга, n (%) | |
| Очаговые изменения на МРТ | 20 (68,9) |
| Инсульт в анамнезе | 7 (24,1) |
| Ферментозаместительная терапия | |
| Агалсидаза альфа, n (%) | 17 (58,6) |
| Агалсидаза бета, n (%) | 12 (41,4) |
| Медиана возраста на момент начала, лет | 32,0 (27,0;47,0) |
| Медиана длительности, мес | 63,5 (51,0;75,0) |

Примечание: здесь и в табл. 2-5 приведены медианы и межквартильный размах, если не указано иное.

## Результаты

*Характеристика больных.* В исследование были включены 29 пациентов с БФ, в том числе 17 мужчин и 12 женщин (медиана возраста − 38,0 лет) (табл. 1). Женщины были несколько старше мужчин, однако разница медианы возраста не достигла статистической значимости: 47,5 (27,5;58,5) и 37,0 (26,0;47,0) лет, соответственно (p=0,12). У 27 (90,0%) пациентов наблюдались ранние проявления БФ. Самым частым симптомом была нейропатическая боль, которая встречалась у 14 мужчин и 11 женщин. Признаки поражения почек в виде альбуминурии ⩾30 мг/сут и/или снижения СКФ <60 мл/мин/1,73 м$^2$ определялись у 25 (83,3%) больных, гипертрофия левого желудочка − у 12 (41,4%), очаговые изменения на МРТ головного мозга − у 20 (66,7%). Четыре (13,8%) больных получали лечение гемодиализом, а 7 (24,1%) пациентов перенесли инсульт в анамнезе.

Все пациенты получали ФЗТ агалсидазой альфа в дозе 0,2 мг/кг (n=17) или агалсидазой бета в дозе 1 мг/кг (n=12) внутривенно каждые 2 недели в течение от 21 до 117 мес. У мужчин медиана длительности ФЗТ превышала таковую у женщин: 72,5 (64,0;95,0) и 51,5 (41,0;62,5) мес, соответственно (p<0,01).

*Первичная конечная точка.* Неблагоприятные клинические исходы были зарегистрированы у 3 (10,3%) пациентов (все мужчины), в том числе развитие хронической почечной недостаточности, потребовавшей лечения диализом, у 1 (в последующем пациент прекратил ФЗТ и умер от инсульта) и 2 случая внезапной смерти (табл. 2). Два из 3 умерших больных на момент смерти находились на лечении программным гемодиализом.

*Нейропатическая боль.* Боли в конечностях после начала ФЗТ уменьшились у 15 (60,0%) из 25 больных, в том числе у 10 (71,4%) из 14 мужчин и у 5 (45,4%) из 11 женщин.

*Альбуминурия и функция почек.* Изменения альбуминурии и расчетной СКФ анализировали у 25 больных, не получавших заместительную почечную терапию до начала ФЗТ. Медиана альбуминурии в этой выборке увеличилась со 162,0 до 277,0 мг/сут, однако ее изменения были статистически незначимыми, в том числе у мужчин и женщин и больных, получавших агалсидазу альфа или агалсидазу бета (табл. 3). Изменения альбуминурии были разнонаправленными: у 5 (20,0%) больных она увеличилась (переход в следующую градацию), однако в большинстве случаев экскреция альбумина не изменилась (у 15; 60%) или уменьшилась (у 5; 20%).

Во всей выборке медиана расчетной СКФ снизилась с 81,4 до 75,0 мл/мин/1,73 м$^2$ (p=0,03). Тенденция к снижению этого показателя была также отмечена в подгруппах мужчин и женщин и больных, получавших разные препараты α-галактозидазы А (табл. 3). При этом развитие хронической почечной недостаточности наблюдалось только у 2 (10,0%) из 20 больных, у которых исходная СКФ превышала 60 мл/мин/1,73 м$^2$ (как указано выше, у одного из них было начато лечение гемодиализом). Темп снижения расчетной СКФ во всей выборке составил -3,2 (-16,5;-0,94) мл/мин/1,73 м$^2$ в

**ТАБЛИЦА 2. Характеристика пациентов, у которых во время ФЗТ были зарегистрированы неблагоприятные клинические исходы**

| №№ | Пол | Возраст на момент смерти, лет | Препарат | Длительность ФЗТ, мес | Комментарий |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Мужской | 45 | Агалсидаза бета | 60 | Развитие хронической почечной недостаточности, потребовавшей заместительной почечной терапии на фоне ФЗТ. После начала лечения гемодиализом прекратил ФЗТ и через 1,5 года умер от инсульта. |
| 2 | Мужской | 34 | Агалсидаза альфа | 69 | Перед началом лечения имелись гипертрофия ЛЖ и альбуминурия А3. Внезапная смерть. |
| 3 | Мужской | 46 | Агалсидаза альфа | 36 | ФЗТ была назначена через 4 года после начала лечения гемодиализом (диагноз установлен во время скрининга в диализном отделении). Внезапная смерть. |

**ТАБЛИЦА 3. Динамика альбуминурии и расчетной СКФ**

| Показатели | Исходно | После лечения | p |
|---|---|---|---|
| Альбуминурия, мг/сут | | | |
| Все пациенты | 162,0 (50,0;349,0) | 277,0 (78,0;574,0) | 0,81 |
| Мужчины | 146,4 (35,5;349,0) | 258,5 (78,0;866,0) | 1,00 |
| Женщины | 176,7 (92,3;351,6) | 277,0 (42,0;426,0) | 0,45 |
| Агалсидаза альфа | 267,3 (76,4;528,4) | 208,0 (78,0;400,0) | 0,72 |
| Агалсидаза бета | 76,0 (33,6;348,0) | 435,0 (101,5;871,5) | 0,13 |
| СКФ, мл/мин/1,73 м$^2$ | | | |
| Все пациенты | 81,4 (64,8; 115,6) | 75,0 (54,4;98,5) | 0,03 |
| Мужчины | 89,5 (54,0;117,5) | 78,7 (21,0;110,0) | 0,15 |
| Женщины | 80,2 (68,6;104,9) | 69,2 (55,7;79,6) | 0,15 |
| Агалсидаза альфа | 83,6 (64,8;120,0) | 76,0 (59,3;110,0) | 0,27 |
| Агалсидаза бета | 104,6 (56,9;116,6) | 74,7 (53,2;93,5) | 0,15 |

**ТАБЛИЦА 4. Динамика толщины стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки и индекса массы миокарда ЛЖ**

| Показатели | Исходно | После лечения | p |
|---|---|---|---|
| Толщина стенки левого ЛЖ, мм | | | |
| Все пациенты | 8,0 (6,5;10,5) | 7,5 (6,0;10,0) | 0,30 |
| Мужчины | 8,5 (7,0;10,0) | 9,0 (6,0;11,0) | 0,45 |
| Женщины | 7,5 (6,0;11,0) | 6,0 (6,0;10,0) | 0,72 |
| Толщина перегородки, мм | | | |
| Все пациенты | 10,5 (9,0;13,0) | 12,0 (9,0;14,0) | 0,18 |
| Мужчины | 10,5 (9,0;14,0) | 12,0 (9,0;14,0) | 0,29 |
| Женщины | 10,0 (9,0;13,0) | 10,0 (8,0;14,0) | 0,68 |
| Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м$^2$ | | | |
| Все пациенты | 96,0 (77,0;138,0) | 77,0 (58,0;105,0) | <0,01 |
| Мужчины | 99,0 (77,0;126,0) | 83,0 (75,5;109,0) | 0,01 |
| Женщины | 93,0 (63,0;140,0) | 58,0 (57,0;77,0) | 0,02 |
| Агалсидаза альфа | 109,5 (80,5;129,5) | 75,0 (58,0;77,0) | 0,02 |
| Агалсидаза бета | 92,0 (70,0;152,0) | 83,0 (60,5;109,0) | 0,04 |
| Пациенты с исходной гипертрофией | 140,0 (126,0;167,0) | 106,0 (77,0;144,0) | 0,04 |

год. У мужчин он был выше, чем у женщин: -4,5 (-15,7;-2,7) и -2,4 (-17,6;3,4) мл/мин/1,73 м$^2$ в год, соответственно.

*Масса миокарда левого желудочка.* Толщина стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки достоверно не изменилась как во всей выборке, так и у мужчин или женщин (табл. 4). Индекс массы миокарда ЛЖ во всей выборке снизился с 96,0 до 77,0 г/м$^2$ (p<0,01). Статистически значимое снижение этого показателя было выявлено также у мужчин и женщин, пациентов, получавших агалсидазу альфа или агалсидазу бета, а также больных с исходной гипертрофией ЛЖ.

*Lyso-GL3.* Динамику содержания Lyso-GL3 в высушенных каплях крови анализировали у 20 пациентов, у которых его измеряли исходно и во время ФЗТ. У мужчин медиана этого показателя была значительно выше, чем у женщин, поэтому его изменения оценивали отдельно у пациентов разного пола. У мужчин медиана содержания Lyso-GL3 снизилась с 69,3 до 17,0 нг/мл (p=0,05). Степень снижения показателя у мужчин, получавших агалсидазу альфа или агалсидазу бета, была сходной (табл. 5). У женщин статистически значимых изменений содержания Lyso-GL3 не выявили.

*Безопасность.* Только 1 из 29 больных прекратил ФЗТ по собственному желанию после начала лечения гемодиализом. Нежелательных явлений, потребовавших перерыва в ФЗТ или ее прекращения, мы не наблюдали.

## Обсуждение

Результаты нашего неконтролируемого исследования согласуются с опубликованными ранее данными и свидетельствуют о том, что длительная (медиана – около 5 лет) ФЗТ оригинальными рекомбинантными препаратами α-галактозидазы А (агалсидазой альфа или агалсидазой бета) вызывает уменьшение нейропатической боли у части пациентов с БФ и оказывает благоприятное влияние на показатели функции почек и массу миокарда ЛЖ. Через несколько лет после начала ФЗТ умерли 3 (10,3%) из 29 больных, однако у одного из них до начала лечения имелись гипертрофия ЛЖ и высокая альбуминурия, а двое пациентов страдали терминальной хронической почечной недостаточностью, которая сама по себе сопровождается многократным увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности [14]. В российской популяции пациентов с БФ смертность среди больных с терминальной стадией хронической болезни почек значительно превышала таковую среди пациентов, у которых нарушение функции почек отсутствовало или было менее тяжелым (28,5% и 2,9%, соответственно), а 80% умерших больных получали заместительную почечную терапию [3]. Результаты анализа частоты неблагоприятных исходов в нашем исследовании были сходными с данными D. Germain и соавт., полученными у 58 пациентов с БФ, которые продолжали лечение агалсидазой бета в течение 10 лет [15]. В течение указанного срока тяжелые клинические осложнения БФ отсутствовали у 81% больных, а смертность составила 6%. В плацебо-контролируемом исследовании у 82 взрослых пациентов с БФ лечение агалсидазой бета задерживало развитие неблагоприятных исходов, включавших смерть, по сравнению с плацебо [16].

В нашем исследовании все неблагоприятные клинические исходы во время ФЗТ были зарегистрированы у мужчин и отсутствовали у женщин. Менее тяжелое течение БФ у женщин объясняется тем, что мутантный ген, сцепленный с Х-хромосомой, находится в гетерозиготном состоянии. Тем не менее, это не исключает развитие клинических проявлений у женщин с БФ вследствие “смещенной” инактивации одной из Х-хромосом и увеличения доли клеток, которые экспрессируют Х-хромосому, несущую мутантный ген [17]. Среди

**ТАБЛИЦА 5. Динамика уровня Lyso-GL3, нг/мл**

| Показатели | Исходно | После лечения | p |
|---|---|---|---|
| Мужчины (n=11) | 69,3 (11,7;91,8) | 17,0 (12,2;29,2) | 0,05 |
| Женщины (n=9) | 8,4 (7,3;11,8) | 8,8 (6,6;16,3) | 0,68 |
| Мужчины, агалсидаза альфа (n=6) | 75,0 (11,7;91,8) | 20,7 (11,7;37,5) | 0,25 |
| Мужчины, агалсидаза бета (n=5) | 63,6 (6,6;113,5) | 17,0 (16,5;17,6) | 0,48 |
| Женщины, агалсидаза альфа (n=4) | 8,0 (7,4;15,9) | 12,5 (7,2;17,3) | 0,61 |
| Женщины, агалсидаза бета (n=5) | 11,7 (9,9;11,8) | 7,8 (6,6;8,9) | 0,48 |

всех пациенток с БФ, обследованных в клинике им. Е.М. Тареева, различные осложнения, такие как клинически значимые аритмии или инсульт, были зарегистрированы в 25% случаев, а медиана возраста на момент наступления неблагоприятных исходов составила около 50 лет [3]. В крупном зарубежном исследовании среди 1077 женщин с БФ, осложнения со стороны головного мозга, сердца или почек наблюдались в 20% случаев, а медиана возраста на момент регистрации этих исходов (46 лет) соответствовала таковой в нашей выборке [18].

Эффективность ФЗТ выше, если ее начинают в более молодом возрасте, когда у пациентов отсутствуют необратимые изменения внутренних органов. У мужчин ФЗТ рекомендуется начинать сразу после установления диагноза (в том числе в детском или подростковом возрасте), учитывая частое наличие симптомов, ухудшающих качество жизни (нейропатическая боль и др.), и высокий риск прогрессирующего поражения почек, сердца и головного мозга, в то время как у женщин при отсутствии нейропатической боли ФЗТ обоснована при появлении первых признаков поражения внутренних органов, таких как высокая альбуминурия, снижение СКФ, начальная гипертрофия миокарда ЛЖ или очаговые изменения белого вещества на МРТ головного мозга [10]. По данным двух регистров, эффективность терапии агалсидазой альфа и агалсидазой бета в профилактике неблагоприятных исходов была выше, если ФЗТ начинали вскоре после появления симптомов или установления диагноза или в более молодом возрасте (до 40 лет) [19,20]. В нашем исследовании медиана возраста на момент начала ФЗТ составляла 37,0 лет у мужчин и 47,5 у женщин, что отражало позднюю диагностику БФ в исследованной выборке, хотя у 90% больных имелись типичные проявления заболевания с детского или подросткового возраста.

Одним из основных симптомов БФ, ухудшающих качество жизни больных, являются акропарестезии – жгучие боли в кистях и/или стопах, которые появляются в жаркую погоду, при физической нагрузке и/или повышении температуры тела. У некоторых пациентов нейропатическая боль может быть резко выраженной (кризы Фабри). Для купирования ее предпочтительно применение противосудорожных препаратов, таких как прегабалин или габапентин, учитывая низкую эффективность нестероидных противовоспалительных препартов и риск повреждения почек при длительном их применении. Эффективность ФЗТ в лечении нейропатической боли при БФ установлена как в двойных слепых, плацебо-контролируемых, так и наблюдательных исследованиях [21,22]. Следует учитывать, что этот эффект ФЗТ проявляется не сразу (иногда через год после начала лечения), а у части больных отсутствует. В нашем исследования нейропатическая боль после начала ФЗТ уменьшилась у 60% больных, в том числе у 71% мужчин и 45% женщин, что привело к снижению потребности в анальгетиках или позволило пациентам практически полностью отказаться их применения.

Поражение почек наблюдается у большинства взрослых пациентов с БФ и характеризуется протеинурией, обычно не достигающей нефротического уровня, и/или снижением СКФ. Данные о влиянии ФЗТ на альбуминурию неоднозначные. Во многих исследованиях она существенно не менялась, хотя в некоторых исследованиях было отмечено увеличение или, наоборот, снижение экскреции альбумина с мочой [8]. В 10-летнем исследовании среди 109 пациентов с БФ, получавших ФЗТ, альбуминурия не изменилась у мужчин и женщин, у которых она отсутствовала до начала лечения, но увеличилась у больных с исходной альбуминурией [23]. В нашем исследовании медиана альбуминурии недостоверно увеличилась со 162 до 277 мг/сут, однако у двух третей больных изменения этого показателя отсутствовали.

Более важный критерий эффективности ФЗТ – ее влияние на СКФ, которая у пациентов с нефропатией Фабри постепенно снижается, что может привести к развитию хронической почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии. Основными предикторами более быстрого ухудшения функции почек являются исходное снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м$^2$ и более высокая альбуминурия [24]. В международном регистре пациентов с БФ частота заместительной почечной терапии составила 14% у 1359 мужчин и 2% у 1353 женщин [25]. Результаты клинических исследований, в том числе двойных слепых, плацебо-контролируемых, свидетельствуют о том, что ФЗТ, особенно начатая на более раннем этапе, замедляет ухудшение функции почек у пациентов с БФ [8]. В нашем исследовании медиана расчетной СКФ снизилась с 81,4 до 75,0 мл/мин/1,73 м$^2$ (p=0,03). Медиана темпа снижения расчетной СКФ во всей выборке составила -3,2 мл/мин/1,73 м$^2$ в год. У мужчин она была выше, чем у женщин: -4,5 и -2,4 мл/мин/1,73 м$^2$ в год, соответственно. Интерпретировать эти данные без контрольной группы сложно. Необходимо учитывать, что у здоровых людей расчетная СКФ с возрастом постепенно снижается примерно на 1 мл/мин/1,73 м$^2$ в год [26]. У части пациентов, включенных в наше исследование, исходно отмечались снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м$^2$ (исключая больных, получавших заместительную почечную терапию) и высокая альбуминурия, которые, как указано выше, повышают вероятность более быстрого ухудшения функции почек. Кроме того, медиана возраста на момент начала ФЗТ составляла 37,0 лет у мужчин и 47,5 лет у женщин, что отражало позднюю диагностику БФ в исследованной выборке и, соотвественно, назначение ФЗТ с задержкой на годы.

В нашем исследовании длительная ФЗТ привела к снижению индекса массы миокарда ЛЖ, который рассчитывали с помощью МРТ, с 96,0 до 77,0 г/м$^2$ (p<0,01), а среди пациентов с исходной гипертрофией ЛЖ – со 140,0 до 106,0 г/м$^2$ (p=0,04). Статистически значимое снижение этого показателя отмечалось как у мужчин, так и женщин, а также при лечении обоими рекомби-

нантными препаратами α-галактозидазы А. Результаты других контролируемых и неконтролируемых исследований также свидетельствуют о том, что ФЗТ может вызвать уменьшение гипертрофии ЛЖ или по крайней мере оказывает стабилизирующее действие на индекс массы миокарда ЛЖ. D. Germain и соавт. сравнивали изменения массы миокарда у 115 мужчин, получавших агалсидазу бета, и 48 мужчин, которым не проводилась ФЗТ [27]. Результаты терапии анализировали в зависимости от возраста, когда пациентам начинали лечение. У нелеченных мужчин масса миокарда ЛЖ увеличивалась, в то время как на фоне лечения она снижалась или существенно не менялась. Эффективность ФЗТ была выше всего у пациентов, начавших лечение в возрасте от 18 до 29 лет. В этой группе масса миокарда снижалась на 3,6 г в год, в то время как у нелеченных мужчин того же возраста она увеличивалась на 9,5 г в год. Сходные результаты были получены в другом исследовании, в котором 32 пациента с БФ получали терапию агалсидазой бета в течение 3 лет [28]. Для оценки массы миокарда и наличия фиброза авторы использовали МРТ с контрастированием гадолинием. У пациентов без фиброза миокарда ФЗТ привела к статистически значимому снижению массы миокарда и улучшению функции миокарда и переносимости физической нагрузки. У пациентов с фиброзом миокарда масса его также снизилась, но в меньшей степени, а функция миокарда и толерантность к физической нагрузке не изменились. Полученные данные дополнительно подтверждают важность своевременного назначения ФЗТ, когда у пациентов отсутствует необратимое поражение органов-мишеней.

Критерием диагностики БФ и показателем эффективности ФЗТ считают повышение содержания глоботриаозилсфингозина (Lyso-GL3) в плазме или высушенных пятнах крови. Уровень этого биомаркера увеличивается в десятки раз у мужчин с классическим вариантом БФ и в значительно меньшей степени – у женщин, а также у мужчин с поздним вариантом заболевания. A. Nowak и соавт. в проспективном исследовании у 66 пациентов с БФ выявили ассоциацию между содержанием Lyso-GL3 и неблагоприятными исходами заболевания, включая заместительную почечную терапию, фибрилляцию предсердий, имплантацию водителя ритма или кардиовертера-дефибриллятора, нарушения мозгового кровообращения и смерть [30]. В нашем исследовании ФЗТ у мужчин привела к снижению медианы содержания Lyso-GL3 в высушенных каплях крови с 69,3 до 17,0 нг/мл (p=0,05), причем степень его снижения была сходной при лечении агалсидазой альфа или агалсидазой бета. У женщин статистически значимых изменений содержания Lyso-GL3 мы не выявили.

Основными ограничениями проведенного исследования были небольшой размер выборки и отсутствие контрольной группы, что затрудняло анализ динамики некоторых показателей, прежде всего темпа снижения СКФ. Кроме того, мы объединили пациентов, получавших агалсидазу альфа и агалсидазу бета, которые зарегистрированы в Российской Федерации для лечения БФ. Размер выборки не позволял сопоставить их эффективность, хотя оба препарата вызывали уменьшение нейропатической боли и индекса массы миокарда ЛЖ, а степень снижения содержания Lyso-GL3 была сопоставимой при их применении.

## Заключение

На фоне длительной ФЗТ (медиана – 5 лет) оригинальными рекомбинантными препаратами α-галактозидазы А у 90% взрослых пациентов с БФ, включенных в наше исследование, отсутствовали неблагоприятные клинические исходы, а 2 из 3 случаев смерти были зарегистрированы у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, которая сопровождается значительным увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности. Благоприятные эффекты ФЗТ включали в себя уменьшение нейропатической боли у части больных, снижение индекса массы миокарда ЛЖ, стабилизирующее влияние на функцию почек и значительное снижение содержания Lyso-GL3 в высушенных каплях крови у мужчин. Эффективность ФЗТ выше, если ее начинают в более молодом возрасте, когда у пациентов отсутствуют необратимые изменения внутренних органов. Нежелательных эффектов, потребовавших перерыва в ФЗТ или ее прекращения, мы не наблюдали.

**Конфликт интересов:** А.С. Моисеев, Е.А. Тао, Н.М. Буланов участвовали в образовательных мероприятиях при поддержке компании Takeda, С.В. Моисеев – при поддержке компаний Sanofi и Takeda.

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. 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.)].
4. Schiffmann R, Hughes DA, Linthorst GE, et al. Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int 2017;91(2):284293.
5. Моисеев С.В., Каровайкина Е.А., Буланов Н.М. и др. Предикторы клинических исходов болезни Фабри: роль хронической болезни почек. Терапевтический архив 2019;91(6):40–6 [Moiseev SV, Karovaikina EA, Bulanov NM, et al. Predictors of clinical events in patients with Fabry disease: the role of chronic kidney disease. Therapeutic Archive 2019;91(6):40–6 (In Russ.)].
6. Моисеев А.С., Мершина Е.А., Сафарова А.Ф. и др. Поражение сердца при болезни Фабри: особенности течения и диагностическое значение магнитно-резонансной томографии и speckle-tracking эхокардиографии. Клин фармакол тер 2022;31(3):22-29 [Moiseev A, Mershina E, Safarova A, et al. Heart involvement in Fabry disease: clinical features, cardiac MRI and speckle-tracking echocardiogra-phy. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(3):22-29 (In Russ.)].
7. Моисеев А.С., Тао Е.А., Буланов Н.М. и др. Поражение центральной нервной системы при болезни Фабри. Клин фармакол тер 2022;31(1):32-8 [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):32-8 (In Russ.)].
8. 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.
9. 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 2019;126:224-235.
10. Болезнь Фабри. Клинические рекомендации. Минздрав РФ, 2019.
11. 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.
12. Levey AS, Eckardt KU, Dorman NM, et al. Nomenclature for kidney function and disease: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. Kidney Int 2020;97(6):1117-29.

13. Kawel-Boehm N, Maceira A, Valsangiacomo-Buechel ER, et al. Normal values for cardiovascular magnetic resonance in adults and children. J Cardiovasc Magn Reson 2015;17:29.
14. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med 20043;351(13):1296-305.
15. Germain DP, Charrow J, Desnick RJ, et al. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. J Med Genet 2015;52(5):353-8.
16. Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, et al. Fabry Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. Ann Intern Med 2007;146(2):77-86.
17. Orstavik KH. X chromosome inactivation in clinical practice. Hum Genet 2009;126(3):363-73.
18. 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.
19. Ortiz A, Abiose A, Bichet DG, et al. Time to treatment benefit for adult patients with Fabry disease receiving agalsidase beta: data from the Fabry Registry. J Med Genet 2016;53(7):495-502.
20. Hughes D, Linhart A, Gurevich A, et al. Prompt agalsidase alfa therapy initiation is associated with improved renal and cardiovascular outcomes in a Fabry Outcome Survey analysis. Drug Des Devel Ther 2021;15:3561-72.
21. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA 3rd, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. JAMA 2001;285(21):2743-9.
22. Beck M, Ricci R, Widmer U, et al. Fabry disease: overall effects of agalsidase alfa treatment. Eur J Clin Invest 2004;34(12):838-44.
23. Kampmann C, Perrin A, Beck M. Effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: cardiac outcomes after 10 years' treatment. Orphanet J Rare Dis 2015;10:125.
24. Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, et al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. Nephrol Dial Transplant 2009;24(7):2102-11.
25. Ortiz A, Cianciaruso B, Cizmarik M, et al. End-stage renal disease in patients with Fabry disease: Natural history data from the Fabry Registry. Nephrol Dial Transpl 2009;25(3):769–75.
26. Waas T, Schulz A, Lotz J, et al. Distribution of estimated glomerular filtration rate and determinants of its age dependent loss in a German population-based study. Sci Rep 2021;11:10165.
27. Germain DP, Weidemann F, Abiose A, et al. Analysis of left ventricular mass in untreated men and in men treated with agalsidase-beta: data from the Fabry Registry. Genet Med 2013;15(12):958-65.
28. Weidemann F, Niemann M, Breunig F, et al. Long-term effects of enzyme replacement therapy on Fabry cardiomyopathy: evidence for a better outcome with early treatment. Circulation 2009;119:524–9.
29. Nowak A, Beuschlein F, Sivasubramaniam V, et al. Lyso-Gb3 associates with adverse long-term outcome in patients with Fabry disease. J Med Genet 2022; 59(3):287-93.

## Efficacy and safety of long-term enzyme replacement therapy with agalsidase alfa or agalsidase beta in adult patients with Fabry disease

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

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

**Aim.** To evaluate the efficacy and safety of long-term enzyme replacement therapy (ERT) in the Russian population of patients with Fabry disease (FD).

**Material and methods.** We enrolled 29 adult patients with FD (17 males and 12 females; median age 38.0 years) who received ERT with agalsidase alfa or agalsidase beta for a median of 63.5 months (IQR 51.0-75.0). The primary combined end-point included rhythm disorders (atrial fibrillation, sustained supraventricular and ventricular tachycardia), heart failure, stroke, initiation of renal replacement therapy, and death from all causes. We also studied changes in neuropathic pain, albuminuria, estimated glomerular filtration rate (CFR), left ventricular myocardial mass index, and Lyso-GL3 in dried blood spots level. Myocardial mass was measured by MRI.

**Results.** Clinical outcomes during ERT have occurred in 3 (10.3%) patients (all males). Neuropathic pain after initiation of ERT has improved in 15 (60.0%) patients. Albuminuria was stable in 15 (60.0%) of 20 patients who did not receive renal replacement therapy at baseline, whereas median GFR decline rate was -3,2 ml/min/1,73 $m^2$ per year. Median left ventricular myocardial mass index has decreased from 96.0 to 77.0 g/$m^2$ ($p<0.01$). Changes in this parameter were also statistically significant in subgroups of males and females, patients treated with agalsidase alfa or agalsidase beta, and patients with left ventricular hypertrophy. In males, ERT resulted in decline of median Lyso-GL3 level from 69.3 to 17.0 ng/ml ($p=0.05$). There were no adverse events requiring interruption or discontinuation of ERT.

**Conclusion.** 90% of adult patients with FD remained alive and event-free during long-term ERT (median 5 years).

**Key words.** *Fabry disease, enzyme replacement therapy, agalsidase alfa, agalsidase beta.*

**Conflict of interest:** A.M., E.T. and N.B. received lecture fees from Takeda. S.M. received lecture fees from Sanofi and Takeda. Other authors declared no conflict of interest.

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

**To cite:** Moiseev A, Bulanov N, Tao E, et al. Efficacy and safety of long-term enzyme replacement therapy with agalsidase alfa or agalsidase beta in adult patients with Fabry disease. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(4):28-34 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2022-4-28-34.

# Связь между полиморфизмом rs4073 гена интерлейкина-8, содержанием интерлейкина-8 и развитием алкогольного гепатита

О.С. Аришева[1], А.С. Иванов[1], И.В. Гармаш[1], Л.А. Горева[1], М.А. Маркова[1], С.В. Авдошина[1], Н.Н. Теребилина[2], С.В. Пирожков[3], В.Ю. Баронец[2], Д.И. Перегуд[2], Ж.Д. Кобалава[1]

[1]Российский университет дружбы народов, [2] ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского" Минздрава РФ, [3]ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)", Москва

**Для корреспонденции:** О.С. Аришева. 117292, Москва, ул. Вавилова, д. 61. olga.arisheva@yandex.ru.

**Для цитирования:** Аришева О.С., Иванов А.С., Гармаш И.В. и др. Связь между полиморфизмом rs4073 гена интерлейкина-8, содержанием интерлейкина-8 и развитием алкогольного гепатита. Клин фармакол тер 2022;31(4):35-39 [Arisheva OS, Ivanov AS, Garmash IV, et al. Interaction between rs4073 IL-8 gene polymorphism, serum IL-8 and development of alcoholic hepatitis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(4):35-39 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2022-4-35-39.

Интерлейкин (ИЛ)-8 играет важную роль в патогенезе алкогольного гепатита, однако генетические факторы, влияющие на его экспрессию и риск развития алкогольного поражения печени изучены недостаточно.

**Цель.** Изучить взаимосвязь между полиморфизмом *rs4073* гена ИЛ-8, содержанием ИЛ-8 в сыворотке крови и тяжестью поражения печени у пациентов с алкогольным гепатитом (АГ).

**Материал и методы.** В исследование были включены 93 пациента (средний возраст 49,5±9,1 лет, 91 мужчина) с АГ. У 66 пациентов наблюдался нетяжелый АГ, у 27 — тяжелый (индекс Меддрея 8,0±1,1 и 63,0±15,3 балла, соответственно). Контрольную группу составили 24 пациента, злоупотребляющих алкоголем, без патологии печени. Содержание ИЛ-8 определяли иммуноферментным методом, аллельные варианты *rs4073* гена ИЛ-8 изучали с помощью ПЦР в реальном времени.

**Результаты.** Содержание ИЛ-8 в сыворотке крови у пациентов с тяжелым АГ было достоверно выше, чем у пациентов с нетяжелым АГ, у которых этот показатель не отличался от контроля. Тяжелое течение АГ было связано с пороговым уровнем ИЛ-8 >71,8 пг/мл с чувствительностью 62,5% и специфичностью 77,8%. При многофактором корреляционном анализе ассоциации содержания ИЛ-8 с клинико-лабораторными показателями и данными инструментальных исследований ни в одной из групп не выявлены. Генотип ТТ и аллель Т полиморфизма *rs4073* у пациентов с тяжелым и нетяжелым АГ встречались чаще, чем генотип АА и аллель А, соответственно. Носительство генотипа ТТ и аллеля Т ассоциировалось с увеличением отношения шансов развития АГ по сравнению с носительством генотипа АА и аллеля А, соответственно. Обнаружена ассоциация между высоким сывороточным уровнем ИЛ-8 и носительством аллеля Т и генотипа ТТ у пациентов с тяжелым АГ.

**Заключение.** Содержание ИЛ-8 в сыворотке крови существенно возрастает при тяжелом течении АГ и не коррелирует с клинико-лабораторными показателями. Высокое содержание ИЛ-8 ассоциировано с аллелем Т и генотипом ТТ локуса *rs4073* гена ИЛ-8 у пациентов с тяжелой формой АГ. Генотип ТТ и аллель Т чаще встречаются при АГ и увеличивают риск его развития.

