ISSN 0869 5490

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ

2023.1

НЕФРОЛОГИЯ

Острое или прогрессирующее ухудшение функции почек при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях

Нефропатический цистиноз: механизмы развития и лечение

AA-амилоидоз почек при артериите Такаясу

Гранулематоз с полиангиитом и микроскопический полиангиит: сходства и различия

Фармакокинетика препарата Ранквилон

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Интерстициальное поражение легких при первичном билиарном холангите

Влияние сахарного диабета 2 типа на течение и исходы внебольничной пневмонии

Тревога, депрессия и нарушения сна после COVID-19

КАРДИОЛОГИЯ

Оценка статуса гидратации у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности

Верицигуат в лечении сердечной недостаточности

Болезнь Фабри как причина гипертрофической кардиомиопатии

Ингибиторы интерлейкина-1 при перикардите

ФармаПресс

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ

2023, том 32, номер 1. 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

4 **Острое или прогрессирующее ухудшение функции почек при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях**

С.В. Моисеев, Н.М. Буланов

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

14 **Применение ингибиторов интерлейкина-1 при перикардите**

Е.Л. Насонов, З.Н. Сукмарова

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

21 **Клинико-рентгенологическая характеристика интерстициального поражения легких при первичном билиарном холангите**

М.В. Калашников, Л.А. Акулкина, М.Ю. Бровко, В.И. Шоломова, А.Ш. Янакаева, Д.Т. Абдурахманов, С.В. Моисеев

30 **Влияние сахарного диабета 2 типа на течение и исходы внебольничной пневмонии у госпитализированных пациентов**

Р.Э. Байсултанова, Э.М. Османов, С.М. Акаева, М.А. Карнаушкина

36 **Болезнь Фабри как причина гипертрофической кардиомиопатии**

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

42 **Комплексная оценка статуса гидратации у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности: клинические ассоциации и прогностическое значение**

М.В. Вацик-Городецкая, В.В. Толкачева, Ф.Э. Кабельо Монтойа, Б.К. Сарлыков, И.С. Назаров, С.А. Галочкин, Н.И. Хуцишвили, М.Л. Диане, Ж.Д. Кобалава

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

49 **Оценка фармакокинетики, безопасности и переносимости препарата Ранквилон® у здоровых добровольцев: результаты клинического исследования I фазы**

О.А. Дорофеева, К.А. Захаров, А.В. Григорьев, В.Б. Василюк, А.А. Сидорова, А.В. Пивень, Н.Ю. Ивашкина, А.А. Глобенко, А.В. Капашин, О.В. Ковчан, М.А. Пасько

НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

56 **Новое в лечении сердечной недостаточности: верицигуат**

В.Н. Хирманов

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

64 **Гранулематоз с полиангиитом и микроскопический полиангиит — сходства и различия**

М.А. Литвинова, Н.М. Буланов, П.И. Новиков, Н.В. Власенко, Е.Е. Филатова, К.В. Кургинян, А.В. Скворцов, С.В. Моисеев

73 **АА-амилоидоз — редкая причина поражения почек у пациентки с артериитом Такаясу**

В.Е. Логина, Н.М. Буланов, Е.И. Кузнецова, В.В. Рамеев, А.А. Ефимова, П.И. Новиков, С.В. Моисеев

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

79 **Нефропатический цистиноз: механизмы развития и методы лечения**

Н.В. Чеботарева, С.В. Моисеев

86 **Тревога, депрессия и нарушения сна у пациентов, перенесших COVID-19**

Н.Ю. Ивашкина, О.А. Дорофеева

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

2023, VOL. 32, ISSUE 1

PERSPECTIVE

4 **Acute or progressive impairment of kidney function in patients with immune-mediated inflammatory rheumatic diseases**

S. Moiseev, N. Bulanov

POINT OF VIEW

14 **Interleukin-1 inhibitors for pericarditis**

E.L. Nasonov, Z.N. Sukmarova

ORIGINAL ARTICLES

21 **Patterns of interstitial lung disease in primary biliary cholangitis**

M. Kalashnikov, M. Brovko, L. Akulkina, V. Sholomova, Z. Yanakayeva, D. Abdurakhmanov, S. Moiseev

30 **Impact of type 2 diabetes on the course and outcomes of community-acquired pneumonia in hospitalized patients**

R.E. Baisultanova, E.M. Osmanov, S.M. Akayeva, M.A. Karnaushkina

36 **Fabry disease as a cause of hypertrophic cardiomyopathy**

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

42 **Comprehensive assessment of the hydration status in patients with acute decompensated heart failure: clinical associations and prognostic significance**

M. Vatsik-Gorodetskaya, V. Tolkacheva, F. Cabello-Montoya, B. Sarlykov, L. Nazarov, S. Galochkin, N. Khutsishvili, M. Diane, Zh. Kobalava

CLINICAL TRIALS

49 **Evaluation of Ranquilon® pharmacokinetics, safety profile and tolerability in healthy volunteers: a phase I clinical trial**

O. Dorofeeva, K. Zakharov, A. Grigoriev, V. Vasilyuk, A. Sidorova, A. Piven, N. Ivashkina, Globenko, A. Kapashin, O. Kovchan, M. Pasko

LECTURE

56 **Vericiguate: a new treatment for chronic heart failure**

V.N. Khirmanov

CLINICAL CASE DISCUSSION

64 **Granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis: common features and differences**

M. Litvinova, N. Bulanov, P. Novikov, N. Vlasenko, E. Filatova, K. Kurginyan, A. Skvortsov, S. Moiseev

73 **AA-amyloidosis as a rare cause of kidney disease in patient with Takayasu's arteritis**

V. Logina, N. Bulanov, E. Kuznetsova, V. Rameev, A.A. Efimova, Novikov, S. Moiseev

REVIEW

79 **Nephropathic cystinosis: pathophysiology and effects of treatment**

N. Chebotareva, S. Moiseev

86 **Anxiety, depression and sleep disorders after COVID-19**

N.Yu. Ivashkina, O.A. Dorofeeva

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

Острое или прогрессирующее ухудшение функции почек при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях

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

Для цитирования: Моисеев С.В., Буланов Н.М. Острое или прогрессирующее ухудшение функции почек при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. Клин фармакол тер 2023;32(1):4-13 [Moiseev S, Bulanov N. Acute or progressive impairment of kidney function in patients with immune-mediated inflammatory rheumatic diseases. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2023; 32(1):4-13 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2023-1-4-13.