**Ключевые слова.** *Алкогольный гепатит, ИЛ-8, полиморфизм rs4073, ген ИЛ-8.*

Хроническое злоупотребление алкоголем часто приводит к развитию алкогольной болезни печени (АБП), которая включает в себя алкогольный стеатоз, алкогольный гепатит (АГ), алкогольный цирроз печени и может осложниться гепатоцеллюлярной карциномой [1]. Алкогольный гепатит (АГ) может развиться на любой стадии АБП после длительного многодневного злоупотребления алкоголем. В ряде случаев АГ характеризуется тяжелым течением и сопровождается высокой смертностью [2,3]. Предполагается, что тяжесть АГ связана с развитием иммунного воспаления в печени, обусловленного выбросом большого количества биологически активных веществ — цитокинов. Среди провоспалительных цитокинов особое место занимает интерлейкин (ИЛ)-8, который синтезируется в различных типах клеток, в том числе гемопоэза, эпителия и гепатоцитах. ИЛ-8 отвечает за острый воспалительный ответ, регулируя хемотаксис нейтрофилов в ткани печени и опосредуя ее нейтрофильную инфильтрацию [4,5]. Содержание ИЛ-8 в крови у пациентов с АГ выше, чем у больных циррозом печени и здоровых добровольцев [6,7]. У пациентов с АГ сывороточный уровень ИЛ-8 коррелировал с лабораторными показателями (билирубин, протромбиновое время, количество лейко-

цитов, активность аминотрансфераз) [8,9], наличием эндотоксемии [10], плотностью ткани печени [11], а также тяжестью заболевания и смертностью [12-14]. В настоящее время остается невыясненным вопрос о влиянии полиморфизма гена ИЛ-8 на степень экспрессии ИЛ-8 и содержание его в сыворотке крови при остром воспалении.

Алкоголь способен влиять на промоторные участки генов и тем самым модулировать экспрессию медиаторов воспаления [15]. Располагаясь в промоторной области гена ИЛ-8, полиморфизм *rs4073* является функциональным и оказывает влияние на экспрессию гена, что было продемонстрировано при различных заболеваниях [16-18].

Выбор полиморфизма *rs4073* в данном исследовании основан на работе M. Ahn и соавт., которые изучали его при идиопатическом легочном фиброзе [17]. Характерной чертой этого заболевания является нейтрофилия бронхо-альвеолярной жидкости. У носителей гомозиготного генотипа TT полиморфизма *rs4073* количество нейтрофилов в бронхо-альвеолярной жидкости существенно превышало таковое у носителей генотипа AA [17]. Однако M. Marcos и соавт. не обнаружили влияния полиморфизма *rs4073* на риск развития алкогольного цирроза печени [19]. Следует заметить, что в данном исследовании пациенты с АГ не изучались.

Целью нашего исследования было выяснить взаимосвязь между полиморфизмом *rs4073* гена ИЛ-8, содержанием ИЛ-8 в сыворотке крови и тяжестью поражения печени у пациентов с АГ.

## Материал и методы

В исследование включали пациентов, госпитализированных после многодневного злоупотребления алкоголем в ГКБ им. В.В. Виноградова г. Москвы или в клинику ННЦН, являющуюся филиалом ФГБУ "НМИЦ ПН им. В.П. Сербского" Минздрава России. Алкогольный анамнез подтверждался фактом признания злоупотребления алкоголем самим пациентом и/или его родственниками, позитивными ответами на опросники CAGE и AUDIT, а также клинико-лабораторными признаками хронической алкогольной интоксикации [1].

Критериями АГ были повышение активности аминотрансфераз и/или впервые возникшая желтуха после многодневного злоупотребления алкоголем. Критерии исключения: наличие вирусов гепатита, хронические заболевания печени неалкогольной этиологии, госпитализации по поводу алкогольного цирроза печени в анамнезе, острые или хронические воспалительные заболевания и опухоли.

Всем пациентам проводили общий анализ крови (гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты, СОЭ), биохимическое исследование крови (АСТ, АЛТ, γ-глутамилтранспептидаза [ГТП], общий билирубин, щелочная фосфатаза [ЩФ], общий белок, альбумин, холестерин, холинэстераза, протромбиновый индекс [ПИ], С-реактивный белок [СРБ]), ультразвуковое исследование органов брюшной полости (Toshiba Apllio500), эзофагогастродуоденоскопию и непрямую эластометрию печени (FibroScan).

Тяжесть АГ оценивали с помощью модифицированного индекса Маддрея: 4,6×(протромбиновое время пациента, с − протромбиновое время в контроле, с) + билирубин сыворотки (мкмоль/л)/17 [1]. АГ считали тяжелым, если индекс Маддрея превышал 32 балла.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании, протокол которого соответствовал приципам Хельсинской Декларации и был одобрен локальным этическим комитетом

В образцах крови определяли сывороточную концентрацию ИЛ-8 с помощью иммуноферментного метода (набор фирмы Invitrogen, США). В качестве референсных значений использовали концентрации маркера, определенные у 15 здоровых доноров в соответствии с инструкциями производителя.

ДНК выделяли из цельной крови на колонках с помощью набора реагентов "К-Сорб" (#EX-514, Синтол, Россия). Аллельные варианты полиморфного локуса определяли с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с помощью термоциклера АНК-48 (Институт аналитического приборостроения РАН, Россия) и набора реагентов для определения однонуклеотидных полиморфизмов ИЛ-8 (*rs4073*) (#4351379, Thermo Fisher Scientific, США) согласно рекомендациям производителей.

*Статистический анализ.* Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программного обеспечения Statistica (версия 8.0 для Windows). Определение нормальности выборки проводили путем расчета критерия Колмогорова-Смирнова. В случае нормального распределения переменных в выборке количественные данные приведены в виде M±SD, где M − среднее значение, SD − стандартное отклонение. Для непрерывных параметров, распределенных ненормально, рассчитывали медиану и интерквартильный размах (Me [IQR]). Качественные переменные описаны абсолютными (n) и относительными (%) величинами. Для оценки статистической достоверности различий между группами применяли непараметрические критерии Манна-Уитни (для несвязанных групп) и Вилкоксона (для связанных групп), при сравнении более двух независимых выборок предварительно применяли критерий Краскела-Уоллиса. Корреляционный анализ был выполнен с использованием рангового анализа по Спирмену. Для сравнения частот аллелей и генотипов исследуемых признаков использовали таблицы сопряженности и критерий $\chi^2$ с поправкой Йейтса при ожидаемых частотах более 10 и точный критерий Фишера при ожидаемых частотах менее 10. Для выявления многомерных зависимостей между различными признаками использовали процедуры многофакторного пошагового регрессионного анализа. Для оценки диагностической эффективности показателей использовали ROC-анализ с определением площади под кривой (AUC). На основании пороговых значений рассчитывали чувствительность и специфичность. Для количественной оценки влияния непрерывных и дискретных факторов на бинарный параметр проводили логистический регрессионный анализ с расчетом отношения шансов (ОШ). Статистически значимым считали результаты при значениях $p<0,05$. Статистическую достоверность рассчитывали с поправкой по Бонферрони при множественных сравнениях.

## Результаты

*Характеристика пациентов.* В исследование были включены 117 пациентов с хронической алкогольной интоксикацией. У 93 из них был диагностирован АГ, в том числе нетяжелый у 66 и тяжелый у 27. Двадцать четыре пациенты без патологии печени (степень фиброза F0 по данным эластометрии, отсутствие синдрома цитолиза и признаков жировой дистрофии печени при ультразвуковом исследовании) составили контрольную

**ТАБЛИЦА 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование (n=117)**

| Показатель | Контроль (n=24) | Нетяжелый АГ(n=66) | Тяжелый АГ (n=27) |
|---|---|---|---|
| Возраст, лет | 48,0±8,5 | 47,3±10,5 | 53,1±10,5 |
| Мужчины, n (%) | 18 (69,3) | 56 (90,3) | 18 (66,7) |
| ИМТ, кг/м$^2$ | 27,1±5,0 | 26,9±5,6 | 25,7±3,0 |
| Срок употребления алкоголя, лет | 16,3±8,2 | 14,6±6,9 | 14,7±6,2 |
| Число положительных ответов по тесту CAGE | 3,5±0,5 | 3,4±0,6 | 3,6±0,5 |
| Число положительных ответов по тесту AUDIT | 23,1±4,1 | 24,7±8,5 | 24,1±5,6 |
| Гемоглобин, г/л | 145,0 (128,0;150,0) | 143,0 (132,0;151,0) | 102,0 (90,0;113,0)* |
| Лейкоциты, тыс/мкл | 7,1 (5,4;9,9) | 6,6 (5,3;8,4) | 7,3 (6,3;10,4) |
| Тромбоциты, тыс/мкл | 189,0 (157,0;244,0) | 209,0 (159,0;252,0) | 129,5 (95,0;158,0)* |
| СОЭ, мм/ч | 6,0 (5,0;7,0) | 7,0 (6,0;7,0) | 38,5 (18,0;54,0)* |
| СРБ, мг/л | 3,1 (2,1;4,8) | 3,0 (2,0;4,5) | 38,0 (11,9;86,0)* |
| АЛТ, Ед/л | 18,1 (16,8;22,8) | 53,5 (34,4;109,2)** | 36,0 (29,0;59,0) |
| АСТ, Ед/л | 30,2 (26,5;34,9) | 73,6 (54,2;111,4)** | 121,0 (85,9;201,0)* |
| ГТП, Ед/л | 45,9 (34;86,45) | 75,2 (47,9;153,3)** | 233,0 (116,0;426,5)* |
| Билирубин общ., мкмоль/л | 9,9 (7,5;13,6) | 13,1 (10,6;19,6) | 193,5 (124,8;403,0)* |
| ЩФ, Ед/л | 127,6 (101,1;131,5) | 202,5 (160,5;261,5) | 201,0 (129,0;257,0) |
| Альбумин, г/л | 36,4 (27,8;44,9) | 44,6 (42,0;47,2) | 23,3 (21,0;25,6)* |
| Холестерин, ммоль/л | 4,9 (4,5;5,3) | 6,3 (5,4;7,1) | 3,0 (1,9;5,1)* |
| Холинэстераза, Ед/л | 5,5 (4,8;6,4) | 6,9 (5,1;8,9) | 2,1 (1,7;2,7)* |
| ПИ, % | 97,0 (94,0;100,0) | 91,0 (84,0;100,0) | 40,0 (34;61,0)* |
| Креатинин, мкмоль/л | 81,0 (77,0;94,0) | 91,0 (88,0;95,0) | 83,0 (71,0;145,0) |
| Асцит, n (%) | 0 (0) | 0 (0) | 23 (85,2)* |
| Спленомегалия, n (%) | 0 (0) | 0 (0) | 6 (22,2)* |
| Варикозное расширение вен пищевода, n (%) | 0 (0) | 0 (0) | 12 (44,4)* |
| Плотность печени, кПа | 3,1 (2,9;3,6) | 11,8 (4,3;12,0)** | 66,4 (61,5;75,0)* |
| Индекс Мэддрея | - | 8±1,1 | 63±15,3 |

Примечание: здесь и далее данные представлены в виде медианы и интерквартильного диапазона, если не указано иное. *по сравнению с АГ нетяжелого течения, **по сравнению с контролем с учетом поправки по Бонферрони p<0,01

группу. Группы пациентов с нетяжелым и тяжелым АГ и без заболевания печени были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела (ИМТ), алкогольному анамнезу, однако закономерно отличались по активности аминотрансфераз, содержанию билирубина, С-реактивного белка (СРБ), СОЭ, показателям холестаза, белковосинтетической функции печени, наличию портальной гипертензии (табл. 1). 6 (22,2%) из 27 пациентов с АГ тяжелого течения умерли во время госпитализации. Длительность пребывания в стационаре составила в среднем 10,2±2,3 дня.

*Сывороточный уровень ИЛ-8.* Содержание ИЛ-8 в сыворотке крови у пациентов с тяжелым АГ было достоверно выше (p<0,01 с поправкой по Бонферрони), чем у пациентов с нетяжелым АГ, у которых этот показатель не отличался от контроля: 130,6 (35,8;287,6), 3,0 (0,8;4,5) и 1,8 (0,3;5,1) пг/мл, соответственно. У пациентов с АГ тяжелого течения выявлена связь уровня ИЛ-8 с содержанием общего билирубина (r=0,56, p<0,05), активностью АСТ (r=0,59, p<0,05), ЩФ (r=0,45, p<0,05) и ГТП (r=0,51, p<0,05), а у пациентов с АГ нетяжелого течения − с плотностью ткани печени (r=0,88, p<0,05) и ПИ (r=-0,55, p<0,05). Однако многофакторный корреляционный анализ не подтвердил достоверной корреляции между содержанием сывороточного ИЛ-8 и клинико-лабораторными показателями пациентов во всех исследуемых группах.

*Аллельные варианты полиморфного локуса rs4073 гена ИЛ-8.* Анализ частоты вариантных генотипов и аллелей полиморфного локуса *rs4073* проводили у 105 пациентов, в том числе у 61 больного АГ нетяжелого течения, 20 пациентов с тяжелым АГ и 24 пациентов контрольной группы. У пациентов с тяжелым и нетяжелым АГ аллель Т встречался чаще, чем аллель А (табл. 2). При этом у пациентов с АГ выявлена тенденция (p<0,1) к увеличению частоты генотипа ТТ по сравнению с генотипом АА (табл. 2). Связь носительства аллеля Т и гомозиготного генотипа ТТ с риском развития АГ была подтверждена при анализе отношений шансов (табл. 2).

При сравнении содержания ИЛ-8 в сыворотке крови у носителей одного генотипа или аллеля не выявлено достоверных различий между пациентами с тяжелым и нетяжелым АГ (табл. 3). Тем не менее, содержание ИЛ-8 у носителей гомозиготного генотипа ТТ и аллеля Т среди пациентов с тяжелым АГ было выше, чем среди больных нетяжелым АГ.

*Прогностическое значение сывороточного уровня ИЛ-8 и полиморфного локуса rs4073 ИЛ-8.* Результаты логисти-

**ТАБЛИЦА 2. Частота генотипов и аллелей полиморфизма rs4073 гена ИЛ-8 (n, %) и риск тяжелого течения АГ**

| Генотиипы/ аллели | Контроль (n=24) | Нетяжелый АГ (n=61) | ОШ (95% ДИ) | $\chi^2$ (p) | Тяжелый АГ (n=24) | ОШ (95% ДИ) | $\chi^2$ (p) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| AA | 10 (41,7) | 13 (21,3) | 1$^{ref}$ | - | 3 (15,0) | 1$^{ref}$ | - |
| AT | 10 (41,7) | 25 (45,0) | 1,9 (0,6-6,1) | 0,8 (0,37) | 9 (45,0) | 3,0 (0,7-12,3) | 1,0 (0,31) |
| TT | 4 (16,6) | 23 (33,7) | 4,4 (1,2-14,4) | 3,7 (0,05) | 8 (40,0) | 6,7 (1,1-30,4) | 3,2 (0,07) |
| A | 30 (62,5) | 51 (41,8) | 1$^{ref}$ | - | 15 (37,5) | 1$^{ref}$ | - |
| T | 18 (37,5) | 71 (58,2) | 2,3 (1,1-4,5) | 5,1 (0,02) | 25 (62,5) | 2,8 (1,2-6,3) | 4,5 (0,03) |

**ТАБЛИЦА 3. Уровни ИЛ-8 (пг/мл) в зависимости от носительства аллельных вариантов полиморфного локуса rs4073 ИЛ-8**

| Генотипы/аллели | Нетяжелый АГ (n=61) | Тяжелый АГ (n=20) | p# | H критерий Краскела-Уоллиса |
|---|---|---|---|---|
| AT | 3,2 (1,7-5,2) | 1,8 (0,0-25,6) | 0,065 | 6,90 |
| TT | 2,9 (0,8-4,5) | 95,2 (55,2-256,9)* | 0,070 | (p=0,22) |
| AA | 2,5 (0,6-5,5) | 3,9 (1,8-5,6) | 0,067 | |
| T | 3,2 (0,9-4,8) | 45,0 (0,3-145,1)* | 0,054 | 4,75 |
| A | 3,2 (1,6-5,2) | 2,1 (0,7-10,5) | 0,070 | (p=0,19) |

Примечание: #U-критерий Манна-Уитни. *достоверные различия по сравнению с уровнем цитокина между пациентами с разными генотипами/аллелями внутри одной группы пациентов (U-критерий Манна-Уитни) с поправкой Бонферрони; p<0,005 для генотипов и p<0,008 для аллелей

ческого регрессионного анализа показали отсутствие прогностического значения клинико-лабораторных, инструментальных и генетических факторов в отношении тяжести АГ. Однако логистический регрессионный анализ с расчетом порогового уровня ROC-кривой показал независимую ассоциацию уровня ИЛ-8 >71,8 пг/мл с АГ тяжелого течения (ОШ 1,01; 95% ДИ 1,001-1,02, p=0,045, чувствительность 62,5%, специфичность 77,8%).

## Обсуждение

В доступной литературе имеется достаточное количество исследований, в которых показано значение сигнального пути ИЛ-8 в патогенезе АГ [20,21]. Сообщалось о значительном повышении концентрации ИЛ-8 в крови при АГ тяжелого течения по сравнению с АГ нетяжелого течения [5,9,13], выявлены корреляции с различными биохимическими и гистологическими параметрами, со смертностью и тяжестью АГ.

Результаты настоящего исследования согласуются с данными литературы. Мы также выявили высокие значения сывороточной концентрации ИЛ-8 у пациентов с АГ тяжелого течения по сравнению с таковыми у больных АГ нетяжелого течения и лиц, злоупотребляющих алкоголем, но не страдающих заболеванием печени. Кроме того, однофакторный корреляционный анализ показал связи между лабораторными параметрами АГ и уровнем ИЛ-8, хотя они не были подтверждены при многофакторном корреляционном анализе. Отсутствие корреляционных связей подтверждает и работа А.С. Журавлевой, в которой у 98 пациентов с АГ на фоне цирроза печени было выявлено отсутствие сильной корреляционной связи между содержанием ИЛ-8 и показателями активности воспаления в печени (количеством лейкоцитов, активностью АСТ, АЛТ, СОЭ, содержанием глобулинов) и белково-синтетической функцией печени (содержанием альбумина, активностью холинэстеразы, ПИ) и содержанием билирубина при остром алкогольном гепатите [14].

Генотип TT и аллель T у пациентов с нетяжелым и тяжелым АГ встречаются чаще генотипа AA и аллеля A. Носительство генотипа TT и аллеля T сопряжено с повышенным риском развития АГ по сравнению с носительством генотипа AA и аллеля A.

В нашем исследовании концентрация ИЛ-8 в сыворотке не зависела от клинико-лабораторных показателей, поэтому мы предположили, что основным фактором, определяющим различия его содержания между пациентами с различной тяжестью АГ, является полиморфизм локуса *rs4073* гена ИЛ-8. У больных с АГ тяжелого течения наличие аллеля T и генотипа TT ассоциировалось с более высокими концентрациями ИЛ-8.

Связь между концентрацией ИЛ-8 в крови и тяжестью АГ открывает перспективу использования этого показателя для оценки тяжести заболевания. Такой вывод косвенно подтверждается данными O. Patel и соавт. [13], которые установили, что уровень ИЛ-8 является лучшим предиктором тяжести АГ по сравнению с индексом Меддрея, шкалой Глазго и MELD [13].

Таким образом, сывороточный уровень ИЛ-8 достоверно повышается при тяжелом АГ по сравнению с АГ нетяжелого течения и не коррелирует с клинико-лабораторными параметрами и выживаемостью. При злоупотреблении алкоголем пороговый уровень ИЛ-8 >71,8 пг/мл указывает на наличие АГ тяжелого течения с чувствительностью 62,5% и специфичностью 77,8%. У пациентов с АГ тяжелого течения высокие сывороточные уровни ИЛ-8 ассоциированы с аллелем T и генотипом TT локуса *rs4073* гена ИЛ-8. При этом носительство генотипа TT и аллеля T сопровождается повышенным риском развития нетяжелого и тяжелого АГ. Дальнейшее изучение взаимосвязей генетических факторов и содержания цитокинов может способствовать стратификации пациентов с АГ тяжелого течения для выбора оптимальной терапевтической стратегии.

Ограничениями нашего исследования были небольшая выборка пациентов, отсутствие проспективного анализа смертности и отсутствие анализа терапии АГ.

**Конфликт интересов:** нет.

1. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2017;27(6):20-40. [Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov CS et al. Management of adult patients with alcoholic liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology 2017;27(6):20-40 (In Russ.)].
2. Agarwal K, Kontorinis N, Dieterich DT. Alcoholic hepatitis. Curr Treat Options Gastro 2004;7:451−8.
3. Haber PS, Warner R, Seth D, et al. Pathogenesis and management of alcoholic hepatitis. J Gastroenterol Hepatol 2003;18:1332−44.
4. Kawaratani H, Tsujimoto T, Douhara A, et al. The effect of inflammatory cytokines in alcoholic liver disease. Mediators Inflamm 2013;2013:495156.
5. Bird G. Interleukin-8 in alcoholic liver disease. Acta Gastroenterol Belg 1994; 57(3-4):255-9.
6. Latvala J, Hietala J, Koivisto H, et al. Immune responses to ethanol metabolites and cytokine profiles differentiate alcoholics with or without liver Ddsease. Am J Gastroenterol 2005;100(6):1303−10.
7. Zago P, Moreira FP, Jansen K, et al. Alcohol use disorder and inflammatory. cytokines in a population sample of young adults. J Alcohol Drug Depend 2016; 4:236.
8. Huang YS, Chan CY, Wu JC, et al. Serum levels of interleukin-8 in alcoholic liver disease: relationship with disease stage, biochemical parameters and survival. J Hepatol 1996;24(4):377-84.
9. Sheron N, Bird G, Koskinas J, et al. Circulating and tissue levels of the neutrophil chemotaxin interleukin-8 are elevated in severe acute alcoholic hepatitis, and tissue levels correlate with neutrophil infiltration. Hepatology 1993;18:41−6.
10. Ishikawa M, Uemura M, Matsuyama T, et al. Potential role of enhanced cytokinemia and plasma inhibitor on the decreased activity of plasma ADAMTS13 in patients with alcoholic hepatitis: relationship to endotoxemia. Alcohol Clin Exp

Res 2010;34 Suppl 1:S25-33.
11. Балашова А.А., Аришева О.С., Гармаш И.В. и др. Цитокины и алкогольная болезнь печени. Клин фармакол тер 2017;26(1):41-6 [Balashova AA, Arisheva OS, Garmash IV et al. Cytokines and alcoholic liver disease. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2017;26(1):41-6 (in Russ.)].
12. Gonzalez-Reimers E, Sanchez-Porez MJ, Santolaria-Fernandez F, et al. Changes in cytokine levels during admission and mortality in acute alcoholic hepatitis. Alcohol 2012;46:433–40.
13. Patel OP, Noor MT, Kumar R, Thakur BS. Serum interleukin 8 and 12 levels predict severity and mortality in patients with alcoholic hepatitis. Indian J Gastroenterol 2015;34(3):209-15.
14. Журавлева А.С. Оценка роли цитокинов при остром алкогольном гепатите и изменение их спектра под влиянием пентоксифиллина. Автореферат .. кандидата мед. наук, 2013, 19.
15. Curtis BJ, Zahs A, Kovacs EJ. Epigenetic targets for reversing immune defects caused by alcohol exposure. Alcohol Res Curr Rev 2013;35(1):97–113.
16. Georgitsi MD, Vitoros V, Panou C, Tsangaris I. Individualized significance of the -251 A/T single nucleotide polymorphism of interleukin-8 in severe infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2016;35(4):563–70.
17. Ahn MH, Park BL, Lee SH, et al. A promoter SNP *rs4073T>A* in the common allele of the interleukin 8 gene is associated with the development of idiopathic pulmonary fibrosis via the ИЛ-8 protein enhancing mode. Respir Res 2011;12:73.
18. Borekci G, Karakas Celik S, Kandemir O. Investigation of IL-1 beta, IL-1 receptor antagonist and IL-8 gene polymorphisms in patients with chronic hepatitis B and C. Mikrobiyol Bul 2014;48 (2):271–82.
19. Marcos M, Pastor I, Gonzalez-Sarmiento R, Laso FJ. Common polymorphisms in interleukin genes (IL4, IL6, IL8 and IL12) are not associated with alcoholic liver disease or alcoholism in Spanish men. Cytokine 2009;45(3):158–61.
20. Dhanda AD, Lee RW, Collins PL, McCune CA. Molecular targets in the treatment of alcoholic hepatitis. World J Gastroenterol 2012;18(39):5504-13.
21. Wieser V, Adolph TE, Enrich B, et al. Reversal of murine alcoholic steatohepatitis by pepducin-based functional blockade of interleukin-8 receptors. Gut 2017,66(5):930-8.

## Interaction between rs4073 IL-8 gene polymorphism, serum IL-8 and development of alcoholic hepatitis

**O.S. Arisheva[1], A.S. Ivanov[1], I.V. Garmash[1], N.N. Terebilina[2], S.V. Pirozhkov[3], V.Yu. Baronets[2], D.I. Peregud[2], Zh.D. Kobalava[1]**

[1]Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, [2]National Scientific Research Centre on Addictions, V.P. Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology, Moscow, [3]Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

**Aim.** To study the interrelations between the *rs4073* polymorphism of the IL-8 gene, IL-8 serum levels and severity of alcoholic hepatitis (AH).

**Material and methods.** We enrolled 93 patients with AH (age 49.5±9.1 years, 77% males). The severity of AH was evaluated using the Maddray score discriminant function (MDF). Sixty six patients had mild AH (MDF 8.0±1.1), whereas 27 patients presented with severe AH (MDF 63.0±15.3). Twenty four alcohol abusers without liver disease formed the control group. Serum IL-8 levels were measured with ELISA. Real time PCR was used to determine the allelic variants of the *rs4073* IL-8 gene.

**Results.** Serum IL-8 levels in patients with severe AH were significantly higher than in patients with mild AH and control patients. Severe AH was associated with the threshold IL-8 level >71.8 pg/ml with 62.5% sensitivity and 77.8% specificity. Multivariate correlation analysis showed no association between IL-8 levels and any clinical, laboratory or instrumental parameters in the studied groups. IL-8 *rs4073* genotype TT and allele T were more frequent in patients with mild and severe AH compared to genotype AA and allele A, respectively. Moreover, heavy drinkers carrying genotype TT and allele T had significantly higher risk of AH compared to genotype AA and allele A carriers. Significant association was found between high serum IL-8 levels and carriage of the T allele and TT genotype among patients with severe AH.

**Conclusion.** Serum IL-8 concentration was increased in patients with severe AH and did not correlate with routine clinical or laboratory parameters. High IL-8 levels were associated with carriage of allele T and genotype TT of the *rs4073* IL-8 gene in patients with severe AH. Genotype TT and T allele were more prevalent in AH and increased the risk of its development.

**Key words.** *Alcoholic hepatitis, IL-8, rs473, IL-8 gene.*

**Conflict of interest:** none declared.

**Correspondence to:** O.S. Arisheva. Vavilova, 61, Moscow, 117292, Russia. olga.arisheva@yandex.ru.

**To cite:** Arisheva OS, Ivanov AS, Garmash IV, et al. Interaction between *rs4073* IL-8 gene polymorphism, serum IL-8 and development of alcoholic hepatitis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(4):35-39 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2022-4-35-39.

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

# Практические аспекты применения левилимаба, нового ингибитора рецептора интерлейкина-6, при ревматоидном артрите

П.И. Новиков[1], Е.И. Кузнецова[1], Н.Р. Носова[1], Т.П. Шевцова[1], М.А. Литвинова[1], В.Е. Логина[2], С.В. Моисеев[1,2]

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

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

**Для цитирования:** Новиков П.И., Кузнецова Е.И., Носова Н.Р. и др. Практические аспекты применения левилимаба, нового ингибитора рецептора интерлейкина-6, при ревматоидном артрите. Клин фармакол тер 2022;31(4):40-47 [Novikov P, Kuznetsova E, Nosova N, et al. Practical issues in the use of levilimab, a novel interleukin-6 receptor inhibitor, in patients with rheumatoid arthritis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(4):40-47 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2022-4-40-47.

Левилимаб – это моноклональное антитело, взаимодействующее с рецепторами интерлейкина-6 и обладающее выраженной противовоспалительной активностью. Эффективность и безопасность левилимаба в лечении ревматоидного артрита установлены в многоцентровых, двойных слепых, рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях AURORA и SOLAR. В статье на основании двух клинических наблюдений обсуждаются различные аспекты применения левилимаба у больных ревматоидным артритом.

**Ключевые слова.** *Левилимаб, блокатор рецепторов интерлейкина-6, ревматоидный артрит, лечение.*

**С.В. Моисеев.** Левилимаб (Илсира) – это новый оригинальный ингибитор рецептора интерлейкина (ИЛ-6), зарегистрированный в Российской Федерации под торговым наименованием Илсира для лечения ревматоидного артрита (РА) умеренной или высокой степени активности у взрослых при отсутствии адекватного ответа на терапию одним или несколькими базисными препаратами, в том числе для торможения прогрессирования рентгенологических изменений, и патогенетической терапии COVID-19 [1,2].

ИЛ-6 – один из ключевых медиаторов воспаления, который играет важную роль в патогенезе не только поражения суставов, но и внесуставных проявлений РА [3,4]. ИЛ-6 связывается со специфическими рецепторами, экспрессирующимися на мембранах различных клеток, и циркулирующими растворимыми рецепторами и вызывает воспалительный каскад за счет активации сигнальных систем, в частности янус-киназ [5]. Левилимаб представляет собой моноклональное антитело, которое взаимодействует с растворимыми и мембранными рецепторами ИЛ-6 и препятствует активации антигенпрезентирующих клеток, В- и Т-лимфоцитов, моноцитов и макрофагов, эндотелиальных клеток и фибробластов, избыточной продукции других провоспалительных цитокинов и острофазовых белков [6]. Выпускается в виде раствора для подкожного введения (в одном заранее заполненном шприце содержится 162 мг лекарственного вещества), который вводят один раз в неделю. В каких случаях у пациентов с РА целесообразно применение левилимаба?

**П.И. Новиков.** В соответствии с инструкцией, левилимаб следует назначать взрослым пациентам с РА умеренной или высокой степени активности, которые не ответили на лечение по крайней мере одним стандартным базисным противоворвоспалительным препаратом (БПВП). Это положение соответствует принципам лечения РА, изложенным как в отечественных, так и европейских рекомендациях [7,8]. Препаратом первой линии у пациентов с РА остается метотрексат, рекомендуемая доза которого составляет 20-25 мг/нед, а альтернативными – лефлуномид и сульфасалазин. При плохой переносимости метотрексата для приема внутрь целесообразно проводить подкожное введение препарата. Если монотерапия или комбинированная терапия стандартными БПВП не позволяет достичь ремиссии или низкой активности РА в течение 6 мес, показано

назначение генно-инженерного биологического препарата (ГИБП) или ингибитора янус-киназ. Доводом в пользу более раннего (например, при недостаточной эффективности первого стандартного БПВП) присоединения указанных препаратов является наличие неблагоприятных прогностических факторов, позволяющих предсказать прогрессирование заболевания, таких как сохранение высоких уровней острофазовых белков и счета опухших суставов, наличие ревматоидного фактора (РФ) и/или антител к цитруллинированному пептиду (АЦЦП), особенно в высоких титрах, наличие ранних эрозий [8]. Считается, что ГИБП различных групп и ингибиторы янус-киназ существенно не отличаются по эффективности в лечении РА, поэтому для терапии второй линии может быть использован любой из них, в том числе левилимаб, а не только ингибиторы фактора некроза опухоли-α, как рекомендовалось ранее.

**С.В. Моисеев.** Чем подтверждается эффективность левилимаба у пациентов с РА?

**Н.Р. Носова.** Эффективность и безопасность левилимаба у больных РА были установлены в клинических исследованиях 2 и 3 фазы AURORA и SOLAR, соответственно [9,10]. В международное, многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое клиническое исследование SOLAR были включены 154 пациента с активным РА, у которых была недостаточно эффективной монотерапия метотрексатом в дозе 15-25 мг/нед. Основными показателями эффективности в этом исследовании были доля пациентов, достигших ответа по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR20) через 12 недель, и доля пациентов с низкой активностью РА (DAS28-СРБ <3,2) через 24 недели. Кроме того, изучали различные дополнительные показатели эффективности, в том числе частоту ответа на лечение по критериям EULAR, изменения индексов активности РА, лабораторных показателей воспаления и рентгенологических признаков деструкции суставов. Во время 24-недельного двойного слепого периода исследования пациенты получали левилимаб в дозе 162 мг/нед (n=102) или плацебо (n=52) в сочетании с метотрексатом в прежней дозе.

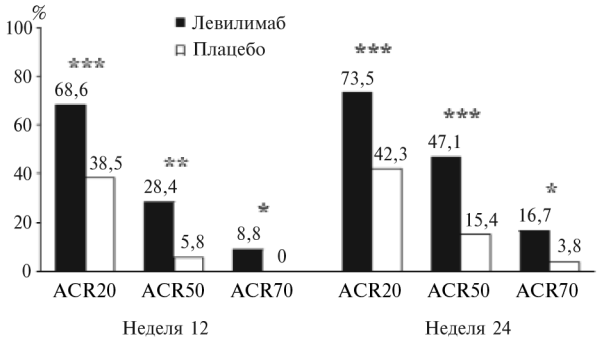


**Рис. 1. Частота ответа по критериям ACR в группах левилимаба и плацебо в исследовании SOLAR.** *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

По обоим первичным показателям эффективности левилимаб достоверно превосходил плацебо. Через 12 недель частота ответа по критериям ACR20 составила 68,6% и 38,5% в группах левилимаба и плацебо, соответственно (p=0,0003), а через 24 недели частота достижения низкой активности РА – 60,8% и 3,8% (p<0,0001). Эффективность левилимаба подтверждалась также результатами анализа более выраженного ответа по критериям ACR (ACR50 и ACR70) (рис. 1), динамики индексов активности РА, в частности DAS28-СРБ и CDAI, и лабораторных маркеров воспаления (СОЭ и концентрации С-реактивного белка). Кроме того, лечение левилимабом по сравнению с плацебо привело к уменьшению выраженности функциональной недостаточности (опросник HAQ-DI) и улучшению качества жизни (опросник EQ-5D-3L).