Основные причины острого или прогрессирующего поражения почек при системных аутоиммунных заболеваниях включают в себя быстропрогрессирующий гломерулонефрит (АНЦА-ассоциированные васкулиты, анти-БМК болезнь, реже другие васкулиты и системная красная волчанка), тромботическую микроангиопатию (антифосфолипидный синдром, в том числе при системной красной волчанке, а также системная склеродермия, АНЦА-ассоциированные васкулиты и др.) и лекарственно-индуцированное острое повреждение почек (некроз канальцев, обусловленный нарушениями внутрипочечной гемодинамики или реже прямым токсическим действием лекарств, острый тубулоинтерстициальный нефрит). Важную роль в этиологии последнего играют нестероидные противовоспалительные препараты. Причинами внезапного ухудшения функции почек могут быть также васкулопатия почек при системной склеродермии (склеродермический почечный криз), острый тубулоинтерстициальный нефрит при синдроме Шегрена или IgG4-ассоциированной болезни, рабдомиолиз (миоглобинурия) при идиопатических воспалительных миопатиях, острая уратная нефропатия при подагре, тромбоз почечной артерии или вены при антифосфолипидном синдроме. Помимо клинических данных, важное значение в дифференциальной диагностике причин внезапного ухудшения азотвыделительной функции почек имеют результаты серологического исследования (АНЦА, антитела к базальной мембране клубочков, антифосфолипидные антитела, криоглобулины, антинуклеарный фактор, антитела к ДНК и др.) и биопсии почек, которая часто необходима для выбора тактики лечения.

Ключевые слова. *Иммуновоспалительные ревматические заболевания, острое повреждение почек, острая болезнь почек, быстропрогрессирующий гломерулонефрит.*

Поражение почек нередко развивается при любых системных аутоиммунных заболеваниях и многих аутовоспалительных заболеваниях и может привести к развитию хронической почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии (диализ или трансплантация почки) [1]. Обычно азотвыделительная функция почек снижается постепенно под действием не только основного заболевания, но и других факторов, таких как артериальная гипертония или сахарный диабет. Однако возможно и быстрое ухудшение функции почек, когда лечение диализом приходится начинать уже через несколько дней или недель после появления или нарастания изменений в моче и повышения сывороточного уровня креатинина. Острое или быстро прогрессирующее ухудшение функции почек может быть обусловлено различными причинами, установление которых необходимо для выбора адекватного лечения, позволяющего восстановить функцию почек или по крайней мере отсрочить начало заместительной почечной терапии. Во многих случаях дифференциальная диагностика невозможна без биопсии почки, учитывая сходство лабораторных признаков нефропатий и возможность участия различных механизмов в развитии повреждения почек при одном и том же заболевании. Кроме того, при отсутствии результатов предыдущих исследований бывает сложно оценить длительность повышения сывороточного уровня

креатинина, т.е. дифференцировать потенциально обратимое и необратимое поражение почек.

Основные понятия

Номенклатура нарушений функции и заболеваний почек была недавно пересмотрена на конференции KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) [2]. Классификация хронической болезни почек (ХБП), основанная на оценке расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и альбуминурии, не претерпела изменений, однако эксперты не рекомендовали пользоваться термином "терминальная" применительно к почечной недостаточности или стадии ХБП, так как лечение диализом или трансплантация почки позволяют на многие годы продлить жизнь пациентам с ХБП 5 стадии. Более того, было рекомендовано считать "почечной недостаточностью" только снижение СКФ <15 мл/мин/1,73 м^2 или необходимость в лечении диализом, в то время как на практике хроническую почечную недостаточность обычно устанавливают при снижении СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2. Быстрое ухудшение азотвыделительной функции наблюдается при остром повреждении (ОПП) или острой болезни почек (ОБП). Первое характеризуется внезапным развитием олигурии и увеличением сывороточного уровня креатинина более чем на 0,3 мг/дл в течение 2 дней или более чем на 50% в течение недели. ОПП рассматривают как вариант острой болезни почек (ОБП), которая включает в себя также состояния, сопровождающиеся менее выраженным или более медленным (в течение более 7 дней, но до 3 мес) развитием нарушения функции почек [3]. Номенклатура KDIGO не предполагает выделение быстропрогрессирующей почечной недостаточности (в отечественной литературе используется термин "быстропрогрессирующий нефритический синдром"), под которой понимают увеличение сывороточного уровня креатинина по крайней мере в два раза в течение ⩽3 мес, характерное для быстропрогрессирующего гломерулонефрита (БПГН) [4]. По сути дела, "быстрое прогрессирование" укладывается в понятие ОБП, хотя с практической точки зрения следует отделять продолжающееся нарастание сывороточного уровня креатинина от персистирования признаков повреждения почек в течение более 7 дней, учитывая тяжесть течения и неблагоприятность прогноза БПГН. В отличие от ОПП, ОБП и ХБП, которые описывают нарушения функции и/или изменения структуры почек, БПГН является одним из вариантов гломерулонефрита. Как ОПП, так и ОБП далеко не всегда заканчиваются формированием ХБП, однако они тесно связаны между собой и являются компонентами единого континуума (рис. 1).

В данной статье рассматриваются причины любого внезапного или прогрессирующего ухудшения функции почек, которое обусловлено активным почечным процессом, т.е. не отражает естественную эволюцию ХБП, связанную с постепенным нарастанием фиброза почек. Помимо темпов ухудшения функции почек, доводами в пользу активности заболевания обычно служат изменения в моче (микрогематурия, протеинурия), а также отсутствие признаков сморщивания почек при ультразвуковом или рентгенологическом исследовании. При иммуновоспалительных ревматических заболеваниях причиной нарушения функции почек может быть повреждение любых структур нефрона, в том числе клубочков (БПГН при системных васкулитах и других заболеваниях), канальцев (лекарства, болезнь Шегрена, IgG4-ассоциированная болезнь и др.) и сосудов (васкулопатия при системной склеродермии или тромботическая микроангиопатия [ТМА] при антифосфолипидном синдроме [АФС]) (рис. 2).

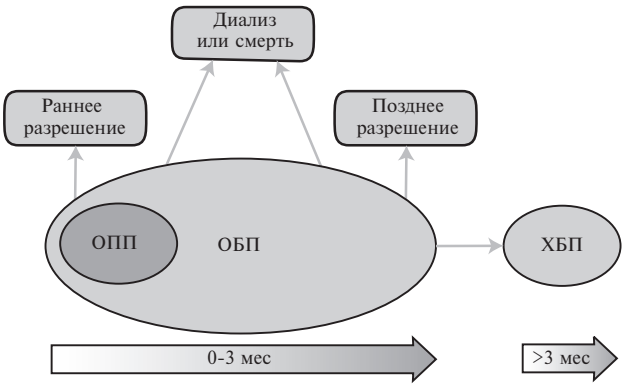
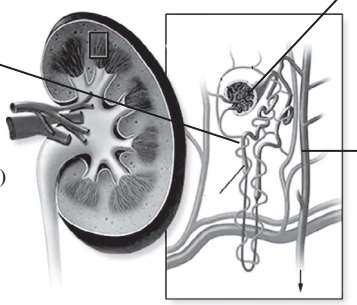


Рис. 1. Континуум острой и хронической болезни почек

Быстропрогрессирующий гломерулонефрит

БПГН – наиболее тяжелый вариант гломерулонефрита, требующий неотложного назначения иммуносупрессивной терапии, которая позволяет затормозить прогрессирование почечной недостаточности или восстановить функцию почек [4]. Характеризуется наличием острого нефритического синдрома и быстрым нарастанием сывороточного уровня креатинина по крайней мере в два раза в течение ⩽3 мес (быстропрогрессирующий нефритический синдром). У части больных темпы снижения функции почек соответствуют критериям ОПП, а лечение диализом приходится начинать уже через несколько дней после появления первых симптомов заболевания.

Основными причинами БПГН являются АНЦА-ассоциированные васкулиты (ААВ) и болезнь, связанная с антителами к базальной мембране клубочков (анти-БМК), более редкими – криоглобулинемический васкулит, IgA-васкулит (старое название – геморрагический васкулит или пурпура Шейнлейн-Геноха) и системная красная волчанка (СКВ). Для подтверждения диагноза и установления причины БПГН всем больным рекомендуются биопсия почек и определение специфических антител (АНЦА, анти-БМК, криоглобулины, антинуклеарные антитела). При гистологическом исследовании нефробиоптата выявляют экстракапиллярный гломерулонефрит с клеточными или фиброзно-клеточными полулуниями по крайней мере в 50% клубочков. В зависимости от типа свечения при иммунофлюорес-



Почечные клубочки

Быстропрогрессирующий гломерулонефрит
- АНЦА-ассоциированные васкулиты
- Анти-БМК болезнь
- Криоглобулинемический васкулит
- IgA-васкулит
- СКВ

Почечные канальцы

Повреждение
- Тубулоинтерстициальный нефрит (лекарства, синдром Шегрена, IgG4-ассоциированная болезнь, подагра, СКВ, АНЦА-ассоциированные васкулиты)
- Острый канальцевый некроз (лекарства, кристаллическая нефропатия, рабдомиолиз при воспалительных миопатиях)

Обструкция
- Острая уратная блокада

Сосуды

Васкулопатия
- Системная склеродермия

Тромботическая микроангиопатия
- Антифосфолипидный синдром
- СКВ
- Системная склеродермия
- АНЦА-ассоциированные васкулиты

Реноваскулярная гипертония
- Артериит Такаясу
- Антифосфолипидный синдром

Рис. 2. Причины острого или прогрессирующего ухудшения функции почек в ревматологии

центном исследовании и серологического профиля выделяют три типа БПГН: I – связанный с антителами к базальной мембране клубочков (анти-БМК болезнь), II – иммунокомплексный (СКВ, криоглобулинический васкулит и др.) и III – малоиммунный (ААВ).

АНЦА-ассоциированные васкулиты. В американском исследовании у 60% из 632 пациентов с БПГН, подтвержденным при биопсии почки, был выявлен малоиммунный экстракапиллярный гломерулонефрит, основной причиной которого являются ААВ [5]. Среди больных старше 60 лет доля его в структуре БПГН достигла 79%, что отражает особенности эпидемиологии ААВ, который чаще развивается у людей старшего и пожилого возраста. В турецком исследовании ААВ также был диагностирован примерно у половины из 200 больных БПГН [6]. В нашем исследовании частота быстропрогрессирующего нефритического синдрома среди 374 больных ААВ составила 19% [7]. Она была выше у больных микроскопическим полиангиитом (58%) и значительно ниже у пациентов с гранулематозом с полиангиитом и эозинофильным гранулематозом с полиангиитом (12% и 4%, соответственно). Предполагать ААВ у пациентов с БПГН следует при наличии АНЦА (чаще к миелопероксидазе; иногда антитела не определяются, если иммуносупрессивная терапия была начата до иммуноферментного анализа) и системных проявлений, хотя последние могут и отсутствовать. Среди системных проявлений наиболее опасным является диффузное альвеолярное кровотечение, которое чаще развивается у пациентов с микроскопическим полиангиитом, проявляется кровохарканьем, анемией и диффузными интерстициальными изменениями легких и может привести к развитию острого респираторного дистресс-синдрома [8]. В отличие от микроскопического полиангиита, у пациентов с гранулематозом с полиангиитом поражение почек обычно сочетается с признаками гранулематозного воспаления легких и/или верхних дыхательных путей, а у больных эозинофильным гранулематозом с полиангиитом – с эозинофильной бронхиальной астмой/риносинуситом.

Анти-БМК болезнь (старое название – синдром Гудпасчера). В американской когорте доля экстракапиллярного гломерулонефрита I типа, характеризующегося циркуляцией анти-БМК и линейным свечением антител в почечном биоптате, в структуре БПГН составила 15% и не отличалась у пациентов молодого и пожилого возраста [5]. Анти-БМК болезнь – это системный васкулит, сопровождающийся образованием аутоантител к антигенам коллагена IV типа, который является компонентом базальных мембран почечных клубочков и альвеол [9]. БПГН развивается практически у всех больных с анти-БМК болезнью и примерно в 40% случаев сочетается с диффузным альвеолярным кровотечением. Как указано выше, помимо анти-БМК болезни причинами легочно-почечного синдрома могут быть микроскопический полиангиит и гранулематоз с полиангиитом. БПГН при анти-БМК болезни характеризуется очень быстрым ухудшением функции почек (по типу ОПП), а в когортных исследованиях около 60% пациентов начинали лечение гемодиализом до установления диагноза [9]. В отличие от ААВ, для анти-БМК не характерны рецидивы, однако почечная выживаемость несмотря на агрессивную иммуносупрессивную терапию ниже (40-50% в течение 1 года) [10,11]. В клинических исследованиях примерно у трети больных с анти-БМК болезнью определялись не только анти-БМК, но и АНЦА [9] Клинический фенотип у пациентов с двойной позитивностью сходен с таковым анти-БМК болезни без АНЦА, включая частое развитие тяжелого поражения почек и легочного кровотечения в начале заболевания, хотя у них определяются и некоторые черты, свойственные ААВ, такие как пожилой возраст, наличие внепочечных проявлений помимо поражения легких, более высокая вероятность восстановления функции почек и риск рецидивов [12]. В международном исследовании рецидивы развивались примерно у половины пациентов