Прямые сравнительные исследования левилимаба и других ингибиторов рецептора ИЛ-6 у больных РА не проводились, однако частота ответа на лечение тоцилизумабом и сарилумабом в рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях BREVACTA и SARIL-RA-MOBILITY, проводившихся по похожим протоколам, была сходной с таковой в исследованиях AURORA и SOLAR (рис. 2) [11,12]. Частота ответа на лечение в клинических исследованиях в значительной степени зависит от особенностей выборок больных, которые могут существенно отличаться даже при сопоставимых критериях отбора. При сравнительном анализе ориентиром может служить частота ответа на лечение в группе плацебо, которая была сопоставимой в исследованиях левилимаба и тоцилизумаба, но выше в исследовании сарилумаба. Соответственно, в последнем исследовании можно было ожидать и более высокой частоты ответа на лечение активным препаратом, однако она была сходной с таковой в исследованиях двух других ингибиторов рецептора ИЛ-6. Конечно, эти данные не позволяют сделать окончательный вывод, но дают возможность предположить, что левилимаб по крайней мере не уступает по эффективности зарегистрированным ранее ингибиторам рецептора ИЛ-6.

**С.В. Моисеев.** Одним из трендов современной ревматологии является стремление ограничить применение глюкокортикостероидов (ГКС) для лечения РА и других иммуновоспалительных заболеваний путем назначения более низких стартовых доз, быстрого их снижения, сокращения длительности терапии, раннего применения стандартных и таргетных БПВП и ГИБП. В последних рекомендациях EULAR 2019 г. по лечению РА указано, что ГКС могут применяться в сочетании со стандартными БПВП, в том числе в случае замены препарата, для подавления активности заболевания, однако их следует как можно быстрее отменить, предпочтительно в течение первых 3 мес (не более 6 мес) [8]. В рекомендациях Американской коллегии ревматологов предложено избегать назначения ГКС даже на короткий срок, хотя эксперты допустили их применение для bridge-терапии (от англ. *bridge* – мост) при необходимости достижения быстрого симптоматического эффек-

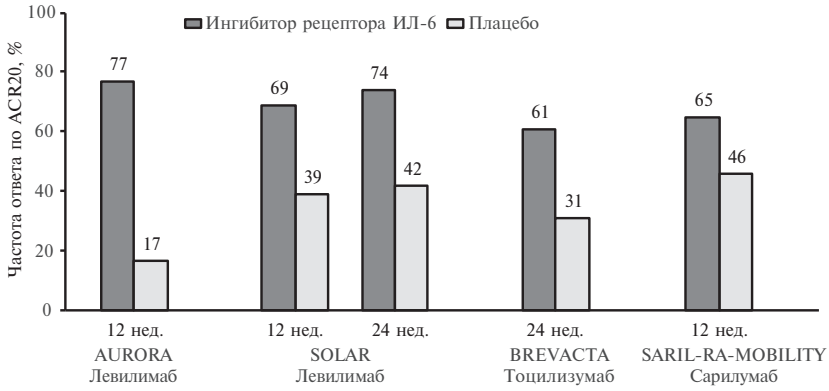


**Рис. 2. Частота ответа по критериям ACR в плацебо-контролируемых исследованиях левилимаба и других ингибиторов рецептора ИЛ-6**

та у пациентов с РА, начавших прием БПВП, действие которых проявляется не сразу [13].

Однако на практике далеко не все пациенты с РА прекращают прием ГКС. Например, в крупном американском исследовании (n=12749) 21-25% больных РА продолжали прием этих препаратов несмотря на то, что у них были достигнуты ремиссия или минимальная активность заболевания [14]. По данным систематизированного обзора литературы, в клинических исследованиях доля пациентов, продолжавших или возобновивших прием ГКС, через 1 год после начала лечения составила в среднем 22%, а через 2 года – 10% [15]. Последние показатели представляются заниженными, так как в обычной клинической практике доля пациентов с РА, длительно принимающих ГКС, достигала 40-50% [16]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что имеется несоответствие между рекомендациями профессиональных обществ и клинической практикой. Чем это объясняется?

**П.И. Новиков.** Данные о частоте прекращения приема ГКС у пациентов с РА в клинической практике вариабельны и зависят не только от истинной частоты стероидозависимости, но и других факторов, таких как год публикации, тип исследования (клиническое исследование, которое проводится по определенному протоколу, или анализ реальной практики лечения), доступность современных базисных препаратов в стране или регионе и др. Не вызывает сомнения, что ГКС обладают высокой противовоспалительной эффективностью и в большинстве случаев позволяют достичь быстрого уменьшения активности РА у пациентов, не отвечающих на лечение нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) или БПВП. Быстрое симптоматическое действие ГКС было показано еще 70 лет назад, когда P. Hench, ревматолог из клиники Мейо, впервые использовал кортизон для лечения пациентки с тяжелым РА. Несмотря на разработку различных БПВП и ГИБП, преднизолон и другие ГКС не утратили значения в лечении РА, хотя, как указано выше, сегодня их рекомендуют назначать на относительно короткий срок (не более 3-6 мес) и по возможности быстро отменять, когда проявится действие базисной терапии. Основным доводом в пользу ограничения применения ГКС являются многочисленные нежелательные эффекты, такие как остеопороз, катаракта, увеличение риска инфекционных и сердечно-сосудистых осложнений и др., которые наблюдаются при лечении даже очень низкими дозами ГКС.

Тем не менее, прекратить bridge-терапию ГКС удается не у всех пациентов с РА. J. Maassen и соавт. изучили частоту успешного (т.е. не сопровождавшегося ухудшением состояния) снижения дозы и отмены преднизолона у пациентов с РА, получавших стандартные БПВП, в исследованиях BeSt и IMPROVED [17]. В целом примерно у 40% пациентов, включенных в эти исследования, после отмены ГКС развился рецидив РА, хотя все они продолжали базисную терапию. Длительное применение ГКС у больных РА может быть и вынужденной мерой, например, в случае плохой переносимости стандартных БПВП и/или недоступности таргетных БПВП или ГИБП.

Одновременно продолжается дискуссия по поводу целесообразности длительного применения низких доз (<7,5 мг/сут в пересчете на преднизолон) ГКС у более широкого круга больных РА, т.е. при отсутствии стероидозависимости. В недавно опубликованном двойном слепом, плацебо-контролируемом, рандомизированном исследовании GLORIA оценивали эффективность 2-летней терапии преднизолоном в дозе 5 мг/сут у 451 пациента в возрасте старше 65 лет (в среднем 72 года) с длительным РА [18]. 79% больных, включенных в исследование, получали базисные препараты, в том числе ГИБП. По сравнению с плацебо лечение ГКС привело к снижению активности РА и замедлению прогрессирования структурных изменений суставов. При этом риск нежелательных явлений увеличился в 1,24 раза (p=0,02), но в основном за счет нетяжелых инфекций. По мнению авторов, присоединение ГКС в низкой дозе к патогенетической терапии у пожилых пациентов с длительным анамнезом РА характеризуется положительным балансом между пользой и вредом лечения.

Хотя результаты исследования GLORIA и других исследований указывают на допустимость длительного применения низких доз ГКС в дополнение к базисной

терапии у части больных РА, тем не менее, необходимо еще раз подчеркнуть, что эксперты профессиональных обществ рекомендуют рассматривать невозможность отмены ГКС как критерий неэффективности соответствующей фазы лечения и основание для его модификации. Одним из возможных вариантов является назначение ингибиторов рецептора ИЛ-6, которые обладают выраженной противовоспалительной активностью за счет блокады одного из ключевых медиаторов воспаления и, соответственно, позволяют преодолеть стероидозависимость у больных РА, что демонстрирует следующее наблюдение.

**В.Е. Логина.** Больная Г., 65 лет, пенсионерка. В 2019 г. появились боли в коленных суставах, по поводу чего наблюдалась у травматолога с диагнозом остеоартрита. Неоднократно получала курсами внутрь и внутрисуставно различные SYSADOA. В 2020 г. присоединились боли в плечевых суставах, отмечались рецидивирующие синовиты коленных суставов. Практически ежемесячно проводились пункции коленных суставов с введением бетаметазона с кратковременным эффектом. В январе 2021 г. после ОРЗ появились боли и припухание левого лучезапястного сустава с последующим вовлечением пястно-фаланговых и локтевых суставов, утренняя скованность в суставах кистей. При амбулаторном обследовании выявлено увеличение титра АЦЦП (166 Ме/мл), содержания С-реактивного белка (СРБ; 104 мг/л) и СОЭ (27 мм/ч). Ревматоидный фактор отрицательный. Консультирована ревматологом, который диагностировал ревматоидный артрит. Проведена пульс-терапия метипреднизолоном по 500 мг №3, начато лечение метотрексатом подкожно 10 мг/нед с последующим повышением дозы до 15, а затем 20 мг/нед, однако препарат был отменен после 5 инъекций из-за выраженной диспепсии. В течение 2 месяцев принимала лефлуномид 20 мг/сут, который также пришлось отменить из-за диареи. Проводилась комбинированная терапия гидроксихлорохином 400 мг/сут и сульфасалазином 3 г/сут, которая была недостаточно эффективной. С целью контроля активности болезни постоянно принимала преднизолон в дозе 20 мг/сут. Тем не менее, сохранялась высокая лабораторная активность системного воспаления, нарастала анемия, эпизодически обострение артрита и повышение температуры тела. Подвижность пациентки была резко ограничена (могла перемещаться только по комнате с посторонней помощью). При обследовании в клинике подтвержден диагноз ревматоидного артрита (серопозитивного полиартрита) высокой активности (DAS28 – 6,1) с системными проявлениями (лихорадка, анемия) и функциональной недостаточностью 2-3 степени.

Учитывая пожилой возраст, плохую переносимость стандартной иммуносупрессивной терапии, высокую активность болезни, наличие системных проявлений и стероидозависимости, начато лечение левилимабом в дозе 162 мг подкожно один раз в неделю. Состояние пациентки быстро улучшилось: разрешение артритов, нормализация температуры тела, улучшение общего самочувствия и увеличение подвижности (может самостоятельно ходить по палате с помощью костыля). В результате терапии левилимабом в течение 2 месяцев удалось полностью отказаться от ГКС и отменить сульфасалазин (прием гидроксихлорохина был продолжен). При этом отмечается сохранение низкой активности – ремиссии ревматоидного артрита (клинически и лабораторно). К настоящему моменту продолжительность приема левилимаба составляет более 9 месяцев, нежелательных эффектов препарата не отмечено**.**

**Н.Р. Носова.** Таким образом, применение левилимаба привело к быстрому улучшению состояния пожилой пациентки с активным РА, длительно принимавшей ГКС, и позволило снизить дозу преднизолона и в конечном итоге отменить этот препарат. Эффективность такого подхода косвенно подтверждается и результатами клинических исследований других ингибиторов рецептора ИЛ-6. В программе TOZURA, включавшей в себя 11 клинических исследований, которые проводились в 22 странах, была проанализирована частота ответа на лечение тоцилизумабом в зависимости от одновременного приема ГКС [19]. Среди 1804 больных активным РА 145 получали тоцилизумаб и ГКС, 208 – тоцилизумаб без ГКС, 730 – комбинированную терапию тоцилизумабом, стандартными БПВП и ГКС и 721 – комбинированную терапию тоцилизумабом, стандартными БПВП без ГКС. Медиана дозы ГКС составляла 5 мг/сут в пересчете на преднизолон (не более 10 мг/сут). Частота достижения клинической ремиссии РА (DAS-28<2,6) во всех подгруппах постепенно увеличивалась и в конце 24-недельного наблюдения достоверно не отличалась между подгруппами больных, получавших и не получавших ГКС. Результаты программы TOZURA не позволяют судить о возможной частоте прекращения приема ГКС у больных активным РА, получавших тоцилизумаб подкожно. Тем не менее, они показали, что продолжение приема ГКС после начала лечения ингибитором рецептора ИЛ-6 (± стандартными БПВП) не повлияло на эффективность терапии.

В двойном слепом, многоцентровом, рандомизированном, 24-недельном клиническом исследовании SEMIRA были сопоставлены результаты продолжения терапии преднизолоном в дозе 5 мг/сут или его отмены в течение 16 недель у 259 больных РА, получавших тоцилизумаб (± стандартные БПВП) [20]. В исследование включали пациентов, у которых была достигнута низкая активность РА при лечении тоцилизумабом и ГКС в дозе 5-15 мг, а доза преднизолона составляла 5 мг/сут в течение по крайней мере 4 недель. Доля пациентов, у которых лечение было эффективным (низкая активность через 24 недели, отсутствие обострений РА в течение указанного срока и признаков надпочечниковой недостаточности), в группе больных, продолжавших прием преднизолона была выше, чем в группе пациентов, постепенно прекративших прием ГКС (77% и 65%, соответственно). Преимущество продолжения терапии ГКС было показано и при анализе динамики счета DAS28-СОЭ в двух группах. Таким образом, это иссле-

дование продемонстрировало преимущество продолжения приема преднизолона в низкой дозе на фоне лечения тоцилизумабом. Однако полученные данные можно рассмотреть и под другим углом: у 2/3 больных, получавших ингибитор рецептора ИЛ-6, отмена ГКС не привела к повышению активности РА, развитию обострения заболевания или надпочечниковой недостаточности.

**Е.И. Кузнецова.** Невозможность снижения дозы преднизолона у больных РА, получающих адекватную базисную терапию, рассматривается как один из признаков РА, трудно поддающегося лечению. В соответствии с определением, недавно предложенным EULAR, этот вариант РА может быть установлен при наличии трех критериев [21]:

(1) Неэффективность по крайней мере двух ГИБП или таргетных синтетических БПВП с различным механизмом действия у пациентов, не ответивших на стандартные БПВП.

(2) Признаки активного/прогрессирующего заболевания (наличие по крайней мере одного из перечисленных ниже):

а. Умеренная или высокая активность (например, DAS28-СОЭ >3,2 или CDAI >10).

б. Лабораторные показатели и/или данные визуализирующих методов, указывающие на активность РА.

в. Невозможность снижения дозы глюкокортикостероидов менее 7,5 мг/сут в пересчете на преднизолон.

г. Быстрое прогрессирование рентгенологических изменений (± признаки активности), например, увеличение модифицированного счета Шарпа по крайней мере на 5 в год.

д. Хорошо контролируемый РА, но сохранение симптомов, вызывающих снижение качества жизни.

(3). По мнению ревматолога и/или пациента, лечение РА является проблематичным.

При наличии указанных критериев следует исключить возможность неправильного диагноза или наличия сопутствующих заболеваний, которые могут имитировать сохранение активности РА, таких как кристаллические артропатии, ревматическая полимиалгия, псориатический артрит, спондилоартрит, системная красная волчанка, системные васкулиты, реактивный артрит, паранеопластический синдром и др. Если наличие воспалительной активности вызывает сомнение, то для ее подтверждения или исключения может быть использован ультразвуковой метод. Причиной недостаточной эффективности базисной терапии может быть и низкая приверженность, частота которой у больных РА достигает 30-80% и может быть выше у пациентов с РА, трудно поддающимся лечению [21]. Важное значение в лечении таких пациентов (в дополнение к лекарственным средствам) могут иметь немедикаментозные методы (физические нагрузки, психотерапия и т.п.), которые помогают больным справиться с болью, утомляемостью и функциональными нарушениями.

**С.В. Моисеев.** Следует ли применять левилимаб в комбинации с метотрексатом или другими стандартными БПВП, или возможна монотерапия ингибитором рецептора ИЛ-6?

**П.И. Новиков.** В исследовании SOLAR левилимаб у всех больных РА применяли в сочетании с метотрексатом, а эффективность монотерапии этим препаратом не изучалась. В связи с этим на практике левилимаб также следует назначать в комбинации с метотрексатом или другими стандартными БПВП, что позволяет повысить эффективность лечения. Тем не менее, в рекомендациях EULAR отмечено, что в последние годы увеличилась доля больных, которые по тем или иным причинам получают монотерапию ГИБП, например, из-за плохой переносимости метотрексата или противопоказаний к его применению [8]. В таких случаях ингибиторы ИЛ-6 могут иметь преимущество перед другими ГИБП. Например, в двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании ACT-RAY у 556 больных активным РА несмотря на лечение метотрексатом сравнивали две стратегии дальнейшей терапии: присоединение тоцилизумаба к метотрексату или замена последнего на ингибитор рецептора ИЛ-6 [22]. Через 24 недели частота ремиссии РА на фоне комбинированной терапии тоцилизумабом и метотрексатом была несколько выше, чем при монотерапии тоцилизумабом, однако разница не достигла статистической значимости (40,4% и 34,8%, соответственно; p=0,19). При этом частота ответа по критериям ACR была одинаковой в двух группах (ACR20: 71,5% и 70,3%, соответственно).

Однако имеются данные, указывающие на более высокую эффективность комбинированной терапии тоцилизумабом и метотрексатом по сравнению с монотерапией тоцилизумабом. В Японии в клиническое исследование SURPRISE, были включены 223 больных РА средней или высокой активности несмотря на лечение метотрексатом [23]. Как и в исследовании ACT-RAY, всем им назначали тоцилизумаб, который применяли в комбинации с метотрексатом или в виде монотерапии. Частота ремиссии РА через 24 недели у больных, получавших комбинированную терапию тоцилизумабом и метотрексатом, была выше, чем у больных, которых переводили на монотерапию тоцилизумабом (70% и 55%, соответственно; p=0,02), хотя через 52 недели она была сопоставимой в двух группах (72% и 70%; p=0,86). Кроме того, в первой группе была выявлена тенденция к замедлению прогрессирования рентгенологических изменений. Таким образом, в этом исследовании присоединение тоцилизумаба к метотрексату привело к более быстрому подавлению активности РА и обеспечило более высокую эффективность лечения по сравнению с монотерапией тоцилизумабом.

Хотя монотерапия ингибиторами рецептора ИЛ-6 может быть эффективной у части больных РА, не ответивших на метотрексат, тем не менее, левилимаб целесообразно применять в комбинации с этим препаратом или другими стандартными БПВП. Монотерапия левилимабом возможна только при плохой переносимости последних или наличии противопоказаний к их применению.

**С.В. Моисеев.** Какова тактика лечения больных активным РА, которые ответили на терапию левилимабом в комбинации со стандартными БПВП? Возможны ли снижение доз или отмена ГИБП или БПВП?

**Е.И. Кузнецова.** Присоединение левилимаба к недостаточно эффективной терапии метотрексатом позволяет не только улучшить результаты лечения, но и снизить дозу последнего (обычно до 10 мг/нед), что может иметь важное значение в случае плохой переносимости препарата. Побочные эффекты нередко наблюдаются при применении метотрексата и могут препятствовать его назначению в рекомендуемой дозе 20-25 мг/нед. По данным систематизированного обзора 46 клинических исследований, общая частота нежелательных явлений при применении метотрексата составила в среднем 80,1% в рандомизированных клинических исследованиях и 23,1% в наблюдательных исследованиях [24]. Столь значительная разница частоты нежелательных эффектов объясняется тем, что в рандомизированных клинических исследованиях регистрируют все нежелательные события независимо от их предполагаемой связи с исследуемым препаратом. Более информативной является частота прекращения терапии из-за нежелательных явлений, которая, наоборот, была ниже в рандомизированных клинических исследованиях (6,7% и 15,5%, соответственно). Основными нежелательными эффектами были желудочно-кишечные нарушения, которые отмечались примерно в трети случаев. В недавно опубликованном британском когортном исследовании по крайней мере одно нежелательное явлений было зарегистрировано у 77,5% из 1069 больных ранним РА, которые впервые начали лечение метотрексатом. Чаще всего встречались желудочно-кишечные расстройства (42,0%), неврологические нарушения (28,6%), изменения со стороны кожи и слизистых оболочек (26,0%) и легких (20,9%), повышение активности печеночных аминотрансфераз (18,0%) и гематологические нарушения (5,6%) [25]. Основными побочными эффектами были тошнота (31,2%), утомляемость (29,4%) и головная боль (19,0%). Следует отметить, что большинство нежелательных явлений были несерьезными, а некоторые из них могли быть следствием одновременного приема других стандартных БПВП.

Важное значение для профилактики нежелательных эффектов метотрексата имеет прием фолиевой кислоты. По данным систематизированного обзора Cochrane, лечение фолиевой кислотой у больных РА, получающих метотрексат, сопровождалось снижением риска развития желудочно-кишечных расстройств (тошноты, рвоты или боли в животе) на 26% (p=0,008), повышения активности аминотрансфераз на 77% (p<0,00001) и отмены метотрексата по любой причине на 61% (p<0,00001), а также тенденцией к снижению риска стоматита на 28% [26]. Улучшить переносимость метотрексата позволяет подкожное его применение, характеризующееся также более высокой биодоступностью, что имеет важное значение при назначении рекомендуемых в настоящее время высоких доз метотрексата и их быстрого увеличения [27]. В прямом сравнительном исследовании было показано, что системная экспозиция метотрексата при приеме внутрь достигала плато при увеличении его дозы до ⩾15 мг/нед, в то время как при подкожном введении препарата она линейно увеличивалась при повышении дозы до 20 и 25 мг/нед [28]. Следующее наблюдение иллюстрирует возможность снижения дозы метотрексата после назначения левилимаба пациенту с РА.

**М.А. Литвинова.** Больной А., 56 лет, водитель. С сентября 2013 г. отмечает появление боли и отека в левом коленном суставе и субфебрилитета (связывал с травмой). Принимал НПВП без выраженного эффекта. В ноябре 2013 г. появились розовые пятна диаметром около 1 см на коже спины и груди с последующем образованием пузырей. В январе 2014 г. консультирован ревматологом по месту жительства, выявлены ревматоидный фактор и АЦЦП, в связи с чем обсуждался диагноз РА. Назначены мелоксикам 15 мг/сут и сульфасалазин 2 г/сут. При обследовании в кожно-венерическом диспансере диагностирована вульгарная пузырчатка. Проведена терапия преднизолоном в стартовой дозе 50 мг/сут, которая привела к полной эпителизации всех эрозий. В последующем беспокоили боли и скованность в суставах кистей, лучезапястных и коленных суставах. Продолжал прием метилпреднизолона 4 мг/сут и мелоксикама с незначительным эффектом. С 2016 г. наблюдается в клинике имени Е.М. Тареева. С этого времени присоединились боль и отечность голеностопных суставов. При обследовании концентрация СРБ составляла 16 мг/л, определялись ревматоидный фактор и АЦЦП. Подтвержден диагноз РА. К терапии добавлен метотрексат 15 мг/нед с постепенным увеличением дозы до 25 мг/нед. Доза метилпреднизолона была временно увеличена до 8 мг/сут. Эффективность терапии была умеренной, периодически отмечалось ухудшение состояния. С 2019 г. постоянная комбинированная терапия метотрексатом 25 мг/нед, гидроксихлорохином 400 мг/сут и метилпреднизолоном 2-6 мг/сут. С 2020 г. отмечено ухудшение переносимости метотрексата – диспепсия и повышение активности АСТ и АЛТ до 2-3 норм. В октябре 2021 г. при обследовании в клинике выявлена высокая активность РА: DAS28 – 6,58, СРБ – 33 мг/л, СОЭ – 36 мм/ч. Начато лечение левилимабом в дозе 162 мг/нед. Уже через 2 недели после начала лечения наблюдалось значительное уменьшение боли и скованности в суставах и улучшение лабораторных маркеров системного воспаления. В течение 2 месяцев доза метотрексата были снижена до 10 мг/нед, что привело к нормализации активности аминотрансфераз. В течение полугода удалось полностью отказаться от системных ГКС. Переносимость терапии левилимабом была хорошей. Припухлости и болезненности при пальпации в суставах нет. СОЭ – 9 мм/ч, СРБ – 0,6 мг/л, DAS28 – 2,2. Лечение продолжает в настоящее время, трудоспособность пациента сохранена.

**С.В. Моисеев.** В представленном наблюдении снижение дозы метотрексата диктовалось побочными эффектами препарата. Целесообразна ли модификация базисной терапии в случае хорошей переносимости стандартных БПВП?

**Т.П. Шевцова.** Снижение дозы и тем более отмена базисных препаратов могут привести к обострению РА и прогрессированию структурных изменений суставов, особенно при стойком повышении активности заболевания. Риск ухудшения состояния пациента может зависеть от разных факторов, в частности степени подавления активности РА и длительности достигнутой ремиссии. В рекомендациях EULAR указано, что "деэскалация" базисной терапии нецелесообразна при наличии низкой активности, а не ремиссии РА, учитывая более высокий риск обострений заболевания [8]. Желательная длительность ремиссии (например, 3, 6 или 12 мес), позволяющая обсуждать возможность снижения доз или отмены базисных препаратов, остается неясной. В некоторых исследованиях рекомендуемый срок составлял 6 мес, однако этот вопрос нуждается в дополнительном изучении.

По мнению экспертов EULAR, у пациентов со стойкой ремиссией РА в первую очередь необходимо стремиться к отмене ГКС, после чего могут обсуждаться снижение дозы и/или увеличение интервала дозирования ГИБП (например, введение левилимаба не каждую неделю, а каждые две недели) или ингибиторов янускиназ [8]. Эта рекомендация в первую очередь отражает более высокую стоимость последних по сравнению со стандартными БПВП. В ряде исследований изучался и альтернативный подход – продолжение лечения ГИБП и постепенная отмена стандартных БПВП. В исследование COMP-ACT были включены 296 больных РА, у которых была достигнута низкая активность заболевания (DAS28-СОЭ ⩽3,2) при лечении метотрексатом и тоцилизумабом [29]. Больных рандомизировали на две группы и в течение 28 недель продолжали комбинированную терапию двумя препаратами или монотерапию тоцилизумабом. Среднее изменение счета DAS28-СОЭ, которое было первичным показателем эффективности, достоверно не отличалось между группами. Доля больных, у которых в конце исследования, определялась низкая активность или ремиссия РА, также была сопоставимой (низкая активность: 62,6% и 68,0% при монотерапии и комбинированной терапии, соответственно; ремиссия: 48,3% и 55,1%). Результаты данного исследования продемонстрировали безопасность отмены метотрексата после достижения низкой активности РА у пациентов, продолжающих лечение ингибитором рецептора ИЛ-6. Возможность успешной отмены стандартных БПВП подтверждается и результатами когортных исследований. Например, в регистре CORRONA около трети из 444 пациентов РА снизили дозу или отменили метотрексат после назначения тоцилизумаба [30].

Приведенные данные свидетельствуют о том, что попытки снижения доз или даже отмены базисных препаратов оправданны у больных РА, достигших стойкой ремиссии заболевания на фоне комбинированной терапии. При сохранении остаточной активности РА необходимо быть осторожным, учитывая более высокий риск обострения заболевания. Вопрос о том, с какого препарата следует начинать "деэскалацию" базисной терапии – метотрексата или другого стандартного БПВП или ГИБП, необходимо решать индивидуально, в том числе с учетом эффективности и переносимости предыдущей терапии стандартными БПВП, предпочтений пациента, доступности ГИБП и т.д.

**С.В. Моисеев.** Левилимаб – оригинальный отечественный ингибитор рецептора ИЛ-6, разработка которого имеет очень важное значение для ревматологии. Эффективность и безопасность левилимаба подтверждены в рандомизированных контролируемых исследованиях у больных РА умеренной или высокой активности, сохраняющейся несмотря на лечение другими базисными препаратами.

**Конфликт интересов:** нет.


1. Новиков П.И., Щеголева Е.М., Моисеев С.В. Эффективность и безопасность левилимаба, блокирующего рецепторы интерлейкина-6, в лечении ревматоидного артрита. Клин фармакол тер 2021;30(4):36-43 [Novikov P, Shchegoleva E, Moiseev S. Efficacy and safety of levilimab, a monoclonal antibody to interleukin-6 receptors, in patients with rheumatoid arthritis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(4):36-43 (In Russ.)].
2. Новиков П.И., Бровко М.Ю., Шоломова В.И. и др. Левилимаб в лечении COVID-19. Клин фармакол тер 2021;30(3):67-75 [Novikov P, Brovko M, Sholomova V, et al. Levilimab, a monoclonal antibody to IL-6 receptors, in COVID-19. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021; 30(3):67-75 (In Russ.)].
3. Srirangan S, Choy CH. The role of interleukin 6 in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. Ther Adv Musculoskel Dis 2010;2(5):247–56.
4. Dayer JM, Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor. Rheumatology (Oxford) 2010;49:15–24.
5. Heinrich PC, Behrmann I, Haan S, et al. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. Biochem J 2003;374:1–20.
6. Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Усачева Ю.В. и др. Разработки отечественных оригинальных генно-инженерных биологических препаратов для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология 2017;55(2):201-10 [Nasonov EL, Mazurov VI, Usacheva YuV, et al. Developments of Russian original biological agents for the treatment of immunoinflammatory rheumatic diseases. Nauchcno-Practicheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice 2017;55(2):201-10 (In Russ.)].
7. Ассоциация ревматологов России. Ревматоидный артрит. Клинические рекомендации, 2021.
8. Smolen JS, Landewe RBM, Bijlsma JWJ et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. Ann Rheum Dis 2020;79;685-99.
9. Мазуров В.И., Зоткин Е.Г., Гайдукова И.З. и др. Эффективность и безопасность применения левилимаба в комбинации с метотрексатом у пациентов с ревматоидным артритом: результаты II фазы исследования AURORA. Научно-практическая ревматология 2021;59(2):141–51 [Mazurov VI, Zotkin EG, Gaydukova IZ, et al. Efficacy and safety of levilimab in combination with methotrexate in subjects with rheumatoid arthritis: Results of phase II AURORA study. Nauchcno-Practicheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice 2021;59(2):141–51 (In Russ.)].
10. Мазуров В.И., Королев М.А., Пристром А.М. и др. Эффективность и безопасность левилимаба в сочетании с метотрексатом при лечении пациентов с активным ревматоидным артритом, устойчивым к монотерапии метотрексатом (двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы, SOLAR). Современная ревматология 2021;15(4):13–23 [Mazurov VI, Korolev MA, Prystrom AM, et al. Effectiveness and safety of levilimab in combination with methotrexate in treatment of patients with active rheumatoid arthritis resistant to methotrexate monotherapy (double-blinded randomized placebo controlled phase III clinical study SOLAR). Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal. 2021;15(4):13–23 (In Russ.)].
11. Huizinga TW, Fleischmann RM, Jasson M, et al. Sarilumab, a fully human monoclonal antibody against IL-6Rα in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: efficacy and safety results from the randomised SARIL-RA-MOBILITY Part A trial. Ann Rheum Dis 2014;73(9):1626-34.
12. Kivitz A, Olech E, Borofsky M, et a. Subcutaneous tocilizumab versus placebo in combination with disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2014;66(11):1653-61.
13. Fraenkel L, Bathon J, England B et al. 2021 American College of Rheumatology

Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheumatol 2021;73: 1108-23.
14. Caplan L, Wolfe F, Russell AS, Michaud K. Corticosteroid use in rheumatoid arthritis: prevalence, predictors, correlates, and outcomes. J Rheumatol 2007; 34(4):696-705.
15. van Ouwerkerk L, Palmowski A, Nevins IS, et al. Systematic literature review of observational cohorts and clinical trials into the success rate of glucocorticoid discontinuation after their use as bridging therapy in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2022;81(7):937-43.
16. Hua C, Buttgereit F, Combe B. Glucocorticoids in rheumatoid arthritis: current status and future studies. RMD Open 2020;6(1):e000536.
17. Maasssen JM, Sobrin R, Bergstra SA, et al. Glucocorticoid discontinuation in patients with early rheumatoid and undifferentiated arthritis: a post-hoc analysis of the BeSt and IMPROVED studies. Ann Rheum Dis 2021;80(9):1124-9.
18. Boers M, Hartman L, Opris-Belinski D, et al.Low dose, add-on prednisolone in patients with rheumatoid arthritis aged 65+: the pragmatic randomised, double-blind placebo-controlled GLORIA trial. Ann Rheum Dis 2022;81:925-36.
19. Choy E, Caporali R, Xavier R, et al. Effects of concomitant glucocorticoids in TOZURA, a common-framework study programme of subcutaneous tocilizumab in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2019;58(6):1056-64.
20. Burmester GR, Buitgereit F, Bernasconi C, et al. Continuing versus tapering glucocorticoids after achievement of low disease activity or remission in rheumatoid arthritis (SEMIRA): a double-blind, multicentre, randomised controlled trial. Lancet 2020;396:267-76.
21. Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PMJ, et al. EULAR points to consider for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2022; 81(1):20-33.
22. Dougados M, Kissel K, Sheeran T, et al. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). Ann Rheum Dis 2013;72(1):43-50.
23. Kaneko Y, Atsumi T, Tanaka Y, et al. Comparison of adding tocilizumab to methotrexate with switching to tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrexate: 52-week results from a prospective, randomised, controlled study (SURPRISE study). Ann Rheum Dis 2016;75(11): 1917-23.
24. Sherbini AA, Sharma SD, Gwinnutt JM, et al. Prevalence and predictors of adverse events with methotrexate mono- and combination-therapy for rheumatoid arthritis: a systematic review. Rheumatology (Oxford) 2021;60(9):4001-17.
25. Sherbini AA, Gwinnutt JM, Hyrich KL; RAMS Co-Investigators, Verstappen SMM. Rates and predictors of methotrexate-related adverse events in patients with early rheumatoid arthritis: results from a nationwide UK study. Rheumatology (Oxford) 2022;61(10):3930-8.
26. Shea B, Swinden MV, Tanjong Ghogomu E, et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2013;2013(5):CD000951.
27. Насонов Е.Л. Перспективы фармакотерапии ревматоидного артрита: новые возможности и рекомендации. Терапевтический архив 2016;12:4-10 [Nasonov EL. Prospects for rheumatoid arthritis pharmacotherapy: New opportunities and recommendations. Terapevticheskii Arkhiv 2016;12:4-10 (In Russ.)].
28. Schiff MH, Jaffe JS, Freundlich B. Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses ⩾15 mg may be overcome with subcutaneous administration. Ann Rheum Dis 2014;73(8):1549-51.
29. Kremer JM, Rigby W, Singer NG, et al. Sustained response following discontinuation of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis treated with subcutaneous tocilizumab: results from a randomized, controlled trial. Arthritis Rheumatol 2018;70(8):1200-8.
30. Pappas DA, Blachley T, Zlotnick S, et al. Methotrexate discontinuation and dose decreases after therapy with tocilizumab: results from the Corrona Rheumatoid Arthritis Registry. Rheumatol Ther 2020;7(2):357-69.