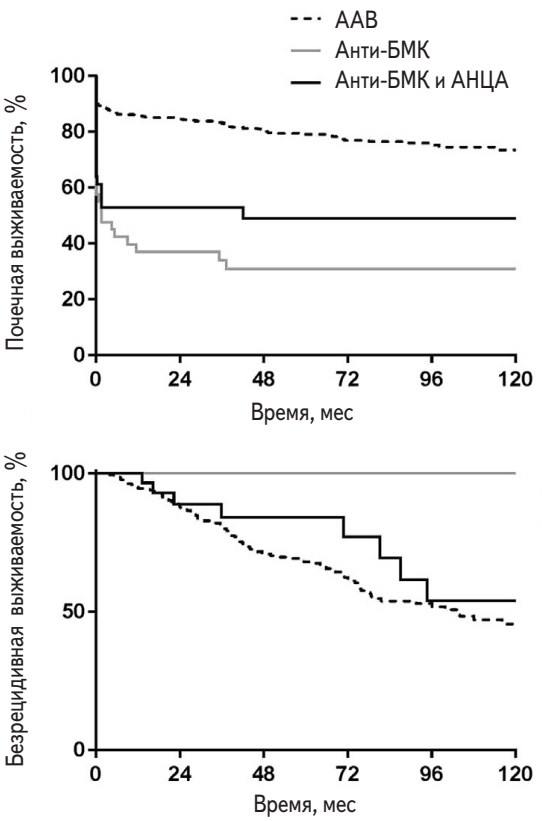


Рис. 3. Почечная и безрецидивная выживаемость у пациентов с ААВ и анти-БМК болезнью [13]

с ААВ и анти-БМК болезнью с двойной позитивностью и отсутствовали у всех больных, у которых определялись только анти-БМК (рис. 3) [13]. При этом доля пациентов с диализ-зависимой почечной недостаточностью, у которых через 1 год восстановилась функция почек, среди больных с анти-БМК болезнью, у которых циркулировали только анти-БМК или антитела двух типов, составила, соответственно, 17% и 29%, а среди больных ААВ – 49%.

Другие заболевания. Другие системные васкулиты, в том числе криоглобулинемический и IgA-васкулит, и СКВ являются редкими причинами быстропрогрессирующего нефритического синдрома, хотя доля иммунокомплексного гломерулонефрита II типа, развивающегося при этих заболеваниях, в структуре БПГН в американском исследовании составила 24% [5]. Она была выше у детей и подростков (45%) и людей в возрасте от 21 до 60 лет (35%) и значительно ниже у пациентов старше 60 лет (6%). Частой причиной этого варианта БПГН служит стрептококковая инфекция. Предполагать указанные заболевания у пациентов с быстро прогрессирующим ухудшением функции почек следует при наличии характерных клинических и лабораторных проявлений. Например, волчаночный нефрит чаще встречается у молодых женщин, характеризуется развитием не только нефритического, но и нефротического синдрома, сопровождается типичными системными проявлениями (артрит, кожная сыпь, цитопения, гипокомплементемия и т.п.) и наличием соответствующих аутоантител (антинуклеарный фактор, антитела к дсДНК, Smith антигену и др.). Для криоглобулинемического васкулита характерно наличие HCV- или реже HBV-инфекции (хотя иногда васкулит развивается у неинфицированных пациентов) и криоглобулинов в сыворотке крови, а для IgA-васкулита – рецидивирующей кожной пурпуры и артрита, обычно появляющихся в молодом возрасте.

Лечение. Тактика лечения БПГН в целом сходная при различных системных аутоиммунных заболеваниях и предполагает сочетанное применение глюкокортикостероидов, в том числе в сверхвысоких дозах, и иммуносупрессивных препаратов, прежде всего циклофосфамида. Однако рекомендуемый режим дозирования (а в случае анти-БМК болезни и путь введения) этих препаратов отличается в зависимости от нозологической формы. При ААВ, криоглобулинемическом васкулите и IgA-васкулите назначают циклофосфамид внутривенно в дозе 15 мг/кг (но не более 1200 мг) каждые 2 недели, а затем 3 недели (не менее 6 введений), при этом дозу следует корректировать по возрасту и величине СКФ [14]. Быстропрогрессирующее течение волчаночного нефрита может быть основанием для выбора более высоких, чем традиционно (500 мг внутривенно №6 с интервалом в 2 недели), доз циклофосфамида – 0,5–0,75 г/м^2 ежемесячно [15]. Единственным заболеванием, при котором предпочтительным остается пероральный прием циклофосфамида, является анти-БМК болезнь, при которой препарат применяют в дозе 2 мг/кг/сут (но не более 200 мг) на протяжении трех месяцев [14]. Кроме того, переход на пероральный прием циклофосфамида возможен для преодоления резистентного течения ААВ [16]. Следует отметить, что доказательная база по применению ритуксимаба у пациентов с аутоиммунными заболеваниями с тяжелым поражением почек в настоящее время недостаточна для окончательного подтверждения его эквивалентности циклофосфамиду, поэтому во многих рекомендациях ритуксимаб рассматривается как компонент терапии второй линии.

В последние годы претерпели изменения подходы к терапии глюкокортикостероидами с тенденцией к быстрому снижению дозы препарата и уменьшению продолжительности лечения. Лечение пациентов с БПГН традиционно начинают с одного-трех сеансов пульс-терапии глюкокортикостероидами, хотя преимущество ее перед пероральным приемом препарата убедительно не доказано. Затем пациенты получают глюкортикостероиды внутрь в начальной дозе, не превышающей 1 мг/кг (но не более 75 мг/сут). В настоящее время наблюдается тенденция к уменьшению кумулятивной дозы глюкокортикостероидов за счет быстрых темпов снижения дозы (как при ААВ) и/или уменьшения начальной дозы препарата до 0,5 мг/кг (как при СКВ) [15,17]. При волчаночном нефрите присоединение к стандартной терапии белимумаба повышает вероятность достижения ремиссии [18].

Открытым остается вопрос о роли плазмообмена в

лечении БПГН. В то время как плазмообмен является обязательным компонентом терапии анти-БМК болезни, значимо влияющим на прогноз для жизни, его эффективность при других формах БПГН ясна не в полной мере. В частности, в наиболее крупном исследовании эффективности плазмообмена при ААВ не было подтверждено влияние этого метода лечения на вероятность наступления комбинированной конечной точки (смерть или хроническая почечная недостаточность в течение 12 мес) [17]. В то же время последующие метаанализы рандомизированных клинических исследований показали потенциальное положительное влияние плазмообмена на почечную выживаемость пациентов с ААВ в краткосрочной перспективе [19,20].

После достижения ремиссии заболевания пациенты на протяжении не менее 1,5-2 лет получают поддерживающую терапию глюкокортикостероидами в низкой дозе и менее токсичными, чем циклофосфамид, иммуносупрессивными препаратами, такими как ритуксимаб, азатиоприн или микофенолата мофетил. Единственным исключением является БПГН в рамках анти-БМК болезни, при которой поддерживающую терапию не проводят ввиду крайне низкого риска обострений.

Тромботическая микроангиопатия

ТМА – это синдром, развивающийся в результате повреждения эндотелия и образования тромбов в сосудах микроциркуляторного русла, что приводит к их окклюзии и ишемии органов и тканей, прежде всего почек [21]. Характерные проявления ТМА включают в себя ОПП, тромбоцитопению и микроангиопатическую гемолитическую анемию. Помимо анемии на внутрисосудистый гемолиз указывают отрицательная проба Кумбса и увеличение активности ЛДГ, а также повышение количества фрагментированных эритроцитов (шистоцитов) более >0,1% и снижение содержания гаптоглобина [22]. При биопсии почки у пациентов с острой ТМА обнаруживают микротромбы в почечных артериолах и/или клубочках при отсутствии признаков воспаления и иммунных депозитов при иммунофлюоресцентом исследовании [23]. У пациентов с СКВ эти изменения могут сочетаться с признаками волчаночного нефрита. При СКВ важное диагностическое значение имеет биопсия почки, которая является единственным методом, позволяющим надежно дифференцировать ухудшение функции почек, связанное с ТМА или БПГН, и выбрать адекватное лечение (антикоагулянты или иммуносупрессивные препараты, соответственно).

К первичной ТМА относят 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 [24]. В ревматологии основной причиной ТМА является антифосфолипидный синдром (АФС), в том числе при СКВ, более редкими – системная склеродермия, ААВ и другие аутоиммунные заболевания, а также нежелательные эффекты медикаментозной терапии, в частности циклоспорином. Для исключения АФС у больных с ОПП необходимо определять антифосфолипидные антитела, в том числе волчаночный антикоагулянт (исследование не имеет смысла на фоне терапии антикоагулянтами), IgG и IgM антитела к кардиолипину и β_2-гликопротеину, особенно при наличии указаний на артериальные и/или венозные тромбозы (исключая тромбоз поверхностных вен) и акушерские осложнения (необъяснимая смерть плода на сроке более 10 недель, преждевременные роды на сроке до 34 недель вследствие эклампсии или плацентарной недостаточности и/или по крайней мере три спонтанных аборта на сроке до 10 недель) в анамнезе [25]. Нефропатию не относят к критериям диагностики АФС, диагноз которого у пациентов с антифосфолипидными антителами может быть установлен только при наличии тромбозов и/или акушерских осложнений. Однако даже при отсутствии указанных клинических критериев АФС может быть диагностирован, если при нефробиопсии определяются микротромбы в артериолах или клубочках почек, а в крови циркулируют антифосфолипидные антитела.

Помимо образования микротромбов в артериолах, характерного для ТМА, при АФС возможно и поражение крупных сосудов почек с развитием одно- или двустороннего стеноза или тромбоза почечных артерий, сопровождающегося ишемической нефропатией и вторичной артериальной гипертонией, тромбоза почечной вены и инфаркта почки [23]. ОПП может наблюдаться в рамках катастрофического АФС, который представляет собой генерализованную ТМА и характеризуется поражением не только почек, но и других органов (центральной нервной системы, сердца, легких и др.) с развитием полиорганной недостаточности. В связи с этим у пациентов с АФС возможно как фульминантное развитие почечной недостаточности, так и постепенное ухудшение функции почек.

Данные об эпидемиологии нефропатии при АФС ограничены. В наиболее крупном исследовании среди 1000 пациентов с АФС (у 36% из них имелась СКВ) признаки поражения почек (тромбоз клубочков, инфаркт почки, тромбоз почечной артерии или вены) были выявлены в 2,7% случаев [26]. В той же когорте развитие катастрофического АФС, проявления которого, как правило, включают в себя ОПП, в течение 10 лет было зарегистрировано у 0,9% пациентов [27]. Следует учитывать, что даже катастрофический АФС не всегда сопровождается типичными лабораторными признаками ТМА. I. Rodriguez-Pintó и соавт. проанализировали 522 случая катастрофического АФС у 500 больных (у 40% имелись сочетанные аутоиммунные заболевания, прежде всего СКВ) [28]. Нарушение функции почек отмечено в 77% случаев. Частота ТМА, проявлявшейся сочетанием тромбоцитопении, гемолитической анемии и увеличением количества шистоцитов, составила всего 14%, хотя “изолированная” тромбоцитопения была

выявлена у 67% больных, а повышенное число шистоцитов – у 22%.

С другой стороны, у пациентов с СКВ образование микротромбов в почках может наблюдаться при отсутствии циркулирующих антифосфолипидных антител. V. Domingues и соавт. провели мета-анализ 35 исследований, в которых у 3035 пациентов с СКВ оценивали частоту ТМА на основании гистологического исследования биоптатов почки [29]. Признаки острой или хронической ТМА были выявлены у 454 больных, а частота ее у пациентов, у которых определялись и не определялись антифосфолипидные антитела, составила 31,3% и 10,4%, соответственно. Результаты этого исследования служат дополнительным доводом в пользу биопсии почки с целью дифференциальной диагностики различных причин ОПП у пациентов с СКВ.

Развитие АФС наблюдается не только при СКВ, но и при других ревматических иммуновоспалительных заболеваниях. В упомянутом выше исследовании у 2,2% из 1000 пациентов с АФС был диагностирован синдром Шегрена, у 1,8% – ревматоидный артрит, у 0,7% – системная склеродермия, у 0,7% – системный васкулит, у 0,5% – дерматомиозит [26]. По данным систематизированного обзора, частота выявления антифосфолипидных антител, подтвержденного при повторном анализе через 12 недель, при различных ревматических заболеваниях (системной склеродермии, ревматоидном артрите, синдроме Шегрена и др.), варьировалась от 0 до 30% (медиана 11%) [30]. Чаще всего эти антитела определялись у пациентов с системной склеродермией.

В лечении поражения почек у пациентов с АФС ключевую роль играет не иммуносупрессивная, а антикоагулянтная терапия гепарином с последующей заменой на антагонисты витамина К для вторичной профилактики тромбозов [31]. Развитие ТМА может быть показанием для проведения плазмообмена с экстфузией 40-60 мл/кг и восполнением объема альбумином и/или свежезамороженной плазмой. В качестве терапии спасения описано применение экулизумаба, однако его эффект наиболее выражен при состояниях, сопровождающихся активацией комплемента по альтернативному пути [32].