## Practical issues in the use of levilimab, a novel interleukin-6 receptor inhibitor, in patients with rheumatoid arthritis

**P. Novikov[1], E. Kuznetsova[1], N. Nosova[1], T. Shevcova[1], M. Litvinova[1], V. Logina[2], S. Moiseev[1,2]**

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

Levilimab is a monoclonal antibody targeting interleukin-6 receptors and having a potent anti-inflammatory activity. Efficacy and safety of levilimab for treatment of rheumatoid arthritis were established in multicenter, double blind, placebo-controlled clinical trials AURORA and SOLAR. The authors present two patients with rheumatoid arthritis who were treated successfully with levilimab and discuss various issues of its use in clinical practice.

**Key words.** *Levilimab, IL-6 receptor inhibitor, rheumatoid arthritis, treatment.*

**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, Kuznetsova E, Nosova N, et al. Practical issues in the use of levilimab, a novel interleukin-6 receptor inhibitor, in patients with rheumatoid arthritis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(4):40-47 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2022-4-40-47.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

# Купирование воспаления ингибитором рецептора интерлейкина-1 анакинрой при рефрактерной хронической тофусной подагре

И.Н. Щендригин[1], С.И. Писков[2]

[1]ФГБОУ ВО "Ставропольский государственный медицинский университет", [2]ФГАОУ ВО "Северо-Кавказский федеральный университет", Ставрополь

**Для корреспонденции:** И.Н. Щендригин. 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310. rhstav@yandex.ru

**Для цитирования:** Щендригин И.Н., Писков С.И. Купирование воспаления ингибитором рецептора интерлейкина-1 анакинрой при рефрактерной хронической тофусной подагре. Клин фармакол тер 2022;31(4): 48-50 [Schendrigin IN, Piskov SI. Anti-inflammatory effect of anakinra, an interleukin-1 receptor inhibitor, in patients with refractory tophaceous gout. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(4):48-50 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2022-4-48-50.

Для лечения подагрического артрита используют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), колхицин и глюкокортикостероиды. У части пациентов их применение невозможно из-за противопоказаний, или эффективность терапии оказывается недостаточной. Ключевую роль в развитии острого подагрического артрита играет интерлейкин (ИЛ)-1. В последние годы разработаны несколько лекарственных препаратов, блокирующих действие этого цитокина, одним из которых является анакинра – рекомбинантный антагонист рецептора ИЛ-1. В статье представлен опыт применения анакинры для купирования приступа у 2 пациентов с тофусной подагрой, которые не отвечали на лечение стандартными препаратами.

**Ключевые слова.** *Анакинра, ингибитор интерлейкина-1, подагра, тофусы.*

Подагра является распространенной формой аутовоспалительного артрита, вызванного отложением кристаллов моноурата натрия в мягких тканях синовиальных суставов [1-4]. Острые приступы подагры характеризуются классическими признаками воспаления (боль, эритема, отек, локальное повышение температуры, нарушение функции), которые могут приводить к ограничению трудоспособности и снижению качества жизни пациентов [3]. Быстрое купирование воспаления и проявлений артрита представляет собой основную цель лечения острого приступа подагры.

В качестве препаратов первой линии для купирования острого подагрического приступа рекомендуется применение колхицина, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) или глюкокортикостероидов (ГКС). Однако подагра часто сочетается с другими заболеваниями, которые могут ограничивать или препятствовать назначению стандартных лекарственных средств. Более того, некоторые пациенты плохо их переносят или не в полной мере отвечают на лечение. В таких случаях, особенно при наличии частых рецидивов, в рекомендациях EULAR 2016 г. и Американской коллегии ревматологов (ACR) 2020 г. по лечению подагры предлагается рассмотреть возможность назначения ингибитора ИЛ-1 [5,6].

Провоспалительный цитокин ИЛ-1 играет важную роль в развитии подагрического воспаления. Кристаллы моноурата натрия активируют белок NLRP3, который участвует в образовании инфламмасом в нейтрофилах и макрофагах. В состав инфламмасомы входит прокаспаза-1, превращающуюся в активную каспазу-1 – протеазу, которая вызывает активацию и секрецию ИЛ-1β [1,7]

Единственным ингибитором ИЛ-1, зарегистрированным в Российской Федерации для лечения подагры, является канакинумаб, эффективность и безопасность которого у пациентов с этим заболеванием хорошо изучены [8,9]. Однако высокая стоимость препарата и отсутствие программ льготного лекарственного обеспечения для пациентов с подагрой без инвалидности затрудняют применение канакинумаба в реальной клинической практике. Альтернативой канакинумабу может быть антагонист рецептора ИЛ-1 анакинра. В конце 2021 г. этот препарат был зарегистрирован в Российской Федерации

под торговым наименованием Кинерет при ревматоидном артрите, болезни Стилла у взрослых и детей, COVID 19, семейной средиземноморской лихорадке и криопирин-ассоциированном периодическом синдроме. Эффективность и безопасность применения анакинры при остром подагрическом артрите подтверждаются клиническими наблюдениями и результатами нескольких ретроспективных исследований и небольшого открытого проспективного исследования [7]. Было показано, что анакинра может применяться для купирования обострений подагры у пациентов, не ответивших на стандартные лекарственные средства, в том числе на фоне активной инфекции, лечения гемодиализом, после трансплантации почки, а также у больных с хронической болезнью почек, тофусами и полиартикулярной формой подагры [10-12]

В Российской Федерации данные о применении анакинры в обычной клинической практике ограничены [7]. Ниже приведены два клинических случая успешного купирования острого подагрического приступа у пациентов с полиартикулярной тофусной подагрой.

*Пациент Г., 67 лет,* в течение 13 лет страдает подагрой, которая дебютировала с отека правых коленного и голеностопного суставов и бурсита левого локтевого сустава. Восемь лет назад появились тофусы. Непостоянно принимал аллопуринол в дозе 100 мг/сут, при обострениях подагры – НПВП. Предпринимались попытки лечения колхицином, однако препарат пришлось отменить из-за диареи. Сопутствующие заболевания – артериальная гипертония, ожирение (индекс массы тела – 30,1 кг/м$^2$), двусторонний гонартроз 4-й стадии. Курит на протяжении 30 лет.

Госпитализирован в июле 2022 г. в связи с развитием подагрического полиартрита. В течение месяца до госпитализации принимал различные НПВП, однако сохранялись выраженные боли в локтевых и лучезапястных суставах, боли и припухание суставов кистей, боли и ограничение движений в коленных и голеностопных суставах (интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале составляла 70 мм). При осмотре определялись множественные тофусы. При рентгенографии выявлены признаки остеопороза и деформирующего остеоартроза суставов с деструкцией суставных поверхностей первых плюснефаланговых суставов. Содержание С-реактивного белка (СРБ) в крови при поступлении – 51 мг/л, мочевой кислоты – 485 мкмоль/л, СОЭ – 35 мм/ч.

Диагностировано обострение хронической тофусной подагры (III рентгенологическая стадия). Учитывая наличие стойкой артериальной гипертонии и выраженного болевого синдрома несмотря на лечение НПВП, непереносимость колхицина, пациенту по решению врачебной комиссии была назначена анакинра в дозе 100 мг/сут в виде подкожных инъекций. Боль в суставах уменьшилась уже после первого введения препарата. После трех инъекций отмечено значительно снижение интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале

**Рис. 1. Тофусы в области кистей у пациента В., 62 лет**

до 30 мм и содержания СРБ (до 12 мг/л) и нормализация СОЭ (17 мм/ч).

*Пациент В., 62 лет,* в течение 30 лет страдает хронической тофусной подагрой, осложнившейся уратной нефропатией (небольшая протеинурия, снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации до 68 мл/мин/1,73 м$^2$). Сопутствующие заболевания – ожирение (индекс массы тела 34,7 кг/м$^2$) и дислипидемия. Отягощенный семейный анамнез: хроническая тофусная подагра у отца и сына пациента. У сына заболевание, резистентное к стандартной терапии, началось в возрасте 25 лет. Эти данные указывают на возможную генетическую предрасположенность к тяжелому течению подагры в данной семье

В течение 5 лет нерегулярно обращался к ревматологу. В межприступный период принимал аллопуринол в дозе 100 мг/сут. В течение двух недель усилились боли в суставах, в связи с чем самостоятельно вводил триамцинолон в левый плечевой сустав. При поступлении жалобы на интенсивные боли и припухание второго плюснефалангового сустава левой стопы. При осмотре вскрывшийся инфицированный тофус левой кисти. СОЭ – 15 мм/ч, СРБ – 5,4 мг/л. На рентгенограмме стоп определялись множественные краевые костные эрозии в костях предплюсны по типу “пробойника”, на рентгенограмме кистей – тофусы в мягких тканях, множественные эрозии в пястно-фаланговых суставах, значительное утолщение параартикулярных мягких тканей. С целью купирования обострения подагры в течение 5 дней подкожно вводилась анакинра в дозе 100 мг/сут, что привело к быстрому улучшению состояния пациента. При выписке СОЭ – 3 мм/ч, СРБ – 4,8 г/мл.

Эффективность и хорошая переносимость анакинры в лечении обострений подагры были недавно продемонстрированы в многоцентровом, двойном слепом, рандомизированном исследовании anaGO, в которое были включены 165 больных с обострением подагры (медиана возраста 55 лет, 87% мужчин, средняя длительность заболевания 8,7 лет, среднее число обостре-

ний в течение предыдущего года 4,5) [13]. Критерием отбора в исследование была невозможность применения НПВП и колхицина для купирования приступа из-за неэффективности, плохой переносимости или противопоказаний к назначению. Пациенты были рандомизированы на две группы в соотношении 2:1 и получали анакинру (100 или 200 мг подкожно в течение 5 дней; n=110) или триамцинолон (40 мг однократно внутримышечно; n=55). В целом анакинру применяли для купирования 214 приступов подагры, а триамцинолон – 87. Основным показателем эффективности было уменьшение интенсивности боли в наиболее пораженном суставе (по визуальной аналоговой шкале от 0 до 100) в течение 24-72 ч после начала лечения.

Оба препарата вызывали быстрое и клинически значимое уменьшение интенсивного болевого синдрома. При лечении первого приступа интенсивность боли уменьшилась в среднем на 41,2 при применении анакинры и на 39,4 в группе триамцинолона (p=0,688). Таким образом, по первичному показателю эффективности анакинра не уступала ГКС. Медиана времени до начала действия анакинры и триамцинолона при первом приступе составила 17,8 и 22,3 ч, соответственно, а медиана времени до купирования боли – 120,5 и 167,5 ч (различия между группами не достигли статистической значимости). Анакинра имела преимущество перед триамцинолоном по нескольким вторичным показателям эффективности, включая общее мнение пациента и врача об ответе на лечение, динамику боли при пальпации, припухания суставов и эритемы кожи. Эффективность двух доз ингибитора рецептора ИЛ-1 (100 и 200 мг/сут подкожно в течение 5 дней) была сходной, что обосновывает применение препарата для купирования приступа подагры в более низкой дозе 100 мг.

Мы также наблюдали очень быстрое уменьшение боли и синовита после начала лечения анакинрой у обоих пациентов с обострением тофусной подагры. Побочных эффектов отмечено не было.

Необходимо проведение рандомизированных клинических исследований 3 фазы для подтверждения эффективности анакинры в лечении обострений подагры, особенно у пациентов с сопутствующими заболеваниями, в частности инфекциями или недавно перенесенными хирургическими вмешательствами. Представляет интерес изучение возможности ежедневного применения анакинры для профилактики приступов подагрического артрита при наличии противопоказаний к стандартным методам лечения.

**Конфликт интересов:** нет.

1. Dehlin M, Jacobsson L, Roddy E. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. Nat Rev Rheumatol 2020;16(7):380-90.
2. Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. Lancet 2016;388:2039-52.
3. Choi HK, Mount DB, Reginato AM. Pathogenesis of gout. Ann Intern Med 2005;143(7):499-516.
4. Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Распространенность ревматических заболеваний в России. Альманах клинической медицины 2018;46(1):32-9 [Galushko EA, Nasonov EL. Epidemiology of rheumatic diseases in Russia. Almanakh klinicheskoy mediciny 2018;46(1):32-9 (In Russ.)].
5. Fitzgerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, et al. 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of gout. Arthritis Care Res (Hoboken) 2020; 72(6):744-60.
6. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. Ann Rheum Dis 2017;76(1):29-42.
7. Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека: фокус на анакинре (рецепторном антагонисте ИЛ-1). Научно-практическая ревматология. 2022;60(3):280–98 [Nasonov EL, Samsonov MYu. The role of interleukin 1 in the development of human diseases: focus on Anakinra (IL-1 receptor antagonist). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice 2022;60(3):280–98 (In Russ.)].
8. Елисеев М.С., Насонов Е.Л. Применение канакинумаба при подагре. Научно-практическая ревматология 2018;56:41-8 [Eliseev MS, Nasonov EL. Therapy with canakinumab for gout. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice 2018;56:41-8 (In Russ.)].
9. Моисеев С.В., Новиков П.И., Рамеев В.В. Канакинумаб в лечении подагрического артрита. Клин фармакол тер 2019;28(3):85-92 [Moiseev SV, Novikov PI, Rameev VV. Canakinumab for the treatment of recurrent gouty arthritis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2019;28(3):85-92 (In Russ.)].
10. So A, Desmedt T, Revaz S, Tschopp J. A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout. Arthritis Res Ther 2007;9:R28.
11. Chen K, Fields T, Mancuso C, et al. Anakinra's efficacy is variable in refractory gout: report of ten cases. Semin Arthritis Rheum 2010;40:210–4.
12. Gratton S, Scalapino K, Fye K. Case of anakinra as a steroid-sparing agent for gout inflammation. Arthritis Rheum 2009;61:1268–70.
13. Saag KG, Khanna PP, Keenan RT, et al. A randomized, phase II study evaluating the efficacy and safety of anakinra in the treatment of gout flares. Arthritis Rheumatol 2021;73(8):1533-42.

## Anti-inflammatory effect of anakinra, an interleukin-1 receptor inhibitor, in patients with refractory tophaceous gout

**I.N. Schendrigin[1], S.I. Piskov[2]**

[1]Stavropol State Medical University, [2]North Caucasian Federal University, Stavropol, Russia

The first line treatments for acute gouty arthritis are nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), corticosteroids, and colchicine. However, these agents are ineffective or contraindicated in a proportion of patients. Interleukin (IL)-1 is a key mediator in the pathogenesis of acute gouty arthritis. Recently, three IL-1-targeted agents have been developed, including anakinra, the IL-1 receptor antagonist. The authors present two patients with a flare of refractory tophaceous gout who were treated with anakinra.

**Key words.** *Anakinra, IL-1 receptor inhibitor, gout, tophus.*

**Conflict of interest:** none declared.

**Correspondence to:** I.N. Schendrigin. Mira str., 310, Stavropol 355017, Russia. rhstav@yandex.ru.

**To cite:** Schendrigin IN, Piskov SI. Anti-inflammatory effect of anakinra, an interleukin-1 receptor inhibitor, in patients with refractory tophaceous gout. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(4):48-50 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2022-4-48-50.

ЛЕКЦИЯ

# Ревматологические синдромы, вызываемые лекарствами

Н.В. Бунчук

**Для корреспонденции:**
Н.В. Бунчук.
nbunchuk.yahoo.com.

**Для цитирования:**
Бунчук Н.В. Ревматологические синдромы, вызываемые лекарствами. Клин фармакол тер 2022;31(4):51-60 [Bunchuk NV. Drug-induced rheumatological syndromes. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022; 31(4):51-60 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2022-4-51-60.

В статье рассматриваются реакции на различные лекарственные средства, напоминающие те или иные идиопатические ревматические заболевания и синдромы или не отличимые от них, в том числе лекарственная красная волчанка, гиперурикемия и подагра, остеопатия, поражение скелетных мышц (статины) и сухожилий (фторхинолоновые антибиотики), а также аутоиммунные и воспалительные синдромы, вызываемые ингибиторами иммунологических контрольных точек. Анализируются механизмы побочного действия отдельных лекарственных средств, приводятся рекомендации в отношении рациональной терапии осложнений.

**Ключевые слова.** *Нежелательные лекарственные реакции, аутоиммунные нарушения, индуцированные лекарственной терапией, лекарственная волчанка, вторичная подагра, статиновая миопатия, фторхинолоновый тендинит.*

Некоторые лекарственные реакции, напоминающие те или иные идиопатические ревматические заболевания и синдромы или не отличимые от них, известны давно, например, лекарственная красная волчанка и лекарственная подагра. С появлением новых препаратов возникает вероятность развития ранее неизвестных осложнений. Относительно недавно стали известны иммуноопосредуемые нарушения в виде различных ревматических заболеваний (ревматоидный артрит и др.), возникавших во время применения новых противоопухолевых препаратов – ингибиторов иммунологических контрольных точек (checkpoint inhibitors) [1]. С позиции клинического фармаколога обсуждаемые реакции, вряд ли, имеют существенное значение, так как они возникают преимущественно редко или очень редко. Для ревматолога же знание этих осложнений полезно и позволяет в ряде случаев существенно помочь больному, например избавить его от рецидивирующей подагры, индуцированной мочегонными препаратами. К ревматологу, скорее всего, будут обращаться и пациенты с метаболическими остеопатиями, развивающимися во время длительного лечения бисфосфонатами, статиновыми миопатиями и фторхинолоновыми тендинопатиями.

## Лекарственная волчанка

В 90-х годах я заподозрил лекарственную красную волчанку у пожилой женщины-врача. Триада симптомов в виде плеврита, лейкопении и высокого титра антинуклеарных антител в сыворотке была предположительно связана с длительным приемом ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла, который с эффектом применялся по поводу артериальной гипертонии. Пациентка не последовала моему совету отменить периндоприл, так как другие антигипертензивные препараты были неэффективными, и предпочла начать прием преднизолона в дозе 15 мг/сут. Плеврит и лейкопения быстро исчезли, но при попытках отмены преднизолона эти симптомы возобновлялись, а повышенный уровень антинуклеарных антител сохранялся. Примерно через 1 год развилась тяжелая пневмония с летальным исходом.

Количество лекарственных препаратов разных фармакологических групп, вызывающих лекарственную красную волчанку (ЛКВ), со временем увеличивается и сегодня насчитывает несколько десятков. Изменяется и “удельный вес” отдельных препаратов в структуре причин ЛКВ. В настоящее время практически не применяются “клас-

сические" индукторы ЛКВ, такие как гидралазин, прокаинамид (новокаинамид), сульфаниламиды или β-адреноблокаторы практолол и ацетобутолол, а на первый план вышли ингибиторы протонной помпы и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), особенно ингибиторы фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) [2].

Общепринятого определения ЛКВ нет. В диагностике существенное значение придается следующим обстоятельствам [3,4].

1. Возникновение клинических симптомов, характерных для хронической кожной (дискоидной), подострой кожной или идиопатической системной красной волчанки (СКВ), сопровождающихся повышением титра антинуклеарных антител (АНА) в сыворотке во время применения лекарственного препарата и исчезновением этих нарушений после его отмены. Бессимптомное повышение уровня АНА в качестве критерия ЛКВ не рассматривается, хотя может задолго предшествовать развитию клинических проявлений.

2. Развитие ЛКВ не сразу после начала лекарственной терапии, а обычно не ранее, чем через один месяц (нередко через 1 год и более). Системные лекарственные реакции, возникающие вскоре после начала терапии (например, нестероидными противовоспалительными препаратами, антибиотиками, эстрогенами), чаще указывают на обострение уже существующей СКВ. Примечательно, что препараты, вызывающие ЛКВ, к обострению СКВ, как правило, не приводят.

Лекарственные препараты, которые могут вызывать ЛКВ, подразделяют на группы с высоким, умеренным, низким и очень низким риском возникновения этого осложнения. Высокий риск развития ЛКВ, для которой характерны системные проявления, свойственен новокаинамиду (29%) [5] и гидралазину (6,7%) [6], умеренный – хинидину (<1%), изониазиду и сульфасалазину, низкий – хлорпромазину, метилдопе, каптоприлу, миноциклину, карбамазепину, пропилтиоурацилу, D-пеницилламину, сульфаниламидам и 5-аминосалициловой кислоте [3].

Наиболее частые клинические симптомы ЛКВ – артралгии, миалгии, серозит (плеврит, перикардит), легочные инфильтраты, лихорадка и общая слабость [3,7]. Обычно наблюдаются симметричные боли в мелких суставах, хотя могут отмечаться и боли в крупных суставах, а также артрит. Типичны кожная сыпь, обычно макулопапулезная, и фоточувствительность; описаны пурпура, ветвистое ливедо, узловатая эритема и язвы кожи. Эритема на скулах, типичная для идиопатической СКВ, возникает редко. Нередко встречаются небольшая анемия, лейкопения и тромбоцитопения. Классификационные критерии СКВ у больных ЛКВ обычно не выполняются. Выраженность системных симптомов при ЛКВ, как правило, менее значительна, чем при идиопатической форме болезни, а прогностически неблагоприятное поражение внутренних органов, в том числе почек и ЦНС, наблюдается крайне редко.

Существуют клинические варианты ЛКВ, для которых характерны преимущественно дерматологические изменения. Лекарственной подострой кожной волчанке свойственна фоточувствительная распространенная симметричная аннулярная или полициклическая нешелушащаяся сыпь на открытых участках тела. Иногда возникают буллезные изменения или изменения, напоминающие многоформную эритему. Системные (органные) проявления обычно отсутствуют. Эта кожная реакция чаще развивается при использовании противогрибкового препарата тербинафина, ингибиторов ФНО-α, противосудорожных средств и ингибиторов протонной помпы [8], а также описана у пациентов, принимавших блокаторы кальциевых каналов, β-адреноблокаторы (окспренолол, ацебутолол), ингибиторы АПФ, лефлуномид и доцетаксел [2,3]. У пациентов с лекарственно-индуцированной подострой кожной волчанкой помимо АНА обнаруживают антитела Ro/SSA (в 74% случаев), La/SSB (в 25%) и антигистоновые антитела (в 17%) [9]. Описаны множественные эпизоды клинически сходных реакций у одного пациента на лекарственные препараты разных групп, а также на различные средства из одной фармакологической группы. После отмены лекарства-индуктора сыпь проходит в среднем через 13 недель (от 2 недель до 1,5 лет) [9].

Лекарственная хроническая кожная волчанка характеризуется дискоидными изменениями на открытых участках кожи. Иногда развиваются похожие на крапивницу единичные или множественные эритематозные или фиолетовые бляшки с гладкой нешелушащейся поверхностью. Такие изменения кожи описаны при применении фторурацила, капецитабина, нестероидных противовоспалительных препаратов, пантопразола и ингибиторов ФНО-α [10,11].

При всех формах ЛКВ практически всегда обнаруживают повышенный титр АНА в сыворотке обычно гомогенного типа свечения. Типично наличие антигистоновых антител (чувствительность – 67%, специфичность – 95%). Антитела к нативной ДНК, Sm-антитела (характерные для идиопатической СКВ) и антитела к RNP (типичны для смешанного заболевания соединительной ткани) выявляют редко. Могут определяться антитела к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА), чаще к миелопероксидазе [7].

Применение указанных выше лекарственных препаратов может привести к изолированному повышению титра АНА, которое не сопровождается клиническими проявлениями. Например, при длительном приеме прокаинамида (новокаинамида) повышенный титр АНА отмечается примерно у половины пациентов, клинически же выраженная ЛКВ наблюдается только примерно в половине этих случаев [12]. После отмены препарата, вызвавшего ЛКВ, повышенный титр АНА может сохраняться намного дольше, чем клинические симптомы.

Следует отметить и другие особенности ЛКВ. Этот синдром развивается в более позднем возрасте, чем идиопатическая СКВ, и почти одинаково часто у мужчин и женщин. Для некоторых лекарственных препаратов известна зависимость частоты возникновения ЛКВ

**ТАБЛИЦА 1. Лекарственные препараты, повышающие концентрацию мочевой кислоты (МК) в крови, и механизмы этого нежелательного действия**

| Препараты | Механизм, приводящий к гиперурикемии |
|---|---|
| Мочегонные средства | Увеличение реабсорбции и/или снижение секреции МК в почках. Уменьшение объема циркулирующей плазмы |
| АСК и другие салицилаты (⩽300 мг/сут) | Увеличение реабсорбции и снижение секреции МК в почках |
| Цитотоксические средства | Массивное высвобождение МК вследствие разрушения нуклеиновых кислот в клетках. Гиперурикемия развивается через 48-72 ч после начала терапии |
| Циклоспорин | Увеличение реабсорбции МК в проксимальных канальцах почек |
| Пиразинамид, этамбутол | Увеличение реабсорбции и снижение секреции МК. |
| Фруктоза (как сахарозаменитель) | Усиление метаболизма нуклеотидов |
| Тестостерон | Усиление реабсорбции МК в почках |
| Никотиновая кислота (3-6 г/сут) | Усиление реабсорбции и снижение секреции МК в почках |

от дозы. Так, при лечении гидралазином ЛКВ развивается реже, если доза препарата составляет менее 200 мг/сут [6]. Это объясняется тем, что фактором риска ЛКВ, вызванной гидралазином, является медленный тип ацетилирования, которое играет основную роль в метаболизме препаратов. У “быстрых ацетиляторов” риск гидралазиновой волчанки существенно снижается. Это также относится к ЛКВ, вызванной сульфасалазином [13]. В то же время частота ЛКВ при лечении прокаинамидом не зависит от типа ацетилирования, так как препарат преимущественно выводится почками.

Отмена препарата, вызвавшего ЛКВ, всегда приводит к стиханию клинических проявлений в течение нескольких недель, но полное их исчезновение может затягиваться на срок до одного года. Скорость выздоровления обычно соответствует остроте симптомов. В ряде случаев может потребоваться кратковременное применение глюкокортикостероидов внутрь в небольшой суточной дозе. Если ЛКВ затягивается, приходится назначать гидроксихлорохин или даже иммунодепрессанты. Если у пациента обнаруживается только повышенный титр АНА, а клинические проявления отсутствуют, то абсолютной необходимости в отмене лекарственного препарата, вызвавшего этот лабораторный феномен, нет. Если симптомы предполагаемой ЛКВ со временем не проходят, следует предполагать идиопатическую СКВ. Повторное назначение препарата, вызвавшего ЛКВ, как правило, приводит к быстрому рецидиву.

ЛКВ описана при использовании инфликсимаба, этанерцепта и адалимумаба, т.е. самых “старых” ингибиторов ФНО-α [2,14,15]. В клинических исследованиях это осложнение было зарегистрировано примерно у 0,5% пациентов. Симптомы были типичными для ЛКВ, отмечались примерно одинаково часто при использовании разных препаратов и не отличались у пациентов с различными заболеваниями (ревматоидный артрит или анкилозирующий спондилит). Наблюдались как системные нарушения (преимущественно мышечно-скелетные и общего характера), так и кожные изменения (сыпь на лице, фоточувствительность, подострые и хронические изменения). Проявления ЛКВ возникали отсрочено, в среднем примерно через год после начала лечения. В отдельных случаях определялись изменения почек. Нередко помимо АНА обнаруживали антитела к нативной (двуспиральной) ДНК и гипокомплементемию. Переход на другой ингибитор ФНО-α не всегда обеспечивал прекращение рецидивов ЛКВ, однако они возникали не всегда.

### Лекарственные гиперурикемия и подагра

В табл. 1 перечислены лекарственные препараты, вызывающие повышение уровня мочевой кислоты (МК) в крови и иногда развитие приступа подагры. Лекарственная гиперурикемия может быть связана с увеличением реабсорбции и/или снижением секреции МК в почках, реже – с увеличением ее синтеза.

**Мочегонные средства.** Риск развития подагры увеличивается при регулярном использовании большинства наиболее эффективных диуретиков: петлевых [сульфонамидных (фуросемид, буметанид, торасемид) и несульфонамидных (этакриновая кислота)], тиазидных (гидрохлоротиазид) и тиазидоподобных (индапамид, клопамид). Калийсберегающие мочегонные средства (амилорид и триамтерен) и антагонисты альдостерона не индуцируют приступы подагры, но у пациентов с хронической болезнью почек могут вызывать гиперурикемию [16,17].

Петлевые и тиазидные диуретики ингибируют транспортеры органических кислот OAT1 и OAT3, увеличивая реабсорбцию МК в проксимальных канальцах почек. Кроме того, лечение диуретиками приводит к потере солей и воды и уменьшению объема циркулирующей плазмы, что стимулирует реабсорбцию МК. Гиперурикемию чаще вызывают петлевые, а не тиазидные диуретики [16]. При сравнении двух тиазидных мочегонных препаратов хлорталидона и гидрохлоротиазида (в одинаковых дозах) у пациентов с артериальной гипертонией риск развития новых случаев подагры был одинаковым [18]. Повышение содержания МК по сравнению с исходным уровнем отмечается через несколько дней после начала лечения различными диуретиками, зависит от дозы препаратов и составляет по обобщенным данным нескольких двойных слепых плацебо-контролируемых исследований от 6% до 19% [18]. Гиперурикемия сохраняется при продолжении лечения, а уровень МК нормализуется через несколько месяцев после отмены диуретика [19].

Нужно учитывать, что артериальная гипертония сама по себе является фактором риска развития подагры, вероятно, вследствие снижения почечного кровотока и почечной экскреции уратов. У пациентов с артериаль-

ной гипертонией относительный риск развития подагры повышен почти в два раза по сравнению с таковым у лиц с нормальным АД (1,99; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,92, 2,06) [20]. Уровень МК в сыворотке может повыситься под влиянием не только диуретиков, но и некоторых других антигипертензивных средств, в том числе β-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II (кроме лозартана). В то же время антагонисты кальция не влияют на содержание МК в крови. В крупном популяционном исследовании, проведенном в Великобритании, оценивался относительный риск развития подагры у 29138 пациентов с артериальной гипертонией, принимавших различные антигипертензивные препараты [19]. Риск подагры не был повышен в случае приема лозартана (отношение шансов 0,81, 95% ДИ 0,70, 0,94) и блокаторов медленных кальциевых каналов (0,87; 95% ДИ 0,82, 0,93) и увеличен при лечении диуретиками (2,36; 95% ДИ 2,21, 2,52 ) и в меньшей степени β-адреноблокаторами (1,48; 95% ДИ 1,40, 1,57), ингибиторами АПФ (1,24; 95% ДИ 1,17, 1,32) и блокаторами рецепторов ангиотензина II (1,29; 95% ДИ 1,16, 1,43), кроме лозартана. Лозартан, в отличие от других блокаторов рецепторов ангиотензина II, оказывает урикозурическое действие и снижает уровень МК в сыворотке на 20-25% у здоровых людей, пациентов с артериальной гипертонией и пациентов с трансплантированной почкой. Антагонисты медленных кальциевых каналов могут увеличивать клубочковую фильтрацию и, соответственно, скорость клиренса МК [20].

В случае развития или обострения подагры у пациентов с артериальной гипертонией рекомендуется отменить диуретик или, по крайней мере, уменьшить его дозу (кратность приема), что в ряде случаев приводит к прекращению приступов артрита. Доза гидрохлоротиазида должна составлять, по возможности, не более 12,5 мг/сут. Целесообразна также попытка применения калийсберегающих диуретиков или антагонистов альдостерона. У пациентов с артериальной гипертонией и подагрой имеет смысл оптимизировать применение антигипертензивных средств, отдавая предпочтение блокаторам медленных кальциевых каналов и лозартану.

**Ацетилсалициловая кислота (АСК).** Примерно с конца 50-х годов прошлого века известно, что АСК (и другие салицилаты) в больших дозах (>3 г/сут) повышают выведение МК с мочой, а в более низких дозах (1-2 г/сут) задерживают ее выведение. Действие салицилатов на выведение МК, скорее всего, осуществляется через почечный транспортер URAT1. В высоких дозах АСК ингибирует URAT1 и оказывает урикозурическое действие, сходное с таковым урикозурических препаратов, например, пробенецида. Напротив, низкие дозы салицилатов вызывают стимуляцию URAT1. Caspi и соавт. показали, что АСК в дозах 75, 150 и 325 мг/сут через 1 неделю применения снижала экскрецию уратов в среднем на 1,35, 0,85 и 0,65 мл/мин, соответственно, и увеличивала уровни МК в сыворотке на 0,27, 0,21 и 0,04 мг/дл [21]. В исследовании, которое проводилось у пациентов с подагрой, наблюдавшихся в течение 1 года, осуществлялся анализ влияния применения АСК (как антиагрегантного средства) в дозах ⩽325 мг/сут на частоту повторных приступов болезни. Установлено, что прием АСК в течение по крайней мере двух последовательных дней перед атакой подагры увеличивал риск ее возникновения на 81% по сравнению с пациентами, не принимавшими АСК. Риск обострения подагры был несколько выше при использовании АСК в дозе ⩽100 мг/сут [22].

Отрицательное влияние низких доз АСК на уровень МК может нивелироваться аллопуринолом или пробенецидом. Но назначение этих препаратов пациентам с гиперурикемией, принимающих АСК, необязательно и зависит от реального влияния АСК на уровень МК у конкретного пациента. Если этот эффект определяется и имеет клиническое значение (развитие подагрического приступа), рекомендуется заменить АСК на другой блокатор агрегации тромбоцитов или антикоагулянт.

**Циклоспорин,** использующийся в настоящее время в основном для предотвращения реакции отторжения трансплантированных органов, усиливает реабсорбцию МК в проксимальных канальцах почек, что имеет особое значение для пациентов, принимающих диуретики, или при снижении функции почек. У пациентов с пересаженной почкой частота гиперурикемии варьирует от 19% до 55%. В случае применения циклоспорина она увеличивается до 30-84%, а частота подагры составляет 2-28% Подагрический артрит развивается через несколько месяцев после начала терапии. Наблюдается ускоренное формирование тофусов необычной локализации (мягкие ткани, позвоночник, крестцово-подвздошные сочленения) [23]. Другой ингибитор кальциневрина, такролимус, также увеличивает частоту гиперурикемии после трансплантации почки [24]. В случае острого приступа подагры у пациентов, принимающих циклоспорин, не следует использовать нестероидные противовоспалительные препараты из-за повышенного риска нефротоксичности, а колхицин необходимо применять с осторожностью. Предпочтение отдают глюкокортикостероидам. В качестве антиподагрического средства назначают фебуксостат. При наличии тофусов может быть полезен бензбромарон.

**Цитотоксическая терапия.** Цитотоксические противоопухолевые средства закономерно вызывают гиперурикемию вследствие разрушения нуклеиновых кислот клеток. В случае быстрого разрушения большой массы опухолевых клеток может развиться серьезное и прогностически неблагоприятное осложнение – синдром лизиса опухоли. Этот синдром чаще наблюдается у пациентов с лимфомой, острым лейкозом и другими быстро растущими опухолями в течение до 7 дней после начала терапии и характеризуется лабораторными метаболическими нарушениями (гиперурикемия, гиперкалиемия, гиперфосфатемия, гипокальциемия и метаболический ацидоз) и клиническими проявлениями (острое почечное повреждение, аритмии, судороги).

Острое почечное повреждение преимущественно обусловлено обструкцией мочевыводящих путей кристаллами уратов. Смертность (от полиорганной недостаточности) составляет 20-50%. Синдром лизиса опухоли может развиться при применении не только цитотоксических противоопухолевых препаратов, но и дексаметазона в больших дозах, ритуксимаба, золендроновой кислоты и ряда новых противоопухолевых ГИБП.

Для профилактики синдрома лизиса опухоли важное значение имеют мониторирование уровней МК, калия и фосфора в крови, показателей функции почек и диуреза и профилактическое назначение аллопуринола. Лечение заключается во внутривенной гидратации с ежедневным введением 2500-3000 мл жидкости, применении фуросемида, аллопуринола или разбуриказы, а при развитии гиперкалиемии – гемодиализа.

**Фруктоза** – единственный заменитель пищевой глюкозы, который после парентерального введения и приема внутрь повышает уровень МК в крови и моче за счет усиления синтеза пуриновых оснований нуклеотидов. Этот эффект зависит от дозы. В одном исследовании применение диеты с высоким содержанием фруктозы (250-290 г/сут) приводило у здоровых (без подагры и гиперурикемии) мужчин-добровольцев к повышению уровня МК в крови примерно на 1 мг/дл и суточной урикозурии примерно на 100 мг. Диета с высоким содержанием глюкозы не оказывала существенного влияния ни на урикемию, ни на урикозозурию [25]. Пациентам с подагрой рекомендуется избегать применения фруктозы, особенно в больших дозах.

**Тестостерон.** Заместительная терапия тестостероном (например, в целях изменения пола) повышает уровень МК в зависимости от дозы. Частота развития гиперурикемии (≥7,0 мг/дл) через 3 мес после начала лечения тестостерона энантатом в дозе 125 мг каждые две недели составила 5%, а в дозе 250 мг – 14,8% [26].

Гиперурикемия описана также при применении ацитретина, диданозина и ритонавира, филграстима, леводопы, омепразола, пегилированного интерферона-α в комбинации с рибавирином, силденафила, терипаратида, тикагрелола, топирамата, рибоксина [27].

### Лекарственная остеопатия

Лекарственные препараты могут оказывать отрицательное действие на костную ткань различным образом. Чаще это происходит вследствие прямого угнетения костеобразования (типичный пример – глюкокортикостероиды) или усиления костной резорбции, что приводит к снижению минеральной костной плотности (МПК) и развитию остеопороза с учащением переломов. Но возможно и опосредованное воздействие, обусловленное нарушениями метаболизма различных компонентов костной ткани (кальция, фосфора) или их регуляторов (витамина D, эстрогенов, паратгормона и др.) с возникновением различных вариантов костной патологии (остеопороз, остеомаляция, остеодистрофия).

**Препараты, оказывающие прямое отрицательное действие на костную ткань.** Самыми известными лекарственными препаратами, вызывающими снижение массы костной ткани и повышающими риск переломов, являются *глюкокортикостероиды*. Проблема стероидного остеопороза и способы ее решения подробно описаны в специальной литературе, поэтому в статье этот вопрос не рассматривается.

Кроме того, возможность развития остеопороза предполагается или твердо установлена при лечении ингибиторами протонной помпы, селективными ингибитора серотонина и препаратами, угнетающие синтез эстрогенов.

*Ингибиторы протонной помпы*. Повышение частоты переломов шейки бедренной кости, позвоночника и костей предплечья было отмечено в нескольких эпидемиологических исследованиях этих препаратов. Риск переломов увеличивался у престарелых пациентов в случае применения более высоких доз препаратов в течение более длительного времени [28]. Однако в одном исследовании у пациентов, у которых отсутствовали основные факторы риска остеопороза, связь между применением ингибиторов протонной помпы и переломами выявить не удалось [29]. В настоящее время доказательная база в отношении отрицательного действия этих противоязвенных средств на костную ткань признается недостаточной. Также противоречивы данные об ухудшении всасывания кальция вследствие снижения продукции желудочного сока – предполагаемом механизме отрицательного действия на кость ингибиторов протонной помпы. Поэтому каких-либо специальных ограничений в официальных инструкциях по применению омепразола или других ингибиторов желудочной секреции не содержится, но в разделе о мерах предосторожности указывается, что необходимо мониторирование МПК с помощью остеоденситометрии у пациентов, получающих большие дозы препаратов или длительную терапию (≥1 года). В тех случаях, когда у пациента имеются дополнительные факторы риска остеопороза, следует использовать минимальные эффективные дозы ингибиторов протонной помпы, сокращать длительность терапии, одновременно применять кальций и витамин D и придерживаться других известных рекомендаций в отношении снижения риска переломов. Предпочтительно применение кальция цитрата (а не карбоната, как обычно), для всасывания которого не требуется кислое микроокружение [30]. У пациентов с множественными факторами риска остеопороза целесообразно рассмотреть вопрос о замене блокаторов протонной помпы другими противоязвенными средствами, не оказывающими отрицательного влияния на костную ткань (например, блокаторы $H_2$-гистаминовых рецепторов).

*Антидепрессанты*. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина блокируют транспортер серотонина, который способствует входу этого медиатора в клетку из внеклеточного матрикса. Транспортер серотонина имеется во всех главных типах костных клеток. В

экспериментах у молодых животных (в период роста) показано, что селективные ингибиторы обратного захвата серотонина снижают накопление минерализованной кости, а у мышей с отсутствием гена транспортера серотонина уменьшают массу костной ткани и нарушают ее архитектонику, что приводит к ухудшению механических свойств кости [31].

В одном из крупных проспективных исследований, в котором участвовали 5008 пациентов в возрасте 50 лет и более, было установлено, что ежедневное применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина в течение 5 лет в два раза увеличивало риск переломов, возникавших после минимальной травмы, а также приводило к достоверно более выраженному снижению МПК в бедренной кости и позвоночнике (это была лишь тенденция) по сравнению с таковым у лиц, не принимавших антидепрессанты. Нужно отметить, что помимо отрицательного влияния на костную ткань, при лечении антидепрессантами было отмечено достоверное учащение падений [32]. Пока официальных рекомендаций в отношении особенностей применения этих препаратов у пациентов с остеопорозом не предложено, однако следует учитывать возможный негативный остеотропный потенциал антидепрессантов данной группы при наличии других факторов риска.

*Тиазолидиндионы* (росиглитазон), применяющиеся у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, в экспериментах у животных оказывали отрицательное действие на костную ткань. Существуют предварительные данные об учащении переломов у пациентов, получавших тиазолидиндионы, но полноценные исследования пока не проводились [33].

*Препараты, снижающие уровень эстрогенов.* Существует три группы лекарственных средств, вызывающих дефицит эстрогенов, что приводит к ускорению метаболизма костной ткани и удлинению фазы резорбции вследствие замедления апоптоза остеокластов: агонисты гонадотропин-рилизинг гормона, ингибиторы ароматазы и медроксипрогестерона ацетат. Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона снижают уровни лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, что, в свою очередь, подавляет синтез эстрогенов в яичниках и синтез андрогенов в яичках. Эти препараты у мужчин применяются для лечения рака предстательной железы, а у женщин – для лечения эндометриоза и ряда других заболеваний. В случае длительной терапии они снижают массу костной ткани и повышают риск переломов. Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона следует применять с осторожностью у пациентов с уже имеющимся остеопорозом или факторами риска его развития.

Летрозол и другие ингибиторы ароматазы, применяющиеся для лечения рака молочной железы, снижают уровень эстрогенов и, благодаря этому, вызывают снижение МПК и повышение риска переломов. Перед началом терапии рекомендуется определять МПК в различных отделах скелета и применять антиостеопоротические средства даже при наличии только остеопении.

Медроксипрогестерона ацетат в случае длительного применения в качестве контрацептивного средства снижает уровень эстрогенов и повышает скорость потери костной ткани. Это отрицательное влияние на метаболизм костной ткани послужило основанием для рекомендации о длительном использовании препарата (в течение более 2 лет) только в случае невозможности применения других методов контрацепции. Перед длительным применением этого препарата рекомендуется измерение МПК.

*Бисфосфонаты* при длительном (более 3-5 лет) применении могут приводить к развитию так называемых атипичных (нетравматических) переломов бедренных костей. Это осложнение возникает редко, не более, чем у 0,1% пациентов. Обычно переломы локализуются в субтрохантерных отделах (иногда с обеих сторон), реже – в диафизе бедренной кости. Иногда развитию перелома предшествует боль в этих областях. Факторами риска считают монголоидную расу, гипофосфатемию, активный ревматоидный артрит, применение глюкокортикостероидов более 6 месяцев, низкий уровень 25-гидроксивитамина D в крови.

**Препараты, оказывающие опосредованное отрицательное системное влияние на костную ткань.** *Противосудорожные средства.* У пациентов с эпилепсией повышена частота переломов, даже если не проводится лечение антиконвульсантами. При длительном же применения этих препаратов снижается МПК и учащаются переломы. Считается, что возможно развитие не только остеопороза, но и нарушений минерализации кости (остеомаляция) или смешанных изменений (“поромаляция”) вследствие дефицита витамина D. Отрицательное остеотропное действие свойственно фенитоину, примидону, фенобарбиталу и карбамазепину. Перед началом их применения и в процессе лечения рекомендуется проведение остеоденситометрии и определение уровня витамина D в крови. В случае выявления нарушений применяется соответствующая остеотропная терапия.

*Препараты, вызывающие гипофосфатемию.* Существуют лекарственные средства, которые могут оказывать токсическое действие на проксимальные канальцы почек и вызывать полный или частичный синдром Фанкони – снижение реабсорбции ряда веществ с уменьшением их содержания в крови. Одно из наиболее значимых клинических проявлений синдрома Фанкони – гипофосфатемия с развитием остемаляции. К таким препаратам относятся противоопухолевые средства, содержащие платину (цисплатин), алкилирующие средства (ифосфамид), некоторые противовирусные средства (нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы – тенофовир, использующийся для лечения ВИЧ-инфекции и гепатита В), вальпроат натрия (противосудорожный препарат) и аминогликозидные антибиотики (гентамицин, тобрамицин, амикацин). Подобные осложнения также свойственны салицилатам, сурамину (противопаразитарному средству), тетрациклиновым антибиотикам, ингибиторам

тирозинкиназы, используемым в лечении гематологических опухолей. Помимо гипофосфатемии при синдроме Фанкони возможны аминоацидурия, протеинурия, метаболический ацидоз, глюкозурия (нормогликемическая), гипоурикемия, гипокалиемия и полиурия.

Обычные показатели, которые применяют для оценки глобальной функции почек (скорость клубочковой фильтрации и отношение альбумина/креатинина в моче), не способны выявить данный канальцевый дефект. Для оценки канальцевых нарушений определяют тубулярную протеинурию (ретинол-связывающий протеин и $\beta_2$-микроглобулин), экскрецию фосфора [(фосфор в моче × креатинин в плазме × 100) / (фосфор в плазме × креатинин в моче)] или канальцевую максимальную реабсорбцию фосфатов (TmP) по отношению к скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [TmP/СКФ = фосфор в плазме − (фосфор в моче × креатинин в плазме/креатинин в моче)]. Также целесообразно определение уровня фосфора и активности щелочной фосфатазы в крови. Для контроля за развитием нефротоксичности при использовании указанных выше препаратов рекомендуется регулярное определение фосфора в крови, показателя TmP/СКФ, глюкозурии и протеинурии, а также креатинина и уровня магния в крови (при использовании цисплатина или карбоплатина − каждые 6 мес, ифостамида − каждый год, а тенофовира − каждые 4 недели в первый год, а затем каждые 3 месяца).

*Метотрексат.* Во время длительного применения метотрексата, например, у пациентов с ревматоидным артритом, в редких случаях возможно развитие стресс-переломов. На рисунке приводятся данные визуализации стресс-переломов костей нижней трети голеней, развившихся у 69-летней пациентки с ревматоидным артритом, длительное время принимавшей метотрексат (рис. 1). Клиническими проявлениями были выраженные боли в голенях (вне суставов) в покое, усиливавшиеся при ходьбе и резко затруднявшие передвижение.

Остеопатия, вызванная метотрексатом, была впервые описана в 1984 г. у детей с острым лейкозом, длительно получавших этот препарат внутрь. В последующем стресс-переломы дистальных отделов костей голени и, реже, других костей нижних конечностей были зарегистрированы у отдельных пациентов с различными воспалительными ревматическими заболеваниями, принимавших метотрексат. Большинство пациентов были женщинами пожилого возраста, многие ранее принимали глюкокортикостероиды в небольших дозах, более чем у половины отмечался остеопороз шейки бедренной кости/или позвоночника по данным денситометрии, у части пациентов были повышены уровни костной щелочной фосфатазы в крови и деоксипиридинолина в моче. Метотрексат применялся в обычных дозах (15-25 мг в неделю). Отмена метотрексата и применение деносумаба и терипаратида приводили к постепенному заживлению переломов [34].

**Препараты, вызывающие остеонекроз челюсти.** Некоторые лекарственные средства могут вызывать некроз

**Рис. 1. Сцинтиграфия скелета (слева) и МРТ голеностопного сустава (справа; режим T1) пациентки с ревматоидным артритом.** Гиперфиксация изотопа (технеций) в костях нижней трети голени слева и в нижней части малоберцовой кости справа (отдельные очаги накопления изотопа в области левого коленного сустава и костей плюсны справа отражают наличие ревматоидного артрита). На МРТ волнистая линия перелома дистального метаэпифиза левой большеберцовой кости; выраженный внутрикостный отек вокруг зоны перелома.

верхней или нижней челюсти. Первоначально (в 2003 г.) эти осложнения были описаны исключительно у онкологических пациентов, получавших бисфосфонаты парентерально (преимущественно памидронат и золендронат) с антирезорбционной целью. По данным нескольких рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, частота некроза челюстей у пациентов с опухолями, получавших внутривенно золендронат, составляла от 0,3% до 5% [35]. Деструктивные (некротические) изменения различных размеров нижней или верхней челюсти возникали после хирургических малоинвазивных стоматологических вмешательств, таких как экстракция зуба или установка имплантов, на фоне заболеваний периоста или даже без местных воздействий. Наблюдались труднозаживающие изменения с обнажением кости, секвестрами и/или остеолизом. Метастазы в этих зонах отсутствовали, местная лучевая терапия не проводилась. Лечение было малоэффективным, нередко отмечались присоединение инфекции и инвалидизирующие последствия. Остеонекроз другой локализации не описан.

Позднее выяснилось, что остеонекроз челюстей может развиться и в ходе лечения бисфосфонатами системного остеопороза, причем не только после парентерального, но и перорального их применения, хотя частота этого осложнения была заметно ниже (0,01-0,02%), чем у онкологических пациентов. Среди пероральных бисфосфонатов риск остеонекроза самый низкий при лечении этидронатом и выше − алендронатом и резидронатом. Развитие некроза челюстей может наблюдаться при использовании не только бисфосфонатов, но и деносумаба (моноклональное антитело к

лиганду RANK), применявшегося парентерально для лечения системного остеопороза и костных метастазов (риск 0,7-1,9%). Подобные изменения были описаны и при использовании ингибиторов ангиогенеза (бевацизумаба и др.), применяющихся в терапии злокачественных опухолей. Поэтому первоначально использовавшийся термин "остеонекроз челюсти, вызываемый бисфосфонатами" (*bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw, BRONJ*), был в последнее время заменен на термин "лекарственный остеонекроз челюсти" (*medication-related osteonecrosis of the jaw, MRONJ*).

Общими факторами риска лекарственного остеонекроза челюсти являются стоматологические болезни, плохая гигиена зубов и инвазивные стоматологические вмешательства (экстракция зубов, установка зубных имплантов), наличие онкологического заболевания, длительный срок применения препаратов (для оральных бисфосфонатов – 4 года, для деносумаба – 2-3 года), курение, сахарный диабет, одновременное применение глюкокортикостероидов и химиотерапии.

Для профилактики остеонекроза челюстей рекомендуется тщательная санация полости рта и проведение необходимых стоматологических процедур до начала терапии бисфосфонатами и деносумабом, отмена этих лекарственных средств за 2 месяца до хирургических стоматологических вмешательств, а также "каникулы" (приостановка терапии) для алендроната, резидроната или ибандроната каждые 5 лет, для золендроната – каждые 3 года. Эффективное лечение лекарственного остеонекроза не разработано, рекомендуются отмена соответствующего препарата, локальные консервативные средства (антисептики, антибиотики) и хирургические методы (удаление секвестров), гипербарическая оксигенация.

### Патология скелетных мышц, вызываемая статинами

Этим термином обозначают различные изменения скелетных мышц, которые могут возникнуть у пациентов, принимающих статины. Мышечные изменения в этих случаях принято подразделять на неосложненные миалгии, миопатию, миозит и мионекроз (включая рабдомиолиз).

Неосложненные миалгии не сопровождаются объективными признаками мышечной слабости и повышением активности креатинфосфокиназы (КФК). В плацебо-контролируемых исследованиях неосложненные миалгии отмечались у 9,4% (у 3551 из 37939) пациентов, примерно также часто, как и в случае применения плацебо [36], однако в исследованиях наблюдательного типа частота болей в мышцах достигала 20% [37]. Боли в мышцах возникают преимущественно в плечевом и тазовом поясе, они симметричны, появляются во время или после физической нагрузки, могут сопровождаться крампи и локальной болезненностью при пальпации. Боли в мышцах обычно проходят после отмены статинов (в пределах 6 недель), но возобновляются после повторного применения этих препаратов. Миопатия, помимо болей, характеризуется мышечной слабостью и нормальной или немного повышенной активностью КФК. Усиливать проявления статиновой миопатии может одновременный прием фибратов и ингибиторов цитохрома Р450 (эритромицина, кларитромицина, циклоспорина, клопидогрела, телапревира – ингибитора протеазы вируса гепатита С, ингибиторов протеазы ВИЧ, итраконазола, колхицина).

Для миозита характерна генерализованная мышечная слабость, иногда сопровождающаяся дисфагией. Миалгии могут отсутствовать. Всегда повышена активность КФК, которая обычно более чем в 10 раз превышает верхнюю границу нормы. Наблюдаются типичные для миозита электромиографические нарушения и морфологические изменения в биоптатах мышц. Описаны различные варианты генерализованного миозита: полимиозит, дерматомиозит, иммуноопосредуемая некротическая миопатия, которые сохраняются после отмены статинов и требуют серьезного лечения, аналогичного терапии идиопатического полимиозита. Анализ объединенных данных 49 исследований аторвастатина у 14236 пациентов (длительность лечения составляла от 2 недель до 52 мес) показал, что частота серьезной патологии мышц (клинические симптомы + повышение КФК более чем в 10 раз по сравнению с верхней границей нормы) составляла в случае применения препарата в дозе 10 мг/сут 0,21%, а в дозе 80 мг/сут – 0,47% [38]. Если одновременно обнаруживается миоглобинурия и/или повышение концентрации креатинина в крови (>0,5 мг/дл), устанавливается диагноз рабдомиолиза. Частота рабдомиолиза составляет 1 на 100000 пациентов в год [39].

Изменения скелетных мышц развиваются обычно в течение первого месяца лечения статинами, иногда уже с первого дня терапии и редко – через несколько месяцев. Они могут наблюдаться при лечении любыми статинами, но чаще вызываются аторвастином и розувастатином, обладающими наибольшей эффективностью в отношении ингибирования ГМГ-КоА редуктазы, реже – правастатином, симвастатином, ловастином, флувастатином и питавастатином. Частота статиновой миопатии зависит от дозы.

В связи с высокой клинической значимостью статинов в лечении дислипидемий и отсутствием адекватной альтернативы решение о прекращении приема этих препаратов должно приниматься взвешенно. Если у пациента, принимающего статины, развиваются боли в скелетных мышцах, необходимо проанализировать возможную связь их с лечением, определить активность КФК, оценить возможность других причин болей и, наконец, определить эффект временной отмены и повторного применения подозреваемого препарата. Если мышечные симптомы сохраняются в течение более 2 месяцев после отмены статина, целесообразно провести поиск других объяснений этих симптомов.

Упорные неосложненные миалгии обычно вынуждают отменять статины. После прекращения болей и нормализации активности КФК можно попытаться возобновить прием препарата в той же или меньшей дозе.

Если мышечные симптомы возобновляются, данный статин отменяют окончательно. После исчезновения клинико-лабораторных изменений может быть назначен другой статин (сначала в небольшой дозе). Затем повышают его дозу до достижения требуемого эффекта в отношении уровня холестерина. Некоторые авторы рекомендует применение витамина D (50000-100000 МЕ в неделю) или убихинона (коэнзим Q10) для устранения статиновых болей в скелетных мышцах, но адекватные исследования этих препаратов не проводились.

Статины необходимо отменить в случае развития тяжелой мышечной патологии – полимиозита и, особенно, рабдомиолиза. У пациентов с полимиозитом требуется терапия глюкокортикостероидами в высоких дозах. Иногда применяют также метотрексат, ритуксимаб и внутривенный иммуноглобулин.

Терапию статинами следует временно прекращать у пациентов с остро возникшими клиническими признаками, указывающими на возможность развития серьезной миопатии, а также в случае возникновения факторов риска почечной недостаточности (например, острые тяжелые инфекции, артериальная гипотензия, серьезные хирургические операции, травмы).

Помимо мышечной патологии статины могут вызывать изменения сухожилий (тендинопатия). Они возникают в среднем через 8-10 месяцев после начала лечения и характеризуются болями при определенных движениях, чувством скованности, иногда локальной отечностью и гипертермией. Более чем у 50% пациентов отмечаются симптомы (нередко двухсторонние) повреждения ахиллового сухожилия, но возможна тендинопатия четырехглавой мышцы бедра, ягодичных мышц, сухожилий вращающей манжеты плеча.

### Патология сухожилий, вызываемая фторхинолоновыми антибиотиками

Фторхинолоновые антибиотики (ципрофлоксацин, норфлоксацин, левофлоксацин и моксифлоксацин) могут вызывать изменения сухожилий дегенеративного характера (тендинопатия), приводящие к надрывам (с реактивным воспалением) и разрывам. Именно эти осложнения послужили основанием для ограничения использования фторхинолонов и их применения при нетяжелых инфекциях верхних дыхательных и мочевыводящих путей, когда нет альтернативного лечения. Фторхинолоновые антибиотики не рекомендуется применять в спортивной медицине [40]. Частота фторхинолоновой тендинопатии и разрывов сухожилий составляет по обзорным данным, соответственно, 4,97% и 2,85% [41].

Чаще всего (в 90% случаев) изменения возникают в пяточном (ахилловом) сухожилии, причем у половины пациентов с двух сторон. Известны случаи поражения и других сухожилий: двуглавой мышцы плеча, надостной мышцы, длинного разгибателя большого пальца кисти, четырехглавой мышцы бедра и др. Тендинопатия развивается остро, чаще через нескольких дней после начала лечения, иногда даже после приема первой дозы. Возникают боль и отечность сухожилия, при пальпации определяются местная болезненность, припухлость, гипертермия и иногда гиперемия. Примерно у 40% пациентов с поражением ахилловых сухожилий возникает их разрыв, иногда без боли. Разрыв сухожилия происходит через несколько дней после приема первой дозы препарата, но может возникать и отсрочено, через несколько недель после прекращения лечения. Риск патологии сухожилий увеличивается с возрастом пациентов (>60 лет), при наличии ожирения и в случае одновременного применения глюкокортикостероидов.

В пораженных сухожилиях наблюдаются дегенеративные изменения, микротрещины, интерстициальный отек без клеточной инфильтрации, а также участки некроза и неоваскуляризация. Предполагается, что изменения сухожилий, вызываемые фторхинолонами, обусловлены их негативным действием на теносиновиоциты и метаболизм коллагена.

Появление первых признаков тендинопатии должно быть поводом для незамедлительной отмены фторхинолоновых антибиотиков и использования ортезов с целью иммобилизации пораженного сегмента конечности. Местное использование глюкокортикостероидов противопоказано. У большинства пациентов симптомы тендинопатии проходят в течение 2 месяцев после отмены фторхинолоновых антибиотиков. Прогноз не всегда благоприятный в случае разрыва сухожилия (может потребоваться хирургическая реконструкция).

### Аутоиммунные и воспалительные синдромы, вызываемые моноклональными антителами, блокирующими иммунологические контрольные точки (checkpoint inhibitors)

Эти биологические препараты, успешно применяющиеся для иммунотерапии многих злокачественных опухолей, ингибируют механизмы регуляции иммунного ответа (иммунологические контрольные точки), в частности блокируют торможение противоопухолевого иммунного ответа. Существуют моноклональные антитела, блокирующие ряд антигенов цитотоксических Т-лимфоцитов: CTLA-4 (протеин-4, ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами) – ипилимумаб, PD-1 (протеин-1 программированной клеточной смерти) – пембролизумаб, ниволумаб и PDL-1 (лиганд-1 программированной клеточной смерти) – атезолимумаб, авелумаб и дурвалумаб.

Применение этих лекарственных средств характеризуется, наряду со значительной противоопухолевой эффективностью, выраженной и разнонаправленной токсичностью, а также развитием аутоиммунных реакций. Среди последних преимущественно (примерно у 10% пациентов) наблюдались мышечно-скелетные реакции [42], артралгии (9-12%), а также артрит, в том числе симметричный полиартрит с вовлечением как мелких суставов кистей, так и крупных суставов, напоминающий ревматоидный артрит, в том числе серопозитивный [43]. Кроме того, описаны синдром, напоминающий ревматическую полимиалгию (комби-

нация болей в плечевом, тазовом поясе и шее), не сопровождающийся признаками гигантоклеточного артериита, ксеростомия, миозит, характеризовавшийся проксимальной мышечной слабостью, дисфункцией диафрагмы, дисфагией, диплопией и типичными электромиографическими изменениями. Сообщалось и о единичных случаях системного васкулита и системной красной волчанки [44].

Степень выраженности аутоиммунных ревматологических реакций может быть различной, в том числе значительной. Они могут начинаться в различные сроки после начала иммунотерапии (от 2 до 48 недель). Часто требуется приостановка лечения и применение глюкокортикостероидов, а у части пациентов и других лекарственных средств, например, гидроксихлорохина, ингибиторов ФНО-α, внутривенного введения иммуноглобулина. Почти всегда аутоиммунные реакции хорошо поддаются дополнительной терапии и проходят в течение 6-12 недель.