Склеродермический почечный криз

Склеродермический почечный криз (СПК), впервые описанный более 150 лет назад, характеризуется внезапным повышением АД и развитием ОПП, которое примерно в половине случаев сочетается с признаками ТМА [33,34]. В прошлом частота СПК при диффузной форме системной склеродермии достигала 25%, однако в последующем она снизилась [35]. По данным мета-анализа клинических исследований, опубликованного в 2016 г., распространенность СПК во всей популяции пациентов с системной склеродермией составила 4%, но была несколько выше при диффузной форме болезни – 7-9% [36]. Среди 9690 пациентов с системной склеродермией, включенных в базу данных EUSTAR, развитие СПК было отмечено в 169 случаях (2%), а заболеваемость составила всего 3,75 на 1000 пациентов в год [37]. Возможными причинами снижения частоты СПК считают широкое применение вазодилататоров для лечения синдрома Рейно и легочной артериальной гипертонии и более осторожное назначение глюкокортикостероидов, которые повышают риск развития СПК у пациентов с системной склеродермией [35]. M. Pestaña-Fernández и соавт. в ретроспективном исследовании у 544 пациентов с системной склеродермией, осложнившейся дигитальными язвами, выявили увеличение срока до развития СПК на фоне лечения антагонистами эндотелина или ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа в среднем с 2,9 до 7,6 лет, хотя частота СПК была сходной в группах больных, получавших и не получавших препараты этих групп (3,4 и 2,7 на 1000 пациентов в год, соответственно) [38].

Причиной развития СПК считают повреждение сосудистых эндотелиальных клеток, которое сопровождается выделением факторов роста и цитокинов, вызывающих пролиферацию гладкомышечных клеток, гиперплазию и фиброз интимы внутрипочечных сосудов [33,35]. Пролиферативная васкулопатия приводит к ишемии клубочков и стойкой активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Роль последней в патогенезе СПК подтверждается эффективностью ингибиторов АПФ при этом состоянии, хотя не исключается значение и других факторов, таких как спазм почечных артериол (“почечный” синдром Рейно). Таким образом, СПК не относится к аутоиммунным проявлениям системной склеродермии, хотя аутоантитела, прежде всего к РНК-полимеразе III, могут быть триггером активации эндотелия [35]. Высокая частота ТМА у пациентов с почечной васкулопатией может указывать на роль активации системы комплемента в патогенезе СПК, однако этот вопрос нуждается в дополнительном изучении [33].

Недавно эксперты рабочей группы Scleroderma Clinical Trials Consortium выделили основные проявления СПК, которые предполагается использовать для разработки классификационных критериев [39]:

- Внезапное повышение АД (⩾140/90 мм рт. ст. или по крайней мере на 30/20 мм рт. ст. выше обычного).
- ОПП.
- Микроангиопатическая анемия и тромбоцитопения (появление или нарастание анемии, шистоциты в мазке крови, тромбоцитопения ⩽100000 в мм^3, лабораторные признаки гемолиза, включая повышение активности ЛДГ, ретикулоцитоз и/или снижение уровня гемоглобина, отрицательная проба Кумбса).
- Нарушение функции органов-мишеней (гипертоническая ретинопатия и/или энцефалопатия, острая сердечная недостаточность, острый перикардит).
- Гистологические изменения в биоптате почки (преимущественное поражение артериол, признаки ТМА, неспецифические проявления ишемии, сужение и облитерация сосудов и др.).

Одно из основных проявлений СПК – умеренная

или тяжелая артериальная гипертония, которая может осложниться развитием ретинопатии, нарушений мозгового кровообращения и/или острой сердечной недостаточности, однако у 10% пациентов с СПК увеличение АД отсутствует (нормотензивный вариант криза). По мнению H. Yamashita и соавт., с патофизиологической точки зрения следует выделять два типа СПК, которые характеризуются сходными проявлениями, но развиваются в различной последовательности: васкулопатию, вызывающую утолщение интимы и артериальную гипертонию, и ТМА, сопровождающуюся повреждением стенок сосудов с развитием микрососудистого тромбоза [40]. При первом варианте СПК первоначально повышаются АД и сывороточный уровень креатинина, а тромбоцитопения присоединяется позднее и менее выражена, в то время как при втором варианте отмечается ранняя и тяжелая тромбоцитопения, а затем развиваются артериальная гипертония и ОПП.

СПК чаще встречается у пациентов с диффузной формой системной склеродермии (обычно в первые 1-4 года после начала заболевания), у которых нередко наблюдаются шум трения сухожилий, полиартрит, плотный отек кистей и/или синдром карпального канала, позволяющие предсказать прогрессирование заболевания [35]. Среди серологических маркеров системной склеродермии наиболее важное значение имеет наличие антител к РНК полимеразе III, которое в исследовании EUSTAR у 2800 пациентов ассоциировалось с 6-кратным увеличением риска развития СПК [41]. Лечение глюкокортикостероидами, особенно в более высоких дозах (более 15 мг/сут), также увеличивает риск СПК, в связи с чем целесообразно избегать их назначения пациентам с диффузной формой склеродермии. Хотя ингибиторы АПФ представляют собой основу лечения СПК, в крупном исследовании у 6521 пациента с системной склеродермией их применение с антигипертензивной целью, в отличие от антагонистов кальция, блокаторов ангиотензиновых рецепторов и антагонистов эндотелиновых рецепторов, ассоциировалось с увеличением отношения рисков этого осложнения в 2,55 раза (95% доверительный интервал 1,65-3,95) (рис. 4) [37]. В том же исследовании не было выявлено связи между лечением глюкокортикостероидами и СПК, однако во всей выборке доля пациентов, получавших эти препараты в дозе более 15 мг/сут в пересчете на преднизолон, составляла всего 3%.

Внедрение ингибиторов АПФ для лечения СПК привело к значительному улучшению прогноза больных с этим осложнением системной склеродермии. Тем не менее, по данным недавного опубликованного систематизированного обзора 20 исследований более чем у 14000 пациентов с системной склеродермией, смертность больных СПК составляет около 20% через 6 мес, 30-36% через 1 год и 19-40% через 3 года [42]. Хотя у части пациентов происходит восстановление функции почек (в течение до 2-3 лет), от 19 до 40% пациентов, перенесших СПК, нуждаются в постоянной заместительной почечной терапии. При этом трансплантация

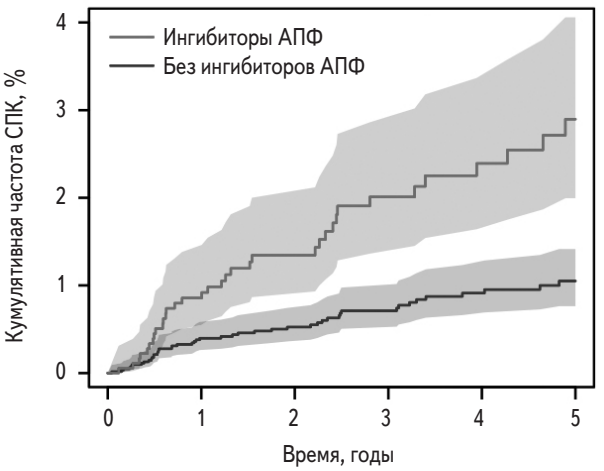


Рис. 4. Кумулятивная частота СПК у пациентов, получавших и не получавших ингибиторы АПФ [37]

почки сопровождается более высокой выживаемостью больных по сравнению с таковой на фоне лечения диализом.