**Конфликт интересов:** нет.


1. Cappelli L, Bingham C. 3rd. Expert perspective: Immune checkpoint Inhibitors and rheumatologic complications. Arthritis Rheumatol 2021;73(4):553-65.
2. He Y, Sawalha A. Drug-induced lupus erythematosus: an update on drugs and mechanisms. Curr Opin Rheumatol 2018;30(5):490-7.
3. Pretel M, Marquès L, España A. Drug-induced lupus erythematosus. Actas Dermosifiliogr 2014;105(1):18-30.
4. Клюквина Н.Г., Гунчикова В.М., Новикова А.М. Синдром лекарственной волчанки. Современная ревматология 2018;12(4):32–41.
5. Henningsen N, Cederberg A, Hanson A, Johansson B. Effects of long-term treatment with procaine amide. A prospective study with special regard to ANF and SLE in fast and slow acetylators. Acta Med Scand 1975;198(6):475-82.
6. Cameron H, Ramsay L. The lupus syndrome induced by hydralazine: a common complication with low dose therapy. Br Med J (Clin Res Ed) 1984;289(6442):410-12.
7. Uetrecht J. Drug-induced lupus erythematosus. In: Kuhn A, Lehmann P, Ruzicka T, editors. Cutaneous lupus erythematosus. Berlin: Springer; 2005. P. 117-32.
8. Grönhagen C, Fored C, Linder M et al. Subacute cutaneous lupus erythematosus and its association with drugs: a population-based matched case-control study of 234 patients in Sweden. Br J Dermatol 2012;167(2):296-305.
9. Laurinaviciene R, Sandholdt L, Bygum A. Drug-induced cutaneous lupus erythematosus: 88 new cases. Eur J Dermatol 2017;27(1):28-33.
10. Cohen P. Discoid lupus erythematosus lesions associated with systemic fluorouracil agents: a case report and review. Cureus 2020;12(4):e7828.
11. Dalle V, Simon J, Girolomoni G. Drug-induced lupus erythematosus with emphasis on skin manifestations and the role of anti-TNFα agents. J Dtsch Dermatol Ges 2012;10(12):889-97.
12. Henningsen N, Cederberg A, Hanson A, Johansson B. Effects of long-term treatment with procaine amide. A prospective study with special regard to ANF and SLE in fast and slow acetylators. Acta Med Scand 1975;198(6):475-82.
13. Gunnarsson I, Kanerud L, Pettersson E et al. Predisposing factors in sulphasalazine-induced systemic lupus erythematosus. Br J Rheumatol 1997;36(10):1089-94.
14. Yen C, Yu S, Chen Y et al. Mechanisms of tumor necrosis factor-alpha inhibitor-induced systemic lupus erythematosus. Front Med (Lausanne) 2022;9:870724.
15. De Bandt M, Sibilia J, Le Loët X et al. Systemic lupus erythematosus induced by anti-tumour necrosis factor alpha therapy: a French national survey. Arthritis Res Ther 2005;7(3):R545-51.
16. Bruderer S, Bodmer M, Jick S, Meier CR. Use of diuretics and risk of incident gout: a population-based case-control study. Arthritis Rheumatol 2014;66:185-96.
17. Cabrera S, Edwards N, Steeds R. et al. Spironolactone increases serum uric acid levels in patients with chronic kidney disease. J Hum Hypertens 2014;28:210-11.
18. Wilson L, Nair K, Saseen J. Comparison of new-onset gout in adults prescribed chlorthalidone vs. hydrochlorothiazide for hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich) 2014;16(12):864-8.
19. Reyes A. Cardiovascular drugs and serum uric acid. Cardiovasc Drugs Ther 2003;17(5-6):397-414.
20. Choi H, Soriano L, Zhang Y, Rodríguez L. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study. BMJ 2012;344:d8190.
21. Caspi D, Lubart E, Graff E. et al. The effect of mini-dose aspirin on renal function and uric acid handling in elderly patients. Arthritis Rheum 2000;43(1):103-8.
22. Zhang Y, Neogi T, Chen C. et al. Low-dose aspirin use and recurrent gout attacks. Ann Rheum Dis 2014;73(2):385-90.
23. Clive D. Renal transplant-associated hyperuricemia and gout. J Am Soc Nephrol 2000;11(5):974-979.
24. Van Thiel D, Iqbal M, Jain A. et al. Gastrointestinal and metabolic problems associated with immunosuppression with either CyA or FK 506 in liver transplantation. Transplant Proc 1990;22(1):37-40.
25. Emmerson B. Effect of oral fructose on urate production. Ann Rheum Dis 1974;33(3):276-80.
26. Pui K, Waddell C, Dalbeth N. Early onset of hyperuricaemia and gout following treatment for female to male gender reassignment. Rheumatology (Oxford) 2008;47(12):1840-1.
27. Ben Salem C, Slim R, Fathallah N, Hmouda H. Drug-induced hyperuricaemia and gout. Rheumatology (Oxford) 2017;56(5):679-688.
28. Hant F, Bolster M. Drugs that may harm bone: mitigating the risk. Cleve Clin J Med 2016;83(4):281-8.
29. Kaye J, Jick H. Proton pump inhibitor use and risk of hip fractures in patients without major risk factors. Pharmacotherapy 2008;28(8):951-9.
30. Straub D. Calcium supplementation in clinical practice: a review of forms, doses, and indications. Nutr Clin Pract 2007;22(3):286-96.
31. Warden S, Haney E. Skeletal effects of serotonin (5-hydroxytryptamine) transporter inhibition: evidence from in vitro and animal-based studies. J Musculoskelet Neuronal Interact 2008;8(2):121-32.
32. Richards J, Papaioannou A, Adachi J. et al.; Canadian Multicentre Osteoporosis Study Research Group. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. Arch Intern Med 2007;167(2):188-94.
33. Zhang Y, Zheng Y, Yuan Y. et al. Effects of anti-diabetic drugs on fracture risk: a systematic review and network meta-analysis. Front Endocrinol (Lausanne) 2021;12:735824.
34. Rolvien T, Jandl N, StЯrznickel J. et al. Clinical and radiological characterization of patients with immobilizing and progressive stress fractures in methotrexate osteopathy. Calcif Tissue Int 2021;108(2):219-30.
35. Beth-Tasdogan N, Mayer B, Hussein H, Zolk O. Interventions for managing medication-related osteonecrosis of the jaw. Cochrane Database Syst Rev 2017;10(10):CD012432.
36. Taylor F, Huffman M, Macedo A. et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2013;2013(1):CD004816.
37. Selva-O'Callaghan A, Alvarado-Cardenas M, Pinal-Fernandez I, et al. Statin-induced myalgia and myositis: an update on pathogenesis and clinical recommendations. Expert Rev Clin Immunol 2018;14(3):215-24.
38. Newman C, Tsai J, Szarek M. et al. Comparative safety of atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14,236 patients. Am J Cardiol 2006;97(1):61-7.
39. Law M, Rudnicka A. Statin safety: a systematic review. Am J Cardiol 2006; 97(8A):52C-60C.
40. Lewis T, Cook J. Fluoroquinolones and tendinopathy: a guide for athletes and sports clinicians and a systematic review of the literature. J Athl Train 2014;49(3):422-7.
41. Shu Y, Zhang Q, He X. et al. Fluoroquinolone-associated suspected tendonitis and tendon rupture: A pharmacovigilance analysis from 2016 to 2021 based on the FAERS database. Front Pharmacol 2022;13:990241.
42. Kostine M, Finckh A, Bingham C. et al. EULAR points to consider for the diagnosis and management of rheumatic immune-related adverse events due to cancer immunotherapy with checkpoint inhibitors. Ann Rheum Dis 2021;80(1):36-48.
43. Ghosh N, Tiongson M, Stewart C. et al. Checkpoint inhibitor-associated arthritis: a systematic review of case reports and case series. J Clin Rheumatol 2021;27(8):e317-22.
44. Abdel-Wahab N, Suarez-Almazor ME. Frequency and distribution of various rheumatic disorders associated with checkpoint inhibitor therapy. Rheumatology (Oxford) 2019;58(Suppl 7):vii40-8.


## Drug-induced rheumatological syndromes

**N.V. Bunchuk**

An article reviews occurence, mechanism and treatment of drug induced reactions that resemble certain idiopathic rheumatic diseases and syndromes or are indistinguishable from them, that is, drug-induced lupus erythematosus, hyperuricemia and gout, osteopathy, statin-induced skeletal muscle damage, fluoroquinolone-induced tendinopathy, and autoimmune and inflammatory syndromes induced by checkpoint inhibitors.

**Key words.** *Drug-induced side effects, autoimmune drug-induced reactions, drug-induced lupus erythematosus, secondary gout, statin-induced myalgia and myositis, fluoroquinolone-associated tendinopathy.*

**Conflict of interest:** none declared.

**Correspondence to:** N.V. Bunchuk. nbunchuk.yahoo.com.

**To cite:** Bunchuk NV. Drug-induced rheumatological syndromes. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(4):51-60 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2022-4-51-60.

# Аспекты диагностики и терапии скелетно-мышечной боли

Л.В. Климов

Институт цереброваскулярной патологии и инсульта ФГБУ "Федеральный центр мозга и нейротехнологий" ФМБА России, Москва

**Для корреспонденции:** Л.В. Климов. Москва, 117513, ул. Островитянова, д. 1, стр. 10. dr.klimov@mail.ru.

**Для цитирования:** Климов Л.В. Аспекты диагностики и терапии скелетно-мышечной боли. Клин фармакол тер 2022;31(4):61-64 [Klimov LV. Musculoskeletal pain: diagnostic issues and treatment. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(4):61-64 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2022-4-61-64.

Скелетно-мышечная боль (СМБ) – это одно из основных проявлений заболеваний суставов и позвоночника. Являясь собирательным термином для множества заболеваний разной этиологии, СМБ представляет собой существенное бремя для пациентов, общества и системы здравоохранения. СМБ может изменяться под действием различных факторов и часто представляет собой вторичное проявление основного заболевания. Пациент с СМБ нуждается в мультимодальном терапевтическом подходе, а правильная оценка его состояния с позиции биопсихосоциальной модели является важным шагом в выявлении групп риска последующей хронизации болевого синдрома. Данные факторы обусловливают поиск новых вариантов терапии СМБ и применяемых для этого средств.

**Ключевые слова.** *Скелетно-мышечная боль, неспецифическая боль в спине, лечение, реабилитация.*

Проблема диагностики и терапии болевых синдромов в спине является одной из актуальных проблем современной медицины. Это связано как с высокой частотой данной патологии (70–80% людей испытывали хотя бы один эпизод боли в спине в течение жизни), так и с высоким риском (75% случаев) ее рецидивов [1]. Несмотря на совершенствование методов терапии и реабилитации, боль в спине остается одной из основных причин инвалидизации во всем мире [2], поэтому неспецифическая скелетно-мышечная боль (СМБ), связанная с нарушениями опорно-двигательного аппарата, представляет собой важную медицинскую и социально-экономическую проблему [3]. Она часто характеризуется хроническим течением и сопровождается значительными затратами на лечение и страхование по инвалидности [4]. Основные причины СМБ включают в себя неспецифическую боль в спине (НБС) [5], остеоартрит [6] и патологию околосуставных мягких тканей – тендинит и бурсит разной локализации [7].

Комплексное лечение СМБ предполагает мультидисциплинарный подход. Важное значение для разработки плана ведения пациента имеет тщательное первоначальное обследование, включающее оценку как медицинских, так и возможных биопсихосоциальных факторов, способствующих развитию и поддержанию боли [8].

## Определение понятия

Международная ассоциация по изучению боли (IASP) обновила определение боли как "*неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с реальным или потенциальным повреждением тканей или напоминающее его*" и ввела следующие дополнения:

- Боль – это всегда субъективное переживание, на которое в разной степени влияют биологические, психологические и социальные факторы.
- Боль и ноцицепция – разные явления: ощущение боли нельзя свести к активности сенсорных путей.
- Благодаря своему жизненному опыту люди узнают о концепции боли и ее применении.
- Сообщение человека о переживании как о боли следует принимать как таковое и уважать.
- Хотя боль обычно играет адаптивную роль, она может оказывать неблагоприятное воздействие на функционирование, социальное и психологическое благополучие.
- Вербальное описание – это лишь один из нескольких способов выражения боли; неспособность общаться не исключает, что человек или животное испытывают боль [9].

СМБ – это боль, которая ощущается в скелетно-мышечных тканях, длится или повторяется более 3 мес и характеризуется значительным нарушением функциональной активности и эмоциональными нарушениями [10]. Хроническую первичную СМБ рабочая группа IASP определяет как "хрони-

ческую боль в мышцах, костях, суставах или сухожилиях, которая характеризуется значительным эмоциональным дистрессом или функциональной недостаточностью" [9].

Классификация СМБ в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) была в первую очередь основана на анатомической локализации без учета основных механизмов боли. Новая классификация – МКБ-11 – вводит понятие хронической первичной и вторичной СМБ и предлагает учитывать не только анатомо-биологические причины боли, но и психологические и социальные факторы, которые в значительной мере способствуют возникновению и поддержанию хронической СМБ.

## Эпидемиология

Наиболее распространенным вариантом СМБ является боль в нижней части спины, которая встречается у 30-40% взрослых, в то время как частота боли в шее и плечах в популяции составляет от 15 до 20% [9].

Со временем меняется не только образ жизни человека, но и возникают новые заболевания, часть из которых имеют хроническое течение. Например, наиболее распространенная форма артрита – остеоартрит, часто сопровождающийся СМБ, поражает около 40% людей в возрасте ⩾65 лет [10]. Пожилые люди страдают хронической СМБ чаще, чем лица более молодого возраста, хотя следует отметить, что проблема хронической СМБ у детей недостаточно изучена.

Помимо возраста, к факторам риска СМБ относят курение, низкий уровень образования, малоподвижный образ жизни, плохие или ограниченные социальные взаимодействия, низкий доход, бессонницу или нарушения сна, тревогу, депрессию и ручной труд [3]. Меньшее значение имеют недавняя иммиграция, неевропеоидная раса, смерть одного из супругов, развод [4].

С точки зрения географии и промышленного развития региона показано, что глобальное бремя остеоартрита тазобедренного и коленного суставов, а также СМБ, как правило, выше в промышленно развитых странах, включая США и Европу [11], хотя данные разных исследований неоднородные.

## Особенности клинической картины

СМБ обычно интенсивная и локализованная. Определенные позы или движения могут как усиливать, так и облегчать боль [12]. Большинство пациентов отмечает усиление боли после сна или длительного пребывания в одном положении. Выполнение физических упражнений позволяет уменьшить болевые ощущения [13].

Ощущение усталости и нарушения функции сна часто встречаются у людей со СМБ и могут быть взаимосвязаны. Боль может мешать засыпанию или заставляет пациентов просыпаться ночью. Некоторые пациенты не могут найти удобное положение для сна и пытаются спать в кресле или сидя. Все это снижает как качество, так и количество восстановительного сна, что, наряду с самой болью, может вызвать ощущение выраженной усталости, которая, в свою очередь, ограничивает социальное функционирование человека [12].

## Особенности диагностики

СМБ достаточно легко диагностировать на основании жалоб, истории болезни и в некоторых случаях результатов нейровизуализации (рентгенографии или магнитно-резонансной томографии). СМБ часто локализуется в определенной области и сопровождается утомляемостью и нарушением сна, которые могут быть вызваны болевым синдромом. Причиной появления СМБ может быть травма. При опросе пациента необходимо уточнить историю настоящего заболевания (похожие приступы боли в анамнезе, результаты диагностических тестов, предыдущая и настоящая терапия, в том числе психотропными препаратами) и наличие сопутствующих состояний. Физическое обследование должно включать в себя оценку неврологического статуса, включая моторные, сенсорные и вегетативные нарушения, и проведение костно-мышечного тестирования [14]. В обязательном порядке следует проводить биопсихосоциальную оценку, в том числе оценку бытового и профессионального статуса и возможного влияния предыдущего лечения на образ жизни [15].

## Оценка болевого синдрома

При сборе анамнеза целесообразно определить тип боли, ее выраженность и наличие функциональной дезадаптации. Это позволяет выявить пациентов с персистирующей болью и выбрать вариант дальнейшего лечения [16]. В международных руководствах настоятельно рекомендуется использовать наиболее полные опросники для оценки боли, такие как опросник McGill [17]. Как правило, инструменты оценки боли можно разделить на одномерные и многомерные [16].

- Одномерные шкалы измеряют только интенсивность боли и обычно используются для оценки острой боли, например, визуальная аналоговая шкала (ВАШ) или вербальная оценочная шкала [18].
- Многомерные шкалы измеряют степень выраженности болевого синдрома в баллах, а также позволяют дополнительно оценить такие симптомы, как нарушение сна, изменение настроения, аппетит и др. Для оценки хронической боли используются многомерные шкалы, например, опросник McGill Pain Questionnaire и шкалу оценки боли.
- Диагностические шкалы нейропатической боли могут включать в себя как оценку болевых симптомов и клиническое обследование, так и данные лабораторных исследований. Например, оценка по Douleur Neuropathique EN 4 (DN4) состоит из десяти пунктов (7 симптомов и 3 пункта из клинического обследования), а опросник Pain DETECT содержит девять пунктов, о которых сообщают сами пациенты и которые не требуют дополнительного клинического обследования [19].

## Общие рекомендации по ведению пациентов с СМБ

Для купирования болевого синдрома используют сочетание медикаментозных и немедикаментозных вмешательств. Выделяют следующие положения, которые следует учитывать при ведении пациентов с СМБ:

1. Информирование пациентов об их состоянии, ресурсах самопомощи и вариантах лечения, а также использование общих процессов принятия решений. Рекомендации по немедикаментозным методам лечения, таким как физическая активность, отдых, физические упражнения и т.д.

2. Проведение всестороннего обследования пациента, включая подробный сбор анамнеза с оценкой физических и психосоциальных факторов, и физическое исследование, в том числе полную неврологическую оценку. Не рекомендуется проведение рентгенологического обследования при отсутствии показаний.

3. Мультимодальные и междисциплинарные вмешательства должны быть частью стратегии лечения.

4. Быстрое возвращение к обычной бытовой и профессиональной активности с постоянной оценкой улучшения состояния пациента, включая использование показателей результатов для оценки динамики процесса и формирования положительной обратной связи [20].

Мультимодальный подход к лечению боли заключается в использовании методов лечения из одной или нескольких клинических дисциплин, включенных в общий план лечения. Имеются убедительные доказательства того, что одновременное использование нескольких препаратов с разными механизмами действия сопровождается лучшим обезболиванием и меньшим количеством побочных эффектов [21].

Мультидисциплинарный подход касается различных аспектов болевых состояний, включая биопсихосоциальные. В настоящее время многопрофильные службы лечения боли предлагают различные согласованные подходы к ведению данной группы больных, делая акцент на том, что болевой синдром является многогранной проблемой, требующей разностороннего подхода и непрерывности лечения [22]. В основную группу мультидисциплинарной лечебной службы могут входить следующие специалисты, проводящие оценку и корректирующие тактику лечения: врач физической реабилитации, невролог, эрготерапевт, а также психиатр или клинический психолог с учетом необходимости [23].

## Фармакологический подход

В развитии СМБ имеют значение воспаление, вовлечение связочного аппарата, стойкое напряжение мышц, нарушения биомеханики, недостаточность антиноцицептивных механизмов и периферическая и центральная сенситизация, которые определяют спектр лекарственных средств, применяющихся для лечения боли независимо от ее этиологии [24]. Еще в 1986 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) предложила схему противоболевой терапии [25], которая предполагает выбор самого удобного пути введения анальгетика (например, внутрь), регулярное его применение (по часам), выбор препарата в зависимости от типа и интенсивности боли (по принципу “лестницы”) и соответствие финансовым возможностям пациента [26].

Отдельно в терапии СМБ рассматриваются препараты, относящиеся к группе миорелаксантов. Их эффективность наиболее убедительно доказана у пациентов с болью в спине [27]. Один из препаратов данной группы – толперизона гидрохлорид, который подавляет активность потенциалзависимых натриевых и калиевых каналов, снижает амплитуду и частоту потенциалов действия, что приводит к расслаблению мышц без развития седативного эффекта и синдрома отмены [28].

Новая таблетированная форма толперизона гидрохлорида (Мидокалм Лонг), содержащая 450 мг активного действующего вещества и оказывающая пролонгированное действие, характеризуется доказанной терапевтической эквивалентностью стандартной форме препарата (Мидокалм 150 мг), которую назначают три раза в сутки. При применении пролонгированной формы лекарственное вещество высвобождается медленно и равномерно в течение суток, поэтому пики концентрации действующего вещества отсутствуют. Это обеспечивает необходимую терапевтическую концентрацию препарата в течение длительного времени и благоприятный профиль безопасности [29]. Возможность приема пролонгированного препарата один раз в день позволяет повысить приверженность к лечению и улучшить качество жизни пациентов с СМБ, что соответствует позиции биопсихосоциальной модели ведения.

**Конфликт интересов:** нет.


1. McIntosh G, Hall H. Low back pain (acute). BMJ Clin Evid 2011;2011:1102.
2. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet 2017;390(10100):1211-59.
3. Smith E, Hoy DG, Cross M, et al. The global burden of other musculoskeletal disorders: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. Ann Rheum Dis 2014;73(8):1462-9.
4. Cimmino MA, Ferrone C, Cutolo M. Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. Best Pract Res Clin Rheumatol 2011;25(2):173-83.
5. Friedly J, Standaert C, Chan L. Epidemiology of spine care: the back pain dilemma. Phys Med Rehabil Clin N Am 2010;21(4):659-77.
6. Murphy L, Helmick C. The impact of osteoarthritis in the UnitedStates: a population-health perspective. Am J Nurs 2012;112(3 Suppl 1):13-9.
7. Scott A, Ashe MC. Common tendinopathies in the upper and lower extremities. Curr Sports Med Rep 2006;5(5):233-41.
8. Ernstzen DV, Louw QA, Hillier SL. Clinical practice guidelines for the management of chronic musculoskeletal pain in primary healthcare: a systematic review. Implement Sci 2017;12(1):1.
9. Koechlin H, Whalley B, Welton NJ, Locher C. The best treatment option(s) for adult and elderly patients with chronic primary musculoskeletal pain: a protocol for a systematic review and network meta-analysis. Syst Rev 2019;8:269.
10. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet 2018;392(10159): 1789-858.
11. Lewis R, Ɜlvarez CBG, Rayman M, et al. Strategies for optimising musculoskeletal health in the 21st century. BMC Musculoskelet Disord 2019;20(1):164.
12. Dieppe P. Chronic musculoskeletal pain. BMJ 2013;346:f3146.
13. Russell IJ. Future perspectives in generalised musculoskeletal pain syndromes. Best Pract Res Clin Rheumatol 2011;25(2):321-31.
14. 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.
15. American Society of Anesthesiologists Task Force on Chronic Pain Management; American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. Practice guidelines for chronic pain management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Chronic Pain Management and the American

Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. Anesthesiology 2010; 112(4):810-33.
16. Schug SA, Palmer GM, Scott DA, et al. Acute pain management: scientific evidence, fourth edition, 2015. Med J Aust 2016;204(8):315-7.
17. Rawal N. Current issues in postoperative pain management. Eur J Anaesthesiol 2016;33(3):160-71.
18. El-Tallawy SN, Nalamasu R, Pergolizzi JV, Gharibo C. Pain management during the COVID-19 pandemic. Pain Ther 2020;9:453–66.
19. Bennett MI, Attal N, Backonja MM, et al. Using screening tools to identify neuropathic pain. Pain 2007;127(3):199-203.
20. Chou R, СШtO P, Randhawa K, et al. The Global Spine Care Initiative: applying evidence-based guidelines on the non-invasive management of back and neck pain to low- and middle-income communities. Eur Spine J 2018;27(Suppl 6):851-60.
21. Gatchel RJ, Peng YB, Peters ML, et al. The biopsychosocial approach to chronic pain: scientific advances and future directions. Psychol Bull 2007;133(4):581–624.
22. Loeser, John D. Bonica's management of pain. Vol. 3. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
23. King J, Kelleher WJ. The chronic pain syndrome: the inpatient interdisciplinary rehabilitative behavioral modification approach. Phys Med Rehabil: State of the Art Rev 1991;5(1):165-86.
24. Kroenke K, Krebs EE, Bair MJ. Pharmacotherapy of chronic pain: a synthesis of recommendations from systematic reviews. Gen Hosp Psychiatry 2009;31:206-19.
25. Christo PJ, Mazloomdoost D. Cancer pain and analgesia. Ann N Y Acad Sci 2008;1138:278-98.
26. Yang J, Bauer BA, Wahner-Roedler DL, et al. The modified WHO analgesic ladder: is it appropriate for chronic non-cancer pain? J Pain Res 2020;13:411-7.
27. Van Tulder MW, Touray T, Furlan AD, et al. Muscle relaxants for non-specific low back pain. Cochrane Database Syst Rev 2003;(2):CD004252.
28. Fels G. Tolperisone: evaluation of the lidocaine-like activity by molecular modeling. Arch Pharm (Weinheim) 1996;329(4):171-8.
29. Парфенов В.А., Богданов Э.И., Ласков В.Б. и др. Многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование эффективности и безопасности толперизона гидрохлорида пролонгированного высвобождения 450 мг (прием один раз в сутки) и толперизона гидрохлорида (Мидокалм®) 150 мг (прием три раза в сутки) при острой неспецифической боли в нижней части спины. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2021;13(6):14-22. [Parfenov VA, Bogdanov EI, Laskov VB, et al. Multicenter, randomized, double-blind study of the efficacy and safety of prolonged release tolperisone hydrochloride 450 mg (Mydocalm® Long, once daily) and tolperisone hydrochloride 150 mg (three times daily) for acute non-specific lower back pain. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics 2021;13(6):14-22 (In Russ.].

## Musculoskeletal pain: diagnostic issues and treatment

**L.V. Klimov**

Institute for Cerebrovascular Pathology and Stroke,
Federal Center for Brain and Neurotechnologies, Moscow, Russia

Musculoskeletal pain is one of the main manifestations of joint and spine diseases. Chronic pain poses an enormous burden for patients, society and health care system. Patient with musculoskeletal pain requires multimodal therapy. Risk factors for chronic pain should be identified using biopsychosocial model. Review article presents approaches to treatment of musculoskeletal pain.

**Key words.** *Musculoskeletal pain, nonspecific low bach pain, treatment, reabilitation.*

**Conflict of interest:** none declared.

**Correspondence to:** L.V. Klimov. Ostrovityanova 1/10, Moscow 117513, Russia. dr.klimov@mail.ru.

**To cite:** Klimov LV. Musculoskeletal pain: diagnostic issues and treatment. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(4):61-64 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2022-4-61-64.

# Актуальные вопросы патогенетического лечения болезни Фабри в Российской Федерации

С.В. Моисеев, Л.М. Кузенкова, Н.Д. Вашакмадзе, Е.М. Шилов, О.Н. Котенко, Т.В. Подклетнова, А.Н. Семячкина, М.С. Харлап

Информация об участниках экспертного совета приведена в конце публикации.

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

**Для цитирования:** Моисеев С.В., Кузенкова Л.М., Вашакмадзе Н.Д., Шилов Е.М., Котенко О.Н., Подклетнова Т.В., Семячкина А.Н., Харлап М.С. Актуальные вопросы патогенетического лечения болезни Фабри в Российской Федерации. Клин фармакол тер 2022;31(4):66-68. DOI 10.32756/0869-5490-2022-4-66-68.

13 октября 2022 года в Москве состоялся совет экспертов, целями которого были:

- обсуждение показаний для проведения ферментозаместительной терапии при болезни Фабри;
- внедрение междисциплинарного подхода к ведению пациентов с болезнью Фабри, включение в рабочую группу по обновлению клинических рекомендаций нефрологов, неврологов, кардиологов и генетиков;
- утверждение возможных критериев перевода пациентов с болезнью Фабри, получающих ферментозаместительную терапию агалсидазой альфа на агалсидазу бета и наоборот.

Болезнь Фабри (БФ) – это редкое наследственное заболевание, причиной которого являются мутации гена GLA на Х-хромосоме. В результате снижения или полного отсутствия активности лизосомного фермента α-галактозидазы А при БФ нарушается обмен гликофосфолипидов, которые накапливаются в различных органах и тканях, в том числе почках, сердце, центральной и периферической нервной системе, что приводит к нарушению их функции и развитию угрожающих жизни осложнений [1].

Типичные симптомы болезни Фабри, такие как нейропатическая боль, ангиокератомы, снижение/отсутствие потоотделения, желудочно-кишечные расстройства, появляются в детском и подростковом возрасте и предшествуют развитию нефропатии и поражения других органов, однако заболевание долгое время остается нераспознанным вследствие низкой осведомленности врачей о редких болезнях [2].

В Российской Федерации выявлено всего около 350 пациентов с установленным диагнозом БФ, включая взрослых и детей, хотя этот показатель составляет, вероятно, не более 15% от их истинного количества [2].

Участники совета экспертов обсудили актуальные вопросы диагностики и патогенетического лечения БФ в Российской Федерации: социальное бремя болезни, роль БФ в развитии терминальной стадии почечной недостаточности, место болезни в структуре хронической болезни почек, БФ как системное заболевание, необходимость раннего выявления БФ для увеличения продолжительности жизни пациентов и улучшения ее качества, вопросы организации медицинской помощи и лекарственного обеспечения пациентов.

Все участники отметили, что в настоящее время существуют очевидные сложности диагностики БФ, связанные с низкой осведомленностью врачей об этом заболевании и системностью клинических проявлений. Таким образом, многие пациенты с БФ в России не имеют установленного диагноза и не получают адекватного лечения.

## Патогенетическое лечение болезни Фабри

Заместительная терапия рекомбинантными препаратами α-галактозидазы А у пациентов с болезнью Фабри проводится с 2001 года. С этой целью применяют агалсидазу альфа и агалсидазу бета, которые вводят внутривенно в дозе 0,2 мг/кг каждые две недели и 1,0 мг/кг каждые две недели, соответственно. Данные препараты получены с помощью

генно-инженерного метода и отличаются по технологии производства. Агалсидаза альфа производится на линии клеток человека, а агалсидазу бета получают с использованием культуры клеток яичника китайского хомячка [3,4]. Различия в молекулярной структуре и более близкий к человеческому профиль гликозилирования агалсидазы альфа обусловливают различные режимы дозирования двух препаратов [5]. Определенное значение имеет также образование нейтрализующих антител, частота которого, по-видимому, выше при лечении агалсидазой бета [6], хотя влияние антительного ответа на эффективность лечения убедительно не доказано.

Эффективность и безопасность обоих рекомбинантных препаратов α-галактозидазы А установлены в многочисленных двойных слепых, рандомизированных, плацебо-контролируемых и наблюдательных исследованиях, включая международные регистры (Fabry Outcomes Survey и Fabry Registry), которые проводились на протяжении 20 лет. Благоприятные эффекты ферментозаместительной терапии включали в себя уменьшение нейропатической боли и желудочно-кишечных нарушений, улучшение качества жизни, замедление прогрессирования нефропатии и гипертрофии миокарда левого желудочка. Результаты международных регистров показали также, что ферментозаместительная терапия вызывает снижение риска неблагоприятных клинических исходов БФ и увеличивает продолжительность жизни пациентов [7-10].

**Агалсидаза альфа (Реплагал)** производится на линии клеток человека и применяется в дозе 0,2 мг/кг внутривенно капельно в течение 40 мин [3].

**Агалсидаза бета (Фабразим)** получают генно-инженерным методом с использованием культуры клеток яичника китайского хомячка. Рекомендуемая доза составляет 1 мг/кг каждые 2 недели в виде внутривенной инфузии. Начальная скорость инфузии не должна превышать 0,25 мг/мин (15 мг/ч), чтобы свести к минимуму риск инфузионных реакций. Если пациент хорошо переносит инфузии препарата, то в последующем скорость его введения может быть постепенно увеличена [4].

Согласно клиническим рекомендациям по лечению болезни Фабри [11]:

- ферментозаместительная терапия рекомендуется всем пациентам мужского пола после подтверждения диагноза БФ лабораторными методами;
- женщинам с БФ ферментозаместительную терапию следует начинать при наличии клинических проявлений, снижающих качество жизни, и/или признаков прогрессирующего поражения органов-мишеней: кризы Фабри, резистентная к стандартной терапии рецидивирующая или хроническая невропатическая боль в кистях и стопах, персистирующая протеинурия, снижение скорости клубочковой фильтрации <80 мл/мин/1,73 м$^2$, поражение сердца, нарушения мозгового кровообращения и/или ишемические изменения головного мозга на МРТ [11].

Прекращение ферментозаместительной терапии и перерывы в лечении нежелательны, поскольку могут привести к ухудшению состояния пациентов.

Агалсидаза альфа и агалсидаза бета производятся на разных линиях клеток, отличаются по строению, имеют различные международные непатентованные наименования (МНН) и не являются взаимозаменяемыми. Согласно российским клиническим рекомендациям по лечению болезни Фабри перевод пациента с одного препарата на другой возможен в случае развития тяжелых нежелательных реакций. Решение о замене лекарственного средства принимается консилиумом специалистов, а пациент или его законные представители должны быть проинформированы о причине замены препарата и дальнейшей тактике ведения [11].

## Заключение

1. Диагностика и лечение пациентов с БФ – междисциплинарная проблема, к решению которой должны привлекаться различные специалисты, в том числе терапевты, нефрологи, кардиологи, неврологи, офтальмологи и генетики.
2. С учетом многообразия клинических проявлений БФ, включающих поражение центральной и периферической нервной системы, почек, сердца и других органов, в подготовке клинических рекомендаций по диагностике и лечению данной патологии должны принимать участие представители разных специальностей.
3. Ферментозаместительная терапия рекомендуется всем пациентам мужского пола после подтверждения диагноза БФ лабораторными методами, в то время как у женщин патогенетическую терапию начинают при наличии клинических проявлений, снижающих качество жизни (хроническая нейропатическая боль кистях и стопах, особенно при неэффективности симптоматической терапии, желудочно-кишечные нарушения) и/или признаков поражения органов-мишеней, прежде всего почек (персистирующая альбуминурия/протеинурия и/или снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации <80 мл/мин/1,73 м$^2$), сердца (гипертрофия миокарда) и/или головного мозга (нарушения мозгового кровообращения и/или ишемические изменения, выявленные при магнитно-резонансной томографии).
4. Препараты агалсидаза альфа и агалсидаза бета производятся на разных линиях клеток, имеют разные МНН и не являются взаимозаменяемыми.
5. Переключение с одного препарата на другой возможно только в случае возникновения неконтролируемых серьезных нежелательных явлений, повторяющихся несмотря на адекватную премедикацию перед инфузией. Решение о переводе должно приниматься только коллегиальным заключением врачебного консилиума представителей нескольких Федеральных центров.
6. Прекращение ферментозаместительной терапии или перерывы в лечении нежелательны и могут привести к ухудшению состояния пациентов.

7. С целью улучшения доступности патогенетического лечения детей с БФ целесообразно вынести на обсуждение экспертного совета фонда “Круг добра” вопроса об обеспечении детей ферментзаместительной терапией за счет средств данного фонда.
8. Довести до сведения медицинского сообщества основные положения проекта клинических рекомендаций по лечению пациентов с болезнью Фабри.


1. Germain DP. Fabry disease. Orphanet J Rare Dis 2010;5:30.
2. 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.)].
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Реплагал ЛСР-000551/09.
4. Инструкция по медицинскому применению препарата Фабразим ЛСР-003334/09
5. Моисеев С.В., Новиков П.И., Фомин В.В. Лечение болезни Фабри. Клин фармакол тер 2016;25(4):63-70 [Moiseev SV, Novikov PI, Fomin VV. Treatment for Fabry disease. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2016;25(4):63-70 (In Russ.)].
6. Deegan PB. Fabry disease, enzyme replacement therapy and the significance of antibody responses. J Inherit Metab Dis 2012;35(2):227-43.
7. Beck M, Ramaswami U, Hernberg-Ståhl E, et al. Twenty years of the Fabry Outcome Survey (FOS): insights, achievements, and lessons learned from a global patient registry. Orphanet J Rare Dis. 2022 Jun 20;17(1):238.
8. Feriozzi S, Linhart A, Ramaswami U, et al. Effects of baseline left ventricular hypertrophy and decreased renal function on cardiovascular and renal outcomes in patients with Fabry disease treated with agalsidase Alfa: a Fabry Outcome Survey Study. Clin Ther 2020;42(12):2321-30.
9. Hopkin RJ, Cabrera G, Charrow J, et al. Risk factors for severe clinical events in male and female patients with Fabry disease treated with agalsidase beta enzyme replacement therapy: Data from the Fabry Registry. Mol Genet Metab 2016;119(1-2):151-9.
10. Ortiz A, Abiose A, Bichet DG, et al. Time to treatment benefit for adult patients with Fabry disease receiving agalsidase alfa: data from the Fabry Registry. J Med Genet 2016;53(7):495-502.
11. Клинические рекомендации по лечению болезни Фабри. Москва, 2019.


**Участники экспертного совета:**

*С.В. Моисеев,* профессор, член-корр. РАН, директор Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет),

*Л.М. Кузенкова,* профессор, руководитель отделения психоневрологии и психосоматической патологии НМИЦ здоровья детей Минздрава РФ,

*Н.Д. Вашакмадзе,* профессор, руководитель отдела орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний ЦКБ РАН,

*Е.М. Шилов,* профессор, главный внештатный специалист нефролог Минздрава РФ, председатель профильной комиссии по нефрологии Минздрава РФ, профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет),

*О.Н. Котенко,* кандидат мед. наук, главный внештатный специалист нефролог Департамента здравоохранения города Москвы, руководитель Московского городского научно-практического центра нефрологии и патологии трансплантированной почки, доцент кафедры госпитальной терапии РУДН,

*Т.В. Подклетнова,* кандидат мед. наук, старший научный сотрудник отделения психоневрологии и психосоматической патологии НМИЦ здоровья детей Минздрава РФ,

*А.Н. Семячкина,* доктор мед. наук, главный научный сотрудник отделения клинической генетики НИКИ педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева,

*М.С. Харлап,* кандидат мед. наук, ведущий научный сотрудник Отдела нарушений сердечного ритма и проводимости НМИЦ терапии и профилактической медицины Минздрава РФ.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

# Химическая структура, механизм действия и проблемы безопасности антибиотиков из группы макролидов

А.А. Скрябина[1], В.В. Никифоров[1], М.З. Шахмарданов[1], М.С. Застрожин[2,3], Д.А. Сычев[2]

[1]Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, [2]Московский научно-практический центр наркологии ДЗ Москвы, [3]Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва

**Для корреспонденции:** А.А. Скрябина. 117997, Москва, ул. Островитянова, 1. anna.skryabina.85@mail.ru

**Для цитирования:** Скрябина А.А., Никифоров В.В., Шахмарданов М.З. и др. Химическая структура, механизм действия и проблемы безопасности антибиотиков из группы макролидов. Клин фармакол тер 2022;31(4):71-76 [Skryabina AA, Nikiforov VV, Shakhmardanov MZ, et al. Macrolide antibiotics: chemical structure, mechanism of action and safety issues. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(4):71-76 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2022-4-71-76.

Целью обзора была систематизация научных данных о химической структуре, механизме действия и проблемах безопасности макролидных антибиотиков. Поиск статей проводили в базах данных PubMed и Google Scholar с 2010 по 2021 г. по ключевым словам *macrolides, macrolide antibiotics, erythromycin, clarithromycin, azithromycin, mechanism of action, adverse drug reactions, toxicity*. Макролиды представляют собой класс антибиотиков широкого спектра действия, используемых для лечения как местных, так и системных инфекционных заболеваний. Хотя лечение макролидами считается в целом безопасным, у ряда пациентов оно может быть сопряжено с развитием дозозависимых нежелательных лекарственных реакций (НЛР).

**Ключевые слова.** *Макролиды, антибиотики, механизм действия, фармакоэпидемиология, безопасность, нежелательные лекарственные реакции.*

Сначала так называемой “золотой эры” открытия антибиотиков с 1930-х по 1960-е годы макролидные антибиотики широко изучали [1]. Макролиды представляют собой класс антибиотиков широкого спектра действия, используемых для лечения как местных, так и системных инфекционных заболеваний, включая инфекции кожи, дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта и половых путей [2]. Макролиды не только обладают антибактериальной активностью, но и оказывают иммуномодулирующее действие [3,4]. Кроме того, недавние исследования показали потенциальные клинические преимущества макролидов при лечении хронических воспалительных заболеваний дыхательных путей [5]. Макролидные антибиотики проявляют бактериостатическую (преимущественно) и бактерицидную активность (как правило, при использовании в высоких концентрациях в отношении микроорганизмов, находящихся в фазе роста [6]) против различных бактерий, а также внутриклеточных и мембранных паразитов [1,7].

## Выделение природных макролидов и их химическая структура

В 1950 году из актинобактерий рода *Streptomyces* был выделен первый макролидный антибиотик, названный пикромицином из-за горького вкуса (от древнегреческого *pikro* – горький) [8]. Основной особенностью структуры пикромицина, характерной и для всех позже выделенных макролидов, является наличие в молекуле макроциклического лактонного кольца [9], от которого и происходит название “макролиды”, предложенное Woodward в 1957 году [10].

Макролидные антибиотики классифицируются по размеру макроциклического лактонного кольца в зависимости от количества атомов углерода и по своей химической структуре представляют собой 12-, 14-, 16- или 18-членные полигидроксилактоны, подвергнутые О-гликозилированию как минимум по одному атому углерода: обычно кладинозой или десозамином, но иногда и другими дезокси- или аминодезоксисахарами [11]. Кроме того, описаны макролиды с более крупными макроциклическими кольцами, примерами которых являются цитотоксический свинхолид H, обладающий 40-членным лактонным кольцом и полученный из новозеландской глубоководной морской губки *Lamellomorpha strongylata*, и 62-членный полиоловый симбиодинолид, полученный из симбиотических динофлагеллят рода *Symbiodinium* [12]. Поэтому макролиды можно рассматривать в более широком

смысле как класс соединений, содержащих кольцо из двенадцати или более членов.

Представителем группы 12-членных макролидов является метимицин, который синтезируется *Streptomyces venezuelae* [7]. Эритромицин является наиболее известным представителем 14-членных макролидов. Другими представителями указанной группы являются олеандомицин, ланкамицин и пикромицин [7]. Эритромицин был впервые выделен учеными фармацевтической компании "Eli Lilly and Co" в 1952 г. из актиномицета *Saccharopolyspora erythreus*, содержавшегося в образцах почвы, полученных на Филиппинах [13]. Макроциклическое кольцо нестабильно в кислой среде, поэтому при попадании в желудок эритромицин преобразуется в ангидроэритромицин в результате внутримолекулярной реакции дегидратации. При этом он теряет антибактериальную активность и вызывает тошноту [14]. Усилия по стабилизации макроциклического кольца привели к открытию кислотоустойчивых макролидных антибиотиков второго поколения, в частности 14-членных кларитромицина и рокситромицина, а также 15-членного азитромицина [15].

Кларитромицин (6-О-метилэритромицин) отличается от эритромицина наличием метокси-группы в положении С6 вместо гидроксильной группы [16]. Азитромицин (9-деоксо-9а-аза-9а-метил-9а-гомоэритромицин А) входит в подкласс азалидов и содержит 15-членное кольцо, включающее метилзамещенный атом азота в положении 9а [2]. Вследствие особенностей химической структуры, метаболизм азитромицина протекает иначе, чем эритромицина и кларитромицина [17]

16-членные макролиды составляют значительный класс антибиотиков, которые в настоящее время остаются в тени более известных 14-членных макролидов [18]. Они используются преимущественно в ветеринарии. К числу 16-членных макролидов, одобренных для клинического применения, относятся антибактериальные средства природного происхождения джозамицин, спирамицин, тилозин и мидекамицин, а также полусинтетические препараты миокамицин, рокитамицин, тилмикозин и тилдипирозин [18]. Кроме того, природные 16-членные макролиды включают соединения с атипичной биологической активностью, например, авермектин B1a, выделенный из образца почвы в институте Китасато. В отличие от типичных макролактонов, авермектин B1a обладает антипаразитарной и инсектицидной активностью, но не является эффективным антибактериальным средством [19].

Помимо размера лактонного кольца, макролиды отличаются друг от друга по углеводным остаткам (дисахаридным или моносахаридным), присоединенным к лактонному кольцу [7].

Понимание структуры макролидов имеет решающее значение для определения их биологической активности. Недавние физико-химические исследования кларитромицина и азитромицина показывают, что их конформация в значительной степени определяет липофильность и способность препаратов накапливаться в клетках и влияние макролидов на бактериальные мембраны [20,21].

## Механизм действия макролидов

Рибосома, отвечающая за синтез всех клеточных белков, является одной из лучших мишеней для антибиотиков [22]. Бактериальная рибосома имеет коэффициент седиментации 70S и включает три типа РНК (23S, 5S и 16S) и более 50 белков, образующих две субъединицы: малую (30S) и большую (50S) [23].

Синтез белка начинается на малой субъединице с помощью факторов инициации, при участии которых инициаторная формил-метионил-тРНК поступает в Р-сайт пептидилтрансферазного центра рибосомы (ПТЦ) и позиционируется на старт-кодоне [24]. Субъединицы 50S и 30S связываются, образуя 70S инициаторный комплекс, готовый к вступлению в фазу элонгации трансляции [25]. Первый кодон открытой рамки считывания, расположенный в А-сайте рибосомы, считывается тройным комплексом, состоящим из аминоацил-тРНК (аа-тРНК), фактора элонгации Tu (EF-Tu) и гуанозинтрифосфата (ГТФ) [26,27]. Считывание кодона А-сайта родственной аа-тРНК запускает гидролиз ГТФ на EF-Tu и высвобождение аа-тРНК в А-сайт рибосомы [23]. 3′-ССА-концы аа-тРНК помещаются в ПТЦ субъединицы 50S, и спонтанно происходит реакция транспептидации, в результате которой растущая пептидная цепь удлиняется на один аминокислотный остаток [28]. Транслокация мРНК и тРНК катализируется фактором элонгации G (EF-G) и ГТФ. Элонгация повторяется до тех пор, пока стоп-кодон не войдет в А-сайт рибосомы [29]. Факторы терминации (RF1 и RF2) узнают стоп-кодон и катализируют гидролиз пептидил-тРНК в Р-сайте, высвобождая синтезированный пептид из рибосомы [30]. Затем происходит рециркуляция, в ходе которой 70S рибосома диссоциирует на отдельные субъединицы при совместном воздействии EF-G и фактора рециркуляции рибосом (RRF) [31,32].

Многие антибактериальные средства ингибируют рост клеток, нарушая функционирование рибосом [23]. Недавние исследования показали, что макролиды являются модуляторами трансляции [22]. Молекулярной мишенью макролидов является 50S субъединица бактериальной рибосомы [33-37]. Макролидные антибиотики ингибируют синтез белка путем связывания с большой субъединицей рибосомы в области выходного туннеля (*nascent peptide exit tunnel, NPET*) [38].

Макролиды имеют сродство к NPET, поскольку их сайт связывания расположен вблизи ПТЦ и занимает верхнюю часть туннеля [39]. Сайты связывания разных макролидных антибиотиков не идентичны, хотя и в значительной степени перекрываются [40]. В литературе описаны некоторые "навигационные точки", которые могут использоваться для определения сайта связывания макролида [41-43]. Связывание макролидов главным образом обусловлено формированием водородных связей и гидрофобных взаимодействий [22]. Макролиды взаимодействуют с азотистым основанием

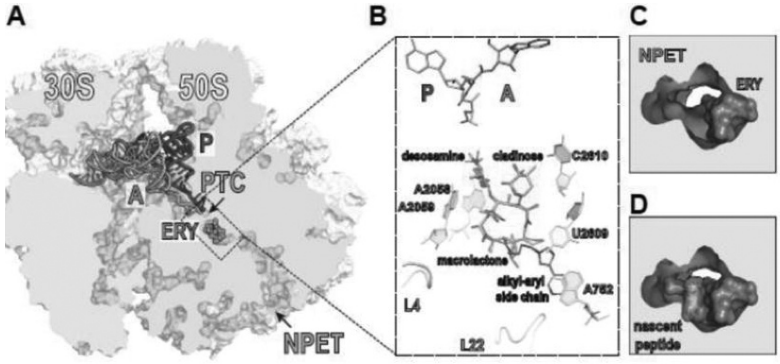


**Рис. 1. Механизм действия макролидов: сужение просвета NPET.** A. Сайт связывания макролида в бактериальной рибосоме. Поперечный разрез рибосомы, показывающий тРНК A- и P-сайтов и сегмент мРНК. Эритромицин (ERY) и другие макролиды связываются в NPET на небольшом расстоянии от ПТЦ. B. Сайт связывания макролида состоит в основном из рРНК. Лактонное кольцо макролидов (для сравнения наложены химические структуры эритромицина и телитромицина) лежит напротив стенки NPET, при этом сахара в положениях C3 и C5 выступают в направлении ПТЦ, но не достигают его активного сайта, а десозамин в положении C5 взаимодействует с нуклеотидными остатками A2058 и A2059 в NPET. C и D. Вид в просвет NPET из ПТЦ, показывающий, что макролид (эритромицин) сужает просвет туннеля (C). Оставшийся просвет NPET, тем не менее, достаточно широк для прохождения растущей полипептидной цепи (D). (Vazquez-Laslop N, Mankin AS, 2018)

A2058 23S рРНК посредством формирования водородной связи между гидроксильной группой дезозамина и атомом N1 A2058. Связывание макролидов стабилизируется за счет плотной упаковки гидрофобной части лактонного кольца между 2611 и 2057 нуклеотидами рРНК [7]. Каждый из углеводных остатков образует минимум одну водородную связь с остатками рРНК. Чем больше углеводных остатков в структуре макролида, тем сильнее его взаимодействие с NPET [39].

NPET, который имеет длину около 100Å и ширину 10-20Å, является каналом, по которому синтезированный белок покидает рибосому [44]. Функция NPET заключается не только в обеспечении беспрепятственного прохода через рибосому для вновь синтезированных полипептидных цепей, но и в регуляции самого процесса трансляции [28,45]. Специфические элементы туннеля контролируют аминокислотную последовательность растущей полипептидной цепи, и остановка трансляции может происходить в ответ на конкретные лекарственные средства или метаболиты [23,46].

Традиционно считалось, что макролиды останавливают трансляцию, просто закупоривая NPET и тем самым блокируя прохождение всех синтезированных полипептидов, как только они увеличиваются до размера 3-10 аминокислот [22]. В некоторой степени это мнение было подтверждено структурными исследованиями, показавшими, что молекула макролида, связавшись с NPET, значительно сужает просвет туннеля (рис. 1A-C) [47]. Однако в последние годы были получены новые данные, показавшие, что макролиды пропускают некоторые синтезируемые пептиды через NPET (рис. 1D) и ингибируют трансляцию в конкретных условиях, препятствуя полимеризации лишь некоторых аминокислотных последовательностей [48,49]. Так, некоторые белки не имеют проблемных последовательностей и продолжают синтезироваться, когда макролидные антибиотики находятся в области NPET [23]. Телитромицин, оказывающий бактерицидное действие, пропускает большее количество растущих пептидов, чем эритромицин, который оказывает бактериостатическое действие, поэтому было высказано предположение, что избирательное ингибирование синтеза белка является более вредным для клетки, чем равномерное ингибирование [7]. Результаты исследований позволяют предполагать наличие в NPET маломолекулярного кофактора и специфического растущего пептида [22]. Кофактор, связанный с рибосомой, ограничивает продвижение растущего белка, заставляя его принимать конкретную траекторию. Растущий полипептид, заблокированный в определенной конформации, и молекула кофактора взаимодействуют со специфическими элементами NPET, в результате чего интегрированный сигнал передается в ПТЦ. Под действием сигнала остановки свойства ПТЦ изменяются таким образом, что образование пептидных связей между специфическими донорными и акцепторными субстратами становится неэффективным [22].

Кинетический анализ макролидов показал, что большинство из них действуют как медленно связывающиеся ингибиторы [50]. Кроме того, при практически идентичных значениях показателей константы скорости ассоциации ($k_{on}$) показатели константы скорости диссоциации ($k_{off}$) у разных макролидов в значительной степени отличаются между собой. У некоторых макролидов значения $k_{off}$ чрезвычайно низкие, поэтому они почти необратимо связываются с рибосомой [7]. Высказано предположение, что столь низкие значения $k_{off}$ макролидов также могут способствовать их бактерицидному действию [51]. Рядом авторов показано, что макролиды ингибируют сборку рибосом [52,53], но это является вторичным эффектом, обусловленным ингибированием синтеза рибосомных белков [54]. Наконец, еще одним описанным механизмом действия макролидов является запуск рибосомного сдвига рамки, регулирующего экспрессию гена бактериальной защиты [7,55].

### Нежелательные лекарственные реакции

Хотя применение макролидов считается в целом безопасным, оно может быть сопряжено с развитием дозозависимых нежелательных лекарственных реакций (НЛР). Рассмотрим основные из них более подробно.

*Желудочно-кишечные нарушения.* Одними из самых распространенных НЛР, возникающих при приеме макролидных антибиотиков, являются желудочно-кишечные нарушения, в том числе диарея, боли и дискомфорт в животе, тошнота и рвота [4,56-58]. По данным опубликованного в 2019 г. обзора Cochrane,

нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта являются наиболее частыми НЛР при лечении макролидами [58]. При этом явных различий в частоте их возникновения при использовании разных макролидов или разных путей введения установлено не было.

Возникновение указанных НЛР обусловлено, прежде всего, прокинетическими эффектами макролидов, впервые описанными для эритромицина в 1986 году [59]. В кислой среде желудка эритромицин разрушается до промежуточного соединения 8,9-ангидроэритромицин-6,9-гемикетала, которое действует как агонист мотилиновых рецепторов [60], расположенных преимущественно в теле и антральном отделе желудка и двенадцатиперстной кишки [57], стимулируя двигательную активность гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта и вызывая нежелательные реакции [17, 61].

Азитромицин усиливает моторику желудочно-кишечного тракта и даже может использоваться для лечения гастропареза [62]. Примерно каждый пятый пациент, получающий азитромицин, жалуется на диарею [63]. Itoh и соавт. показали, что 14-членные макролиды эритромицин и олеандомицин оказывают сильное стимулирующее действие на моторную активность желудочно-кишечного тракта, в то время как 16-членные макролиды лейкомицин, ацетилспирамицин и тилозин не вызывают подобной реакции [64]. Приведенные данные указывают на наличие структурно-функциональных отношений между макролидными антибиотиками и НЛР со стороны желудочно-кишечного тракта [4].

Кишечная флора восприимчива к действию макролидов, поэтому их применение может вызвать дисбаланс между комменсальными бактериями, нативными для кишечника человека, и патогенными бактериями [65]. Продемонстрирована связь между использованием эритромицина в младенческом возрасте и развитием детского гипертрофического стеноза привратника [66].

В целом желудочно-кишечные нарушения являются наиболее частыми НЛР при назначении азитромицина и кларитромицина, но возникают реже, чем при использовании эритромицина [67].

*Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы.* В 2012 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) опубликовало предостережение о возможном повышении риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний при назначении азитромицина. Это заявление основывалось на статье, опубликованной в том же году в журнале The New England Journal of Medicine [68]. В марте 2013 г. было опубликовано официальное сообщение FDA о том, что применение азитромицина может вызвать изменения электрической активности сердца, способные привести к развитию жизнеугрожающей аритмии [69]. Указывалось, что этот риск особенно велик у пациентов с удлинением интервала QT, нарушениями сердечного ритма и низкой концентрацией калия или магния в крови. Следствием публикации заявления FDA стали внесение изменений в инструкцию по медицинскому применению азитромицина, а также повышение обеспокоенности практикующих врачей [70].

В настоящее время известно, что прием макролидов может быть сопряжен с развитием ряда серьезных НЛР со стороны сердечно-сосудистой системы, наиболее значимыми из которых являются длительная реполяризация [71], проаритмогенное действие [72] и потенциально жизнеугрожающая желудочковая тахикардия по типу “пируэт” (*torsades de pointes*, TdP) [73-75].

За последние 20 лет более 60% отзывов препаратов с фармацевтического рынка были связаны с их влиянием на длительность интервала QT, причем наибольшую проблему представляют фторхинолоны и 14- и 15-членные макролиды [76,77], что может препятствовать их применению у отдельных категорий пациентов [78].

Удлинение интервала QT на фоне применения макролидов обусловлено их дозозависимым блокирующим действием на сердечные калиевые каналы − hERG (*human ether-a-go-go related gene*), обеспечивающие быстро активирующийся ток задержанного выпрямления (IKr) [77,79]. Таким образом, способность макролидов вызывать пролонгацию интервала QT определяется их антагонистической активностью в отношении IKr [78]. Влияние макролидов на реполяризацию отмечается только в волокнах пучка Гиса, Пуркинье и М-клетках миокарда желудочков и почти отсутствует в эндокарде и эпикарде, что приводит к дисперсии реполяризации миокарда и развитию аритмии [76].

Кроме того, результаты проведенных исследований показали, что при применении эритромицина одновременно с препаратами, ингибирующими CYP3A, риск внезапной сердечной смерти увеличивается в 2 раза, а риск сердечной смерти − почти в 5 раз [72].

*Холестатический гепатит.* Холестатический гепатит представляет собой редкую, но хорошо известную НЛР, которая может возникнуть при приеме макролидных антибиотиков [80,81]. Согласно опубликованным данным, у 1-2% взрослых пациентов на фоне лечения эритромицином возможно развитие лекарственного поражения печени, проявляющегося желтухой [82,83]. Холестаз может вызвать рвоту, а также служит причиной повышения активности аминотрансфераз и содержания билирубина. В пользу гепатоканаликулярного генеза желтухи свидетельствует высокий уровень щелочной фосфатазы в сыворотке крови при умеренном повышении активности аминотрансфераз [83]. Считается, что холестаз − это проявление гиперчувствительности к макролиду, а не следствие токсического действия лекарственного средства [84].

*Нарушения со стороны органа слуха.* Ототоксичность и конкретно нейросенсорная потеря слуха являются редкими, но серьезными НЛР, связанными с приемом макролидов [65]. Нарушения слуха чаще всего проявляются следующими симптомами, возникающими как по отдельности, так и в сочетании друг с другом: шум в ушах, расстройства звуковосприятия разной степени тяжести (от незначительного снижения слуха вплоть до полной глухоты), головокружение [85,86].

Большинство доступных публикаций, свидетельствующих о развитии НЛР со стороны органа слуха при назначении макролидов, представлены в форме описаний отдельных клинических случаев и серий случаев [87,88]. Так, Tseng и соавт. провели ретроспективный анализ историй болезней 46 пациентов с ВИЧ-инфекцией, получавших азитромицин. У 8 пациентов развилась ототоксичность, в среднем, через 9,4 недели применения азитромицина в средней дозе 600 мг/сут [89]. Пациенты не получали сопутствующей медикаментозной терапии, которая могла быть причиной НЛР, поэтому авторы предположили, что пациенты, длительно получающие макролиды, подвержены высокому риску развития ототоксичности [89]. В другом исследовании у пациентов, получавших азитромицин, нарушения слуха развивались достоверно чаще, чем у пациентов, получавших плацебо [90].

В литературе также описано развитие двусторонней непродолжительной потери слуха на высокие частоты в сочетании с высокочастотным шумом в ушах и головокружением на фоне назначения эритромицина в высоких дозах [91]. Описанная НЛР исчезла спустя 2 недели после отмены антибиотика. Другие случаи развития нейросенсорной тугоухости были связаны с использованием кларитромицина [92,93].

В 2018 году был опубликован систематический обзор 44 публикаций, в которых были описаны 78 подтвержденных случаев нейросенсорной тугоухости на фоне приема макролидов. Авторы обзора пришли к выводу о том, что она может развиться даже при назначении макролидов внутрь в стандартных дозах [94].

*Синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.* При назначении макролидов возможно развитие таких серьезных НЛР, как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз [95]. В 2021 году был опубликован обзор опубликованных описаний клинических случаев возникновения синдрома Стивенса-Джонсона/токсического эпидермального некролиза на фоне применения макролидов, в который были включены 25 публикаций [96]. Эти НЛР были зарегистрированы при лечении азитромицином (n=11), кларитромицином (n=7), эритромицином (n=5), рокситромицином (n=2) и телитромицином (n=2). Возраст пациентов составлял от 2 до 77 лет. Синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз являются тяжелыми жизнеугрожающими состояниями, поэтому практикующие врачи должны помнить о том, что назначение макролидных антибиотиков может быть сопряжено с развитием указанных НЛР.

**Конфликт интересов:** нет.


1. Nathan C, Cars O. Antibiotic resistance − problems, progress, and prospects. N Engl J Med 2014;371(19):1761-3.
2. Zuckerman JM, Qamar F, Bono BR. Review of macrolides (azithromycin, clarithromycin), ketolids (telithromycin) and glycylcyclines (tigecycline). Med Clin North Am 2011;95(4):761-91,
3. Лещенко И.В. Макролиды: значение и безопасность для лечения пневмонии. РМЖ 2017;25(3):232-7.
4. Lenz KD, Klosterman KE, Mukundan H, Kubicek-Sutherland JZ. Macrolides: from toxins to therapeutics. Toxins (Basel) 2021;13(5):347.
5. Crosbie PA, Woodhead MA. Long-term macrolide therapy in chronic inflammatory airway diseases. Eur Respir J 2009;33(1):171-81..
6. Юдина Л.В. Возможности макролидов на современном этапе. Украинский пульмонологический журнал 2008;2:39-42.
7. Dinos G. The macrolide antibiotic renaissance. Br J Pharmacol 2017;174:2967-83.
8. Brockmann H, Henkel W. Pikromycin, ein bitter schmeckendes Antibioticum aus Actinomyceten. Chem Ber 1951;84(3):284-8.
9. Omura S. (ed.) Macrolide antibiotics: chemistry, biology, and practice. San Diego: Academic press, 2002, 635 pp.
10. Woodward R. Struktur und biogenese der makrolide. Angew Chem 1957;69:50-8.
11. Singh GS. Carbohydrate-based antibiotics: Opportunities and challenges. In: Carbohydrates in Drug Discovery and Development: Synthesis and Application. Amsterdam: Elsevier, 2020:523-59.
12. Zhang H, Zou J, Yan X, et al. Marine-derived macrolides 1990−2020: an overview of chemical and biological diversity. Mar Drugs 2021;19(4):180.
13. Park JW, Yoon YJ. Recent advances in the discovery and combinatorial biosynthesis of microbial 14-membered macrolides and macrolactones. J Ind Microbiol Biotechnol 2019;46(3-4):445-58.
14. Cyphert EL, Wallat JD, Pokorski JK, von Recum HA. Erythromycin modification that improves its acidic stability while optimizing it for local drug delivery. Antibiotics (Basel) 2017;6(2):11.
15. Fernandes P, Martens E, Pereira D. Nature nurtures the design of new semi-synthetic macrolide antibiotics. J Antibiot (Tokyo) 2017;70(5):527-33.
16. Douthwaite S. Structure−activity relationships of ketolides vs. macrolides. Clin Microbiol Infect 2001;7 Suppl 3:11-7.
17. Fohner AE, Sparreboom A, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: macrolide antibiotic pathway, pharmacokinetics/pharmacodynamics. Pharmacogenet Genomics 2017;27(4):164-7.
18. Arsic B, Barber J, Čikoš A, et al. 16-membered macrolide antibiotics: a review. Int J Antimicrob Agents 2018;51(3):283-98.
19. Janas A, Przybylski P. 14- and 15-membered lactone macrolides and their analogues and hybrids: structure, molecular mechanism of action and biological activity. Eur J Med Chem 2019;182:111662.
20. Gh MS, Wilhelm MJ, Dai HL. Azithromycin-induced changes to bacterial membrane properties monitored in vitro by second-harmonic light scattering. ACS Med Chem Lett 2018;9(6):569-74.
21. Ko□trun S, Kos VM, □kugor MM, et al. Around the macrolide - Impact of 3D structure of macrocycles on lipophilicity and cellular accumulation. Eur J Med Chem 2017;133:351-64.
22. Vázquez-Laslop N, Mankin AS. How macrolide antibiotics work. Trends Biochem Sci 2018;43(9):668-84.
23. Lin J, Zhou D, Steitz TA, et al. Ribosome-targeting antibiotics: modes of action, mechanisms of resistance, and implications for drug design. Annu Rev Biochem 2018;87:451-78.
24. Roy B, Liu Q, Shoji S, et al. IF2 and unique features of initiator tRNA(fMet) help establish the translational reading frame. RNA Biol 2018;15(4-5):604-13.
25. Kaledhonkar S, Fu Z, Caban K, et al. Late steps in bacterial translation initiation visualized using time-resolved cryo-EM. Nature 2019;570(7761):400-4.
26. Макарова Т.М., Богданов А.А. Рибосома как аллостерически управляемая молекулярная машина. Успехи биологической химии 2017;57:3-32.
27. Финкельштейн А.В., Разин С.В., Спирин А.С. Межсубъединичная подвижность рибосомы. Молекулярная биология 2018;52(6):921-34.
28. Polikanov YS, Aleksashin NA, Beckert B, Wilson DN. The mechanisms of action of ribosome-targeting peptide antibiotics. Front Mol Biosci 2018;5:48.
29. Sokabe M, Fraser CS. Toward a kinetic understanding of eukaryotic translation. Cold Spring Harb Perspect Biol 2019;11(2):a032706.
30. Adio S, Sharma H, Senyushkina T, et al. Dynamics of ribosomes and release factors during translation termination in E. coli. Elife 2018;7:e34252.
31. Zhou D, Tanzawa T, Lin J, Gagnon MG. Structural basis for ribosome recycling by RRF and tRNA. Nat Struct Mol Biol 2020;27(1):25-32.
32. Усачев К.С., Юсупов М.М., Валидов Ш.З. Гибернация − стадия функционирования рибосом. Биохимия 2020;85(11):1690-700.
33. Tenson T, Lovmar M, Ehrenberg M. The mechanism of action of macrolides, lincosamides and streptogramin B reveals the nascent peptide exit path in the ribosome. J Mol Biol 2003;330(5):1005-14.
34. Mankin AS. Macrolide myths. Curr Opin Microbiol 2008;11(5):414-21.
35. Glanzer S, Pulido SA, Tutz S, et al. Structural and functional implications of the interaction between macrolide antibiotics and bile acids. Chemistry 2015;21(11):4350-8.
36. Шишкина А.В., Макарова Т.М., Терещенков А.Г. и др. Моделирование взаимодействий производных эритромицина с рибосомой. Биохимия 2016;81(1):106-14.
37. Мудрицкая Т.Н., Жукова Н.В., Костюкова Е.А., Григоренко Е.И. Ещё раз об антибиотиках, их безопасности и антибиотикорезистентности. Часть1. Крымский терапевтический журнал 2020;4:12-7.
38. Шедько Е.Д., Головешкина Е.Н., Акимкин В.Г. Эпидемиология, механизмы антимикробной резистентности и методы диагностики Mycoplasma genitalium. Вестник дерматологии и венерологии 2021;97(3):14-23.
39. Макаров Г.И. Молекулярно-динамическое исследование рибосомного туннеля и его комплексов с антибиотиками. Дисс. − кандидата хим. наук. МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, 2016.
40. Терещенков А.Г., Шишкина А.В., Карпенко В.В. и др. Новые флуоресцентные производные макролидов для изучения взаимодействия антибиотиков и их аналогов с рибосомным туннелем. Биохимия 2016;81(10):1439-50.
41. Arenz S, Ramu H, Gupta P, et al. Molecular basis for erythromycindependent ribosome stalling during translation of the ErmBL leader peptide. Nat Commun 2014;5:3501.
42. Wekselman I, Zimmerman E, Davidovich C, et al. The ribosomal protein uL22 modulates the shape of the protein exit tunnel. Structure 2017;25(8):1233-41.
43. Pawlowski AC, Stogios PJ, Koteva K, et al. The evolution of substrate discrimination in macrolide antibiotic resistance enzymes. Nat Commun 2018;9(1):112.
44. Guzel P, Yildirim HZ, Yuce M, Kurkcuoglu O. Exploring allosteric signaling in the exit tunnel of the bacterial ribosome by molecular dynamics simulations and residue network model. Front Mol Biosci 2020;7:586075.