Тактика лечения СПК основывается на подавлении активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы ингибиторами АПФ (нередко каптоприлом), назначение которых многократно снижает риск летального исхода [43]. Антагонисты ангиотензиновых рецепторов по эффективности уступают ингибиторам АПФ. Возможно, это связано с тем, что они не ингибируют разрушение брадикинина, который оказывает сосудорасширяющее действие [35]. При недостаточной антигипертензивной эффективности ингибиторов АПФ к лечению добавляют другие препараты, в частности антагонисты кальция и доксазозин. Кроме того, эффективным может быть назначение препаратов простагландинов, обладающих вазодилатирующим эффектом. У пациентов с клиническими проявлениями ТМА лечение может быть усилено процедурами плазмообмена. Перспективным представляется также использование антагонистов эндотелина-1 для более быстрой нормализации почечного кровотока и АД [44], однако эффективность этих препаратов у пациентов с СПК не доказана.

Лекарственно-индуцированное ОПП

Лекарственные средства являются нередкой причиной развития ОПП у госпитализированных пациентов, особенно в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Например, в международном многоцентровом исследовании признаки ОПП были выявлены более чем у половины из 1082 пациентов, находившихся в ОРИТ, а доля нефротоксичных препаратов в его этиологии составила 14% [45]. Основной причиной ОПП при приеме лекарственных веществ является их прямое повреждающее действие на канальцы, хотя нарушение функции почек может быть обусловлено и другими

механизмами [46-48]. Обсуждение всех групп лекарственных средств, которые могут вызвать ОПП, выходит за рамки настоящей статьи, поэтому ниже рассматриваются варианты повреждения почек при применении препаратов, предназначенных для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний.

"Псевдо" ОПП. Повышение сывороточного уровня креатинина может имитировать ОПП при лечении некоторыми лекарственными средства, снижающими экскрецию креатинина в почечных канальцах (циметидин, триметоприм и др.) [47]. Развитие "псевдо" ОПП возможно также при лечении дексаметазоном, так как креатинин входит в состав его лекарственных форм в качестве наполнителя. Кроме того, все глюкокортикостероиды дают катаболический эффект и вызывают выделение из мышечной ткани креатина, превращающегося в креатинин.

Нарушение внутрипочечной гемодинамики. Препараты, оказывающие действие на внутрипочечную гемодинамику, могут вызвать ухудшение функции почек, обычно преходящее, за счет изменения кровотока по афферентной и/или эфферентной артериолам клубочка [47]. Этот эффект характерен для ингибиторов АПФ и блокаторов ангиотензиновых рецепторов, которые вызывают преимущественное расширение эфферентной артериолы и снижают давление в клубочках. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и ингибиторы кальциневрина могут быть причиной снижения СКФ за счет сужения эфферентной артериолы, в частности в результате подавления секреции простагландинов, обладающих вазодилатирующими свойствами. Значительное ухудшение перфузии почек может осложниться ишемическим некрозом канальцев. Факторами риска более выраженных нарушений внутрипочечной гемодинамики являются уменьшение объема циркулирующей крови, артериальная гипотония, пожилой возраст, сердечная недостаточность, нефротический синдром.

Некроз канальцев. Помимо ишемии почек причиной острого повреждения канальцев может быть прямое токсическое действие некоторых лекарственных веществ (аминогликозиды, ванкомицин, рентгеноконтрастные средства, содержащие йод, и др.). Немногочисленные случаи острого некроза канальцев описаны при применении бисфосфонатов, прежде всего при внутривенном введении золендроновой и памидроновой кислот (последняя чаще вызывала развитие коллабирующего фокального сегментарного гломерулосклероза) в более высоких дозах в онкологии [49]. При лечении остеопороза риск нефротоксичности бисфосфонатов низкий [50]. Нефротоксичность, в том числе острая, является одним из основных факторов, ограничивающих применение циклоспорина А и других ингибиторов кальциневрина. Повреждение канальцев при применении этих препаратов (как и НПВП) в первую очередь связано с нарушением внутрипочечной гемодинамики вследствие увеличения активности симпатической и ренин-ангиотензиновой системы, секреции эндотелина-1 и снижения продукции простагландинов и оксида азота [51].

Острый тубулоинтерстициальный нефрит. Лекарственные средства (ингибиторы протонной помпы, НПВП, антибиотики) – основная причина (более 70% случаев) развития острого тубулоинтерстициального нефрита, который характеризуется инфильтрацией интерстиция почек воспалительными клетками и нередко сопровождается ОПП, а также клиническими проявлениями аллергии, такими как лихорадка, кожная сыпь и эозинофилия. При биопсии почки признаки острого тубулоинтерстициального нефрита обнаруживают у 5-27% пациентов с ОПП [52]. При лечении иммуновоспалительных ревматических заболеваний острый тубулоинтерстициальный нефрит чаще всего встречается при применении НПВП. Необходимо учитывать, что изменения в моче могут появиться через несколько недель или месяцев после начала лечения НПВП, а неспецифичность этих изменений и отсутствие других проявлений аллергии в значительной степени затрудняют дифференциальную диагностику с другими причинами ОПП. В связи с этим для подтверждения диагноза обычно требуется биопсия почки. Развитие острого тубулоинтерстициального нефрита возможно также при лечении аллопуринолом. В отличие от других форм лекарственно-индуцированного ОПП, для лечения острого тубулоинтерстициального нефрита применяют глюкокортикостероиды.

Кристаллические нефропатии. При применении некоторых лекарственных средств, в частности метотрексата в больших дозах, возможно образование кристаллов самих препаратов и их метаболитов в моче и развитие ОПП вследствие прямого токсического действия кристаллов, воспаления и обструкции канальцев [47]. У пациентов с кристаллической нефропатией в моче могут быть обнаружены цилиндры, содержащие кристаллы, что имеет важное диагностическое значение.

Другие причины

Причинами ОПП в ревматологии могут быть и некоторые другие заболевания, которые обсуждаются ниже.