45. Duc KD, Batra SS, Bhattacharya N, et al. Differences in the path to exit the ribosome across the three domains of life. Nucleic Acids Res 2019;47(8):4198-210.
46. Wilson DN, Arenz S, Beckmann R. Translation regulation via nascent polypeptide-mediated ribosome stalling. Curr Opin Struct Biol 2016;37:123-33.
47. Jednačak T, Mikulandra I, Novak P. Advanced methods for studying structure and interactions of macrolide antibiotics. Int J Mol Sci 2020;21(20):7799.
48. Svetlov MS, Koller TO, Meydan S, et al. Context-specific action of macrolide antibiotics on the eukaryotic ribosome. Nat Commun 2021;12(1):2803.
49. Beckert B, Leroy EC, Sothiselvam S, et al. Structural and mechanistic basis for translation inhibition by macrolide and ketolide antibiotics. Nat Commun 2021;12(1):4466.
50. Krokidis M, Bougas A, Stavropoulou M, et al. The slow dissociation rate of K-1602 contributes to the enhanced inhibitory activity of this novel alkyl-aryl-bearing fluoroketolide. J Enzyme Inhib Med Chem 2016;31(2):276-82.
51. Svetlov MS, Vázquez-Laslop N, Mankin AS. Kinetics of drug–ribosome interactions defines the cidality of macrolide antibiotics. Proc Natl Acad Sci U S A 2017;114(52):13673-8.
52. Champney WS, Miller M. Inhibition of 50S ribosomal subunit assembly in Haemophilus influenzae cells by azithromycin and erythromycin. Curr Microbiol 2002;44(6):418-24.
53. Champney WS, Pelt J. The ketolide antibiotic ABT-773 is a specific inhibitor of translation and 50S ribosomal subunit formation in *Streptococcus pneumoniae* cells. Curr Microbiol 2002;45(3):155-60.
54. Siibak T, Peil L, Xiong L, et al. Erythromycin- and chloramphenicol-induced ribosomal assembly defects are secondary effects of protein synthesis inhibition. Antimicrob Agents Chemother 2009;53(2):563-71.
55. Gupta P, Kannan K, Mankin AS, Vázquez-Laslop N. Regulation of gene expression by macrolide-induced ribosomal frameshifting. Mol Cell 2013;52(5):629-42.
56. Jespersen CM, Kolmos HJ, Frydendall N, et al, CLARICOR Trial Group. Compliance with and short-term adverse events from clarithromycin versus placebo in patients with stable coronary heart disease: the CLARICOR trial. J Antimicrob Chemother 2009;64(2):411-5.
57. Матвеев А.В., Крашенинников А.Е., Егорова Е.А. Вопросы безопасности эритромицина. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2018;20(3):199-204.
58. Hansen MP, Scott AM, McCullough A, et al. Adverse events in people taking macrolide antibiotics versus placebo for any indication. Cochrane Database Syst Rev 2019;1(1):CD011825.
59. Tomomasa T, Kuroume T, Arai H, et al. Erythromycin induces migrating motor complex in human gastrointestinal tract. Dig Dis Sci 1986;31(2):157-61.
60. Vinarov Z, Abdallah M, Agundez JAG, et al. Impact of gastrointestinal tract variability on oral drug absorption and pharmacokinetics: An UNGAP review. Eur J Pharm Sci 2021;162:105812.
61. Dalhoff A. Selective toxicity of antibacterial agents — still a valid concept or do we miss chances and ignore risks? Infection 2021;49(1):29-56.
62. Potter TG, Snider KR. Azithromycin for the treatment of gastroparesis. Ann Pharmacother 2013;47(3):411-5.
63. Uzun S, Djamin RS, Kluytmans JA, et al. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Respir Med 2014; 2(5):361-8.
64. Itoh Z, Tomoaki S, Nakaya M, et al. Gastrointestinal motor-stimulating activity of macrolide antibiotics and analysis of their side effects on the canine gut. Antimicrob Agents Chemother 1984;26(6):863-9.
65. Patel PH, Hashmi MF. Macrolides 2021 Aug 14. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
66. Abdellatif M, Ghozy S, Kamel MG, et al. Association between exposure to macrolides and the development of infantile hypertrophic pyloric stenosis: a systematic review and meta-analysis. Eur J Pediatr 2019;178(3):301-14.
67. Синопальников А.И., Андреева И.В., Стецюк О.У. Безопасность макролидных антибиотиков: критический анализ. Клиническая медицина 2012;90(3): 23-30.
68. Ray WA, Murray KT, Hall K, et al. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. N Engl J Med 2012;366(20):1881-90.
69. Food and Drug Administration. Azithromycin (Zithromax or Zmax) and the risk of potentially fatal heart rhythms. available at: https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm341822.htm [accessed 25 August 2021].
70. Синопальников А.И. Кардиотоксичность макролидов: фокус на азитромицин (критический анализ). Эффективная фармакотерапия 2017;30:8-15.
71. Russo V, Puzio G, Siniscalchi N. Azithromycin-induced QT prolongation in elderly patient. Acta Biomed 2006;77(1):30-2.
72. Ray WA, Murray KT, Meredith S, et al. Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes. N Engl J Med 2004;351(11):1089-96.
73. Schoenenberger RA, Haefeli WE, Weiss P, Ritz RF. Association of intravenous erythromycin and potentially fatal ventricular tachycardia with Q-T prolongation (torsades de pointes). BMJ 1990;300(6736):1375-6.
74. Albert RK, Schuller JL, COPD Clinical Research Network. Macrolide antibiotics and the risk of cardiac arrhythmias. Am J Respir Crit Care Med 2014;189:1173-80.
75. Hancox JC, Hasnain M, Vieweg WVR, et al. Erythromycin, QTc interval prolongation, and torsade de pointes: Case reports, major risk factors and illness severity. Ther Adv Infect Dis 2014;2(2):47-59.
76. Галеева Ж.А., Зырянов С.К. Кардиотоксичность макролидных антибиотиков. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2015; 17(4):262-6.
77. Зырянов С.К., Галеева Ж.А., Белоусов Ю.Б. Проаритмогенный потенциал макролидов — что мы знаем сегодня? Практическая пульмонология 2015;1: 46-9.
78. Остроумова О.Д., Голобородова И.В. Влияние отдельных групп лекарственных препаратов на риск удлинения интервала QTc. Consilium Medicum 2019;21(10):95-106.
79. Guo D, Cai Y, Chai D, et al. The cardiotoxicity of macrolides: a systematic review. Pharmazie 2010;65:631–40.
80. Chitturi S, Farrell GC. Drug-induced cholestasis. Semin Gastrointest Dis 2001;12(2):113-24.
81. Moy BT, Dojki FK, Scholes JV, Hoffman MG. Azithromycin-induced cholestatic hepatitis. Conn Med 2015;79(4):213-5.
82. Lewis JH, Kleiner DE. Hepatic injury due to drugs, herbal compounds, chemicals and toxins. In: Burt AD, Portmann BC, Ferrell LD (eds). MacSween's pathology of the liver. 6th edition. Edinburgh: Churchill Livingstone Elsevier; 2012:645-760.
83. Буеверов А.О., Богомолов П.О., Буеверова Е.Л. Гепатотоксичность антибактериальных препаратов в терапевтической практике. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2015;17(3):207-16.
84. Leitner JM, Graninger W, Thalhammer F. Hepatotoxicity of antibacterials: Pathomechanisms and clinical. Infection 2010;38(1):3-11.
85. Jacob LC, Aguiar FP, Tomiasi AA, et al. Auditory monitoring in ototoxicity. Braz J Otorhinolaryngol 2006;72(6):836-44. d
86. Павлюшина Е.М., Морозова С.В. Современные методы диагностики и лечения ятрогенной ототоксичности. Вестник оториноларингологии 2007; 5:55-61.
87. Mick P, Westerberg BD. Sensorineural hearing loss as a probable serious adverse drug reaction associated with low-dose oral azithromycin. J Otolaryngol 2007;36:257–63.
88. Etminan M, Westerberg BD, Kozak FK, et al. Risk of sensorineural hearing loss with macrolide antibiotics: A nested case-control study. Laryngoscope 2017; 127(1):229-32.
89. Tseng AL, Dolovich L, Salit IE. Azithromycin-related ototoxicity in patients infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 1997;24:76–7.
90. Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. N Engl J Med 2011;365(8):689-98.
91. Кицера А.О., Кицера А.А. Ототоксическое действие антибиотиков. Жіночий лікар 2008;5:40.
92. Coulston J, Balaratnam N. Irreversible sensorineural hearing loss due to clarithromycin. Postgrad Med J 2005;81:58–9.
93. Hajiioannou JK, Florou V, Kousoulis P, et al. Clarithromycin induced reversible sensorineural hearing loss. B-ENT 2011;7:127–30.
94. Ikeda AK, Prince AA, Chen JX, et al. Macrolide-associated sensorineural hearing loss: A systematic review. Laryngoscope 2018;128(1):228-36.
95. Williams DA. Stevens-Johnson syndrome after erythromycin therapy while deployed at sea. Mil Med 2000;165(8):636-7.
96. Pejčić AV. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis associated with the use of macrolide antibiotics: a review of published cases. Int J Dermatol 2021;60(1):12-24.


## Macrolide antibiotics: chemical structure, mechanism of action and safety issues


**A.A. Skryabina[1], V.V. Nikiforov[1], M.Z. Shakhmardanov[1], M.S. Zastrozhin[2,3], D.A. Sychev[3]**

[1]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, [2]Moscow Research and Practical Centre on Addictions, [3]Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia



The article provides an overview of current publications on the chemical structure, mechanism of action and safety of macrolide antibiotics. We conducted a search in PubMed and Google Scholar databases for the scientific articles published from 2010 to 2021. The following key words were used: *macrolides, macrolide antibiotics, erythromycin, clarithromycin, azithromycin, mechanism of action, adverse drug reactions, toxicity*. Macrolides are broad-spectrum antibiotics used to treat a wide range of both local and systemic infectious diseases. Macrolides are generally safe, although they can induce certain dose-dependent adverse drug reactions.



**Keywords.** *Macrolides, antibiotics, mechanism of action, pharmacoepidemiology, safety, adverse drug reactions.*

**Conflict of interest:** none declared.



**Correspondence to:** A.A. Skryabina. Ostrovityanova,1, Moscow 117997, Russia. anna.skryabina.85@mail.ru.



**To cite:** Skryabina AA, Nikiforov VV, Shakhmardanov MZ, et al. Macrolide antibiotics: chemical structure, mechanism of action and safety issues. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(4):71-76 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2022-4-71-76.

# Злокачественные новообразования у пациентов с ревматоидным артритом

И.Н. Щендригин

ФГБОУ ВО "Ставропольский государственный медицинский университет" Минздрава РФ, Ставрополь

**Для корреспонденции:** И.Н. Щендригин. 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310. rhstav@yandex.ru.

Хроническое воспаление, наблюдающееся при ревматоидном артрите (РА), и лечение иммуносупрессивными препаратами могут способствовать развитию злокачественных новообразований. Результаты когортных исследований и их мета-анализа свидетельствуют о том, что риск развития опухолей, прежде всего лимфопролиферативных заболеваний и рака легких, у пациентов с РА выше, чем в популяции. В нашем исследовании частота опухолей в анамнезе у 998 пациентов с РА составила 11,8%. Четкие рекомендации по выбору базисных препаратов у пациентов со злокачественными новообразования отсутствуют (за исключением применения ритуксимаба у больных с лимфопролиферативными заболеваниями). Базисная терапия РА в таких случаях должна быть максимально обоснованной (все, что пациенту не показано, противопоказано).

**Ключевые слова.** *Злокачественное новообразование, коморбидность, ревматоидный артрит.*

**Для цитирования:** Щендригин И.Н. Злокачественные новообразования у пациентов с ревматоидным артритом. Клин фармакол тер 2022;31(4):77-80. [Schendrigin IN. Malignancy in patients with rheumatoid arthritis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(4):77-80 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2022-4-77-80.

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое системное воспалительное заболевание соединительной ткани, характеризующееся симметричным эрозивным артритом (синовитом) и широким спектром внесуставных проявлений, в патогенезе которых значительную роль играют аутоиммунные механизмы [1-3]. Внесуставные проявления РА включают в себя также многочисленные осложения и сопутствующие заболевания, в частности злокачественные новообразования [4,5]. В настоящее время осложнения РА и сопутствующие заболевания, включая не только опухоли, но и сердечно-сосудистые болезни, инфекции, остеопороз и язвенную болезнь, служат основными факторами, определяющими исходы РА.

Хроническое воспаление, вызванное РА, может индуцировать злокачественную трансформацию клеток, а медиаторы воспаления образуют микроокружение, которое способствует мутагенезу клеток и активирует онкогены. Аномальная активация и пролиферация Т-лимфоцитов в сочетании с частым применением иммуносупрессивных препаратов у пациентов с РА и аутоиммунной дисфункцией влияют на иммунный надзор. Иммуносупрессивные препараты, используемые для лечения пациентов с РА, также могут способствовать развитию злокачественных новообразований [6-9]. Оценка эффекта конкретного лекарственного средства на риск злокачественных новообразований у пациентов с РА затруднена из-за влияния активности заболевания и терапии на иммунную систему, а также относительной редкости многих злокачественных опухолей. На сегодняшний день проведено несколько эпидемиологических и фармакоэпидемиологических исследований для оценки частоты злокачественных новообразований у пациентов с РА, в частности получавших лечение ингибиторами фактора некроза опухоли (ФНО)-α [10-21].

Мы проанализировали частоту злокачественных новообразований у 998 пациентов (107 мужчин и 891 женщин, средний возраст 54,1±1,4 лет) с достоверным диагнозом РА, установленным согласно классификационным критериям ACR/EULAR (2010 г.). Все пациенты находились на лечении в ревматологическом центре Ставропольской краевой клинической больниы в 2015–2021 гг. Регистрировали все документально подтвержденные онкологические заболевания или указания пациентов на наличие опухолей в анамнезе. В целом онкологические заболевания были зафиксированы у 117 (11,8%) из 998 больных.

A. Smitten и соавт. провели мета-анализ 21 исследования, в которых анализировали риск развития любых злокачественных опухолей, а также отдельно лимфомы, рака легких, молочной железы и колоректального рака у пациентов с РА [22]. Для оценки риска новообразований авторы рассчитывали стандартизированное отношение их

частоты (SIR) у больных РА и в общей популяции. РА сопровождался увеличением риска развития лимфомы (SIR 2,08, 95% доверительный интервал [ДИ] 1,80-2,39), прежде всего ходжкинской, и рака легких (SIR 1,63, 95% ДИ 1,43-1,87). В то же время риск развития колоректального рака (SIR 0,77, 95% ДИ 0,65-0,90) и рака молочной железы (SIR 0,84, 95% ДИ 0,79-0,90) у пациентов с РА был ниже, чем в общей популяции. В целом у пациентов с РА было выявлено небольшое, но статистически значимое увеличение риска развития любых опухолей (SIR 1,05, 95% ДИ 1,01-1,09).

Сходные данные получили T. Simon и соавт., которые провели мета-анализ 9 исследований [23]. Полученные данные показали, что риск развития любых новообразований у пациентов с РА несколько выше, чем в общей популяции. Как и в предыдущем мета-анализе, у больных РА было выявлено увеличение риска развития лимфомы и рака легких и снижение риска развития колоректального рака и рака молочной железы. В то же время частота рака шейки матки и предстательной железы и меланомы у пациентов с РА была сопоставимой с таковой в общей популяции.

Необходимо отметить, что увеличение риска развития лимфопролиферативных заболеваний у пациентов с РА было выявлено не во всех исследованиях. Так, J. Cibere и соавт. в проспективном исследовании у 862 пациентов с РА наблюдали значительное увеличение риска развития лейкемии (SIR 2,47, 95% ДИ 1,12-4,69) и снижение риска развития колоректального рака (SIR 0,52, 95% CI 0,25-0,96), в то время как частота лимфогранулематоза, неходжкинской лимфомы и злокачественных опухолей другой локализации была сходной с таковой в общей популяции [24].

D. Laila и соавт. недавно показали, что злокачественные новообразования сегодня являются одной из ведущих причин заболеваемости и смертности больных РА [25]. В это исследование были включены 171 пациент с РА (60 мужчин и 111 женщин; медиана возраста 57 лет), медиана длительности наблюдения которых составляла 90 мес. В течение указанного срока развитие злокачественных опухолей было отмечено у 22 (12,9%) больных. Среди новообразований чаще всего встречался рак легких (n=9). Другие сопутствующие заболевания регистрировали реже, в частности частота сердечно-сосудистых заболеваний составила 11,1%, болезней легких − 5,8% и цереброваскулярной болезни − 5,3%. Смертность от злокачественных опухолей была выше, чем от сердечно-сосудистых заболеваний (7,6% и 4,7%, соответственно).

Существует ряд возможных объяснений различий в риске некоторых злокачественных новообразований у пациентов с РА. Увеличение риска развития лимфопролиферативных заболеваний может быть связано с тем, что РА сопровождается стойкой стимуляцией иммунной системы (что может привести к клональному отбору и злокачественной трансформации CD5+ В-клеток), уменьшением количества и функции Т-супрессорных лимфоцитов (в том числе направленных против про-онкогенного вируса Эпштейна-Барр), а также снижением активности естественных киллерных клеток в синовиальной жидкости, тканях, крови и лимфе [26]. Ключевым фактором, влияющим на риск развития лимфопролиферативных заболеваний, считают воспаление. Исследования показали, что у пациентов с РА их развитие ассоциируется с более высокой воспалительной активностью [27,28]. В то же время роль лечения РА генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), в том числе ингибиторами ФНО-α, остается неопределенной и не была подтверждена в некоторых крупных когортных исследованиях [28]. Было высказано предположение, что риск развития лимфопролиферативных заболеваний значительно повышается у больных с более тяжелым течением РА и существенно не меняется у пациентов с легкими или средне-тяжелыми формами заболевания [29]. Риск развития лимфопролиферативных заболеваний, по-видимому, выше у мужчин и пациентов пожилого возраста.

Среди противоревматических препаратов развитие лимфопролиферативных заболеваний может быть связано с лечением метотрексатом. В исследовании, проведенном в Великобритании, относительный риск развития лимфопролиферативных заболеваний с поправкой на возраст и пол у пациентов с РА, получавших метотрексат, был в 3,3 раза (95% ДИ 1,0-10,8) выше, чем у больных, которые этот препарат никогда не принимали [30]. В крупном японском исследовании развитие лимфопролиферативных заболеваний в течение 7 лет было отмечено у 68 (0,69%) из 9815 пациентов с РА [31]. По данным многофакторного регрессионного анализа Кокса, применение метотрексата в дозе ⩽8 мг/нед сопровождается увеличением отношения шансов развития лимфопролиферативных заболевание в 2,35 раза (1,25-4,42), а в дозе >8 мг/нед − в 4,39 раза (2,07-9,32). Этиологическая роль метотрексата в развитии лимфопролиферативных заболеваний подтверждается спонтанной ремиссией гемобластозов у части пациентов с РА после прекращения применения препарата. Помимо иммуносупрессии, тяжести заболевания и генетической предрасположенности возможным механизмом онкогенности метотрексата считают увеличение частоты латентной инфекции, вызванной онкогенными вирусами, такими как вирус Эпштейна-Барр. По данным недавно опубликованного мета-анализа, инфекция, вызванная этим вирусом, определялась у 54% пациентов с РА, осложнившимся лимфопролиферативными заболеваниями, и сопровождалась достоверным увеличением риска их развития по сравнению с контролем (отношение рисков 1,88; 95% ДИ 1,29-2,73), причем эта ассоциация отсутствовала у пациентов с другими аутоиммунными заболеваниями [32].

У пациентов с РА, особенно длительным и тяжелым, необходимо обращать внимание на возможные симптомы лимфопролиферативных заболеваний. В случае их развития необходимо прекратить лечение метотрексатом. Учитывая вероятность спонтанной ремиссии, целесообразно наблюдать пациентов, если это возмож-

но клинически, и начинать специфическое противоопухолевое лечение в случае прогрессирования опухоли [33]. В то же время возможность повышения риска развития лимфопролиферативных заболеваний при лечении ингибиторами ФНО-α остается нерешенной [34].

Рак легких – это часто встречающееся заболевание, особенно у пожилых людей, поэтому он может сочетаться с ревматическими заболеваниями, в частности РА. За последнее десятилетие медикаментозная терапия рака легких значительно улучшилось. Благодаря изучению патогенеза и выявлению молекулярных маркеров были разработаны новые терапевтические препараты, значительно продлевающие выживаемость больных с соответствующим молекулярным паттерном. Некоторые опухолевые клетки, в частности немелкоклеточного рака легких, экспрессируют лиганд рецептора программируемой клеточной смерти (PD-L1), который взаимодействует с белком PD1 на поверхности Т-лимфоцитов, что приводит к подавлению их противоопухолевой активности. Противоопухолевое действие ингибиторов иммунных контрольных точек, таких как пембролизумаб или ниволумаб, основано на блокаде взаимодействия PD-1/PD-L1 и усилении противоопухолевого действия лимфоцитов. Однако PD1 контролируют также активацию аутореактивных Т-клеток, поэтому ингибирование этой иммунной контрольной точки может привести к развитию иммуноопосредованных нежелательных явлений, в частности обострению аутоиммунных заболеваний, таких как РА [35]. Важное значение для улучшения выживаемости больных имеет эффективный скрининг рака легких, что ставит вопрос об оптимальном мониторинге пациентов с РА, получающих иммуносупрессивную терапию [36].

Каков наилучший вариант лечения у пациентов с активным РА, имеющих в анамнезе злокачественные заболевания? Ревматологи все чаще сталкиваются с этим вопросом в повседневной практике. Поскольку неконтролируемая высокая активность заболевания повышает риск развития сопутствующих заболеваний и сокращения продолжительности жизни, лечение должно быть эффективным, но не должно вызывать увеличение риска рецидива рака. Какие данные имеются сегодня для принятия решений о лечении и насколько они надежны? У пациентов с РА и лимфопролиферативными заболеваниями в анамнезе эксперты Американской коллегии ревматологов рекомендуют применение ритуксимаба, так как этот препарат сам по себе используется для их лечения и, соответственно, не вызывает увеличение риска рецидива [37]. В нескольких исследованиях не было отмечено увеличения риска развития меланомы и других злокачественных опухолей при лечении ингибиторами ФНО-α [38-41], хотя в одном исследовании при их применении было выявлено увеличение риска рака шейки матки [42]. Лечение метотрексатом ассоциировалось с увеличением риска не только лимфопролиферативных заболеваний, но и немеланомного рака кожи (SIR 4,64, 95% ДИ 0,67-33,2) [43]. Увеличение риска последнего по сравнению с таковым при лечении стандартными базисными противоповоспалительными препаратами было также отмечено при применении абатацепта [42].

Пациентов со злокачественными опухолями в анамнезе обычно не включают в рандомизированные контролируемые исследования, поэтому судить о риске развития или рецидива новообразования можно только на основании наблюдательных когортных исследований, главным образом регистров применения генно-инженерных биологических препаратов, созданных в нескольких европейских странах. В подобных исследованиях оценивают риск рецидива рака в основном путем сравнения результатов лечения стандартными базисными противовоспалительными препаратами и генно-инженерными биологическими препаратами. Данные таких исследований не позволяют надежно оценить безопасность лечения, прежде всего у пациентов с активной опухолью. Однако у пациентов с длительной ремиссией после успешного противоопухолевого лечения данные наблюдательных исследований свидетельствуют об отсутствии повышенного риска рецидива рака при лечении ингибиторами ФНО-α или ритуксимабом. Риск развития лимфопролиферативных заболеваний у пациентов с РА в определенной степени связан с длительным сохранением активности заболевания, подавление которой, по-видимому, может снизить вероятность их развития. Медиаторы воспаления, такие как интерлейкин (ИЛ)-1β, ИЛ-6 и ФНО-α, могут играть роль в онкогенезе, поэтому блокада действиях этих цитокинов может оказаться полезной в лечении некоторых злокачественных опухолей. В частности, обсуждается противоопухолевая активность тоцилизумаба – моноклонального антитела, взаимодействующего с рецепторами ИЛ-6 [44]. Для блокады действия ИЛ-6 можно также использовать олокизумаб, который, в отличие от тоцилизумаба, взаимодействует не с рецепторами, а непосредственно с самим цитокином. В международном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании олокизумаб значительно улучшал симптомы РА, а по профилю безопасности был аналогичен тоцилизумабу [45].

## Заключение

Необходимо учитывать неблагоприятное влияние злокачественного новообразования на течение РА (и наоборот). Важное значение имеют срок, прошедший после выявления злокачественной опухоли и его лечения, результаты противоопухолевой терапии и сопутствующие заболевания. У пациентов со злокачественными новообразованиями в анамнезе базисная терапия РА должна быть максимально обоснованной (все, что пациенту не показано, противопоказано). Очевидно, что требует преодоления негативная практика, сформировавшаяся в отношении применения метотрексата в подобных ситуациях. Необходима тесная коммуникация ревматолога и онколога при ведении таких пациентов.

**Конфликт интересов:** нет.


1. Никитина Н.М., Афанасьев И.А., Ребров А.П. Коморбидность у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология 2015;53(2):149–54 [Nikitina NM, Afanasyev IA, Rebrov AP. Comorbidity in patients with rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2015;53(2):149–54 (In Russ.)].
2. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов Е.Л., Насонова В.А. (ред.). Ревматология: национальное руководство. М.: Изд. Группа "ГЭОТАР-Медиа"; 2008:290–331.
3. Klareskog L, Cartina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. Lancet 2009;373:659–72.
4. Cash JM, Klippel JH. Second-line drug therapy for rheumatoid arthritis. N Engl J Med 1994;330:1368–75.
5. Gridley G, McLaughlin JK, Ekbom A, et al. Incidence of cancer among patients with rheumatoid arthritis. J Natl Cancer Inst 1993;85:307–11.
6. Biancone L, Calabrese E, Petruzziello C, Pallone F. Treatment with biologic therapies and the risk of cancer in patients with IBD. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2007;4:78–91.
7. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. JAMA 2006;295:2275–85.
8. Brown SL, Greene MH, Gershon SK, et al. Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development: twenty-six cases reported to the Food and Drug Administration. Arthritis Rheum 2002;46:3151–58.
9. Kanik KS, Cash JM: Does methotrexate increase the risk of infection or malignancy? Rheum Dis Clin N Am 1997;23:955–67.
10. Askling J, Baecklund E, Granath F, et al. Anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignant lymphomas: relative risks and time trends in the Swedish Biologics Register. Ann Rheum Dis 2009;68:648–53.
11. Askling J, Fored CM, Baecklund E, et al: Haematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis: lymphoma risk and characteristics after exposure to tumour necrosis factor antagonists. Ann Rheum Dis 2005;64:1414–20.
12. Askling J, Fored CM, Brandt L, et al: Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists. Ann Rheum Dis 2005;64:1421–26.
13. Chakravarty EF, Michaud K, Wolfe F. Skin cancer, rheumatoid arthritis, and tumor necrosis factor inhibitors. J Rheumatol 2005;32:2130–5.
14. Geborek P, Bladstrom A, Turesson C, et al. Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas. Ann Rheum Dis 2005;64:699–703.
15. Setoguchi S, Solomon DH, Weinblatt ME, et al. Tumor necrosis factor alpha antagonist use and cancer in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2006;54:2757–64.
16. Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. Arthritis Rheum 2004;50:1740–51.
17. Wolfe F, Michaud K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: analyses from a large US observational study. Arthritis Rheum 2007;56:2886–95.
18. Wolfe F, Michaud K. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation. Arthritis Rheum 2007;56:1433–9.
19. Amari W, Zeringue AL, McDonald JR, et al. Risk of non-melanoma skin cancer in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2011;50:1431–9.
20. Khurana R, Wolf R, Berney S, et al. Risk of development of lung cancer is increased in patients with rheumatoid arthritis: a large case control study in US veterans. J Rheumatol 2008;35:1704–8.
21. Parikh-Patel A, White RH, Allen M, Cress R. Risk of cancer among rheumatoid arthritis patients in California. Cancer Causes Control 2009;20:1001–10.
22. Smitten AL, Simon TA, Hochberg MC, Suissa S. A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther 2008;10(2):R45.
23. Simon TA, Thompson A, Gandhi KK, et al. Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. Arthritis Res Ther 2015; 17:212.
24. Cibere J, Sibley J, Haga M. Rheumatoid arthritis and the risk of malignancy. Arthritis Rheum 1997;40:1580-6.
25. Laila D, Jain K, Nandagudi A, Bharadwaj A. Malignancy as predominant cause of death in rheumatoid arthritis: review of data from Basildon early arthritis cohort. Ann Rheum Dis. 2022;81:1212.
26. Georgescu L, Quinn GC, Schwartzman S, Paget SA. Lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: association with disease state or methotrexate treatment. Semin Arthritis Rheum 1997;26:794-804.
27. Baecklund E, Iliadou A, Askling J, et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2006;54:692-701.
28. Smedby KE, Baecklund E, Askling J. Malignant lymphomas in autoimmunity and inflammation: a review of risks, risk factors, and lymphoma characteristics. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006;15:2069-77.
29. Askling J. Malignancy and rheumatoid arthritis. Curr Rheumatol Rep 2007;9:421-6.
30. Franklin J, Lunt M, Bunn D, et al. Incidence of lymphoma in a large primary care derived cohort of cases of inflammatory polyarthritis. Ann Rheum Dis 2006;65(5):617–22.
31. Honda S, Sakai R, Inoue E, et al. Association of methotrexate use and lymphoproliferative disorder in patients with rheumatoid arthritis: Results from a Japanese multi-institutional retrospective study. Mod Rheumatol 2022;32(1):16-23.
32. Banko A., Miljanovic D, Lazarevic I, et al. New evidence of significant association between EBV presence and lymphoproliferative disorders susceptibility in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review with meta-analysis. Viruses 2022;14(1):115.
33. Georgescu L, Paget SA. Lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: what is the evidence of a link with methotrexate? Drug Saf 1999;20(6):475-87.
34. Whelan P. [Link between rheumatoid arthritis and cancer]. Z Rheumatol 2006;65(6):497-8.
35. Насонов Е.Л. Ингибиция иммунных контрольных точек и аутоиммунитет: ревматологические проблемы. Научно-практическая ревматология 2018; 56(1):5-9 [Nasonov EL. Immune checkpoint inhibition and autoimmunity: rheumatological problems. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2018;56(1):5-9 (In Russ.)].
36. Rubbert-Roth A, Zander T, Kneitz C, et al. [Lung cancer and rheumatoid arthritis. An interdisciplinary challenge]. Z Rheumatol 2016;75(1):47-53.
37. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2021;73(7):924-39.
38. Mercer LK, Askling J, Raaschou P, et al. Risk of invasive melanoma in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics: results from a collaborative project of 11 European biologic registers. Ann Rheum Dis 2017;76:386–91.
39. WadstrЂm H, Frisell T, Askling J, et al. Malignant neoplasms in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors, tocilizumab, abatacept, or rituximab in clinical practice. JAMA Intern Med 2017;177:1605–12.
40. Silva-Fern3ndez L, Lunt M, Kearsley-Fleet L, et al. The incidence of cancer in patients with rheumatoid arthritis and a prior malignancy who receive TNF inhibitors or rituximab: results from the British Society for rheumatology biologics Register Rheumatoid arthritis. Rheumatology 2016;55:2033–9.
41. Harrold LR, Litman HJ, Saunders KC, et al. One-year risk of serious infection in patients treated with certolizumab pegol as compared with other TNF inhibitors in a real-world setting: data from a national U.S. rheumatoid arthritis registry. Arthritis Res Ther 2018;20:2.
42. WadstrЂm H, Frisell T, SparOn P, et al. Do RA or TNF inhibitors increase the risk of cervical neoplasia or of recurrence of previous neoplasia? A nationwide study from Sweden. Ann Rheum Dis 2016;75:1272–8.
43. Lange E, Blizzard L, Venn A, et al. Disease-modifying anti-rheumatic drugs and non-melanoma skin cancer in inflammatory arthritis patients: a retrospective cohort study. Rheumatology 2016;55:1594–600.
44. Ghasemi K, Ghasemi K. Evaluation of the Tocilizumab therapy in human cancers: latest evidence and clinical potential. J Clin Pharm Ther 2022 Oct 21. doi: 10.1111/jcpt.13781.
45. Feist E, Fatenejad S, Grishin S, et al. Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin-6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by tumour necrosis factor inhibitor therapy: efficacy and safety results of a randomised controlled phase III study. Ann Rheum Dis 2022 Sep 15:annrheumdis-2022-222630.


## Malignancy in patients with rheumatoid arthritis

**I.N. Schendrigin**

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

Chronic inflammation and immunosuppressive treatment may predispose patients with rheumatoid arthritis to malignancy. Cohort studies and meta-analyses suggest that the risk of malignant tumours, e.g. lymphoproliferative disease and lung cancer, in rheumatoid arthritis patients is higher than in the general population. In our retrospective study, various tumours occurred in 11.8% of 998 patients with rheumatoid arthritis. There are no guidelines for the choice of disease-modifying treatments in patients with a history of malignancy (except the preferential use of rituximab in patients with lymphoproliferative disease). In these patients, any treatment should be considered as contraindicated, if it is not indicated.

**Key words.** *Malignancy, comorbidity, rheumatoid arthritis.*

**Conflict of interest:** none declared.

**Correspondence to:** I.N. Schendrigin. Mira str., 310, Stavropol 335017, Russia. rhstav@yandex.ru.

**To cite:** Schendrigin IN. Malignancy in patients with rheumatoid arthritis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(4):77-80 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2022-4-77-80.