Рабдомиолиз (миоглобинурия). Развитие ОПП может быть следствием рабдомиолиза, наблюдающегося у пациентов с идиопатическими воспалительными миопатиями [53]. Разрушение мышечной ткани при миозите сопровождается высвобождением миоглобина, который образует преципитаты, вызывающие обструкцию и повреждение канальцев почек. Во французском исследовании частота ОПП у 150 пациентов с дерматомиозитом, полимиозитом или антисинтетазным синдромом составила 10,7% [54]. Основными причинами его были лекарства и миоглобинурия. Характерный признак миоглобинурии – потемнение мочи. В отличие от макрогематурии, в осадке мочи отсутствуют эритроциты, но определяются пигментированные цилиндры.

Реноваскулярная гипертония. Сужение почечных артерий наблюдается при артериите Такаясу и АФС. Реноваскулярная гипертония вызывает хроническую ишемию почек, однако резкое снижение АД при дву-

стороннем стенозе почечных артерий может осложниться ОПП. Этот эффект характерен для ингибиторов АПФ, которые снижают давление в клубочках за счет преимущественного расширения эфферентных артериол почек. При АФС причиной ОПП может быть также тромбоз почечной артерии или вены.

Острый тубулоинтерстициальный нефрит. Повреждение канальцев нередко наблюдается у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями, в частности СКВ и АНЦА-ассоциированным васкулитом, и может вносить вклад в развитие ХБП. При некоторых заболеваниях, прежде всего синдроме Шегрена, IgG4-ассоциированной болезни и саркоидозе, тубулоинтерстициальный нефрит является ведущим вариантом поражения почек [55-57]. Чаще он характеризуется хроническим течением, но иногда приводит и к развитию ОПП. A. Muriithi и соавт. проанализировали 133 случая острого тубулоинтерстициального нефрита, сопровождавшегося ОПП и подтвержденного при биопсии почки [58]. У 70% больных причиной поражения почек были лекарственные препараты (антибиотики, ингибиторы протонной помпы и НПВП), у 20% – аутоиммунные заболевания, прежде всего саркоидоз (9%), синдром Шегрена (4%) и IgG4-ассоциированная болезнь (2%). Сходные данные приводят и японские авторы, которые изучили 153 случая тубулоинтерстициального нефрита, подтвержденного при биопсии почки [59]. Признаки ОПП на момент биопсии имелись у 107 больных. IgG4-ассоциированная болезнь была причиной поражения почек у 9,4% больных, синдром Шегрена – у 5,0% и саркоидоз – у 4,3%. Примерно у 70% пациентов с аутоиммунными заболеваниями ОПП отсутствовало или отмечалось ОПП 1 стадии, в то время как у большинства больных лекарственным тубулоинтерстициальным нефритом наблюдалось ОПП 2-3 стадии.

Острая уратная нефропатия (мочекислая блокада). У пациентов с подагрой причиной ОПП может быть быстрое нарастание уремии и образование кристаллов мочевой кислоты, вызывающих обструкцию и повреждение почечных канальцев [60]. Провоцирующими факторами могут быть дегидратация (например, после обильного потоотделения в бане), употребление пищевых продуктов, содержащих большое количество пуриновых оснований, и алкоголя, интенсивные физические нагрузки. Характерные симптомы – олигурия, повышение АД и выделение бурой мочи.

Заключение

Быстрое ухудшение функции почек (ОБП) при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях может быть вызвано различными причинами, включая БПГН, ТМА, некроз почечных канальцев, острый тубулоинтерстициальный нефрит, кристаллические нефропатии и др. ОПП чаще всего развивается под действием лекарственных средств (например, НПВП), которые вызывают некроз почечных канальцев или острый тубулоинтерстициальный нефрит. Однако ОПП может быть и проявлением БПГН или ТМА, а также рабдомиолиза при идиопатических воспалительных миопатиях, острой уратной нефропатии или острого тубулоинтерстициального нефрита, иногда развивающегося при синдроме Шегрена или IgG4-ассоциированной болезни. Дифференциальная диагностика различных причин прогрессирующего ухудшения функции почек часто невозможна без нефробиопсии, результаты которой имеют важное значение для выбора адекватной терапии.

Конфликт интересов: нет.

1. 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.)].
2. 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.
3. Lameire NH, Levin A, Kellum JA, et al. Harmonizing acute and chronic kidney disease definition and classification: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. Kidney Int 2021;100(3):516-26.
4. 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.)].
5. Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. Kidney Int 2003;63:1164–77.
6. 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.
7. 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.)].
8. Щеголева Е.М., Буланов Н.М., Виноградова Е.С. и др. Варианты течения и исходы микроскопического полиангиита. Клин фармакол тер 2018;27(3):35-40 [Shchegoleva EM, Bulanov NM, Vinogradova ES, et al. Clinical variants and outcomes of microscopic polyangiitis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2014;1:32-6 (In Russ.)].
9. McAdoo SP, Pusey CD. Antiglomerular basement membrane disease. Semin Respir Crit Care Med 2018;39(4):494-503.
10. Huart A, Josse AG, Chauveau D, et al; French Society of Hemapheresis. Outcomes of patients with Goodpasture syndrome: A nationwide cohort-based study from the French Society of Hemapheresis. J Autoimmun 2016;73:24-9.
11. 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.
12. Moiseev S, Cohen Tervaert JW, Arimura Y, et al. 2020 international consensus on ANCA testing beyond systemic vasculitis. Autoimmun Rev 2020;19(9):102618.
13. McAdoo SP, Tanna A, Hruskova Z, et al. Patients double-seropositive for ANCA and anti-GBM antibodies have varied renal survival, frequency of relapse, and outcomes compared to single-seropositive patients. Kidney Int 2017;92:693–702.
14. 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-S276.
15. 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.
16. 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.)].
17. Jayne D, Walsh M, Merkel PA, et al. Plasma exchange and glucocorticoids to delay death or end-stage renal disease in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: PEXIVAS non-inferiority factorial RCT. Health Technol Assess 2022;26(38):1-60.
18. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, et al. Two-year, randomized, controlled trial of belimumab in lupus nephritis. N Engl J Med 2020;383(12):1117-28.
19. Zhu Y, Rao J, Liu L, et al. The therapeutic effect of plasma exchange on ANCA-associated vasculitis: A meta-analysis. Clin Nephrol 2021;95(6):312-22.
20. Bellos I, Michelakis I, Nikolopoulos D. The role of plasma exchange in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a meta-analysis. Clin Rheumatol 2021;40(4):1447-56.
21. 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.)].
22. 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.)].
23. 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.
24. 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.
25. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost 2006;4(2):295-306.
26. Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. Arthritis Rheum 2002;46(4):1019-27.
27. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, et al; Euro-Phospholipid Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies). Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. Ann Rheum Dis 2015;74(6):1011-8.
28. Rodríguez-Pintó I, Moitinho M, Santacreu I, et al; CAPS Registry Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies). Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis of 500 patients from the International CAPS Registry. Autoimmun Rev 2016;15(12):1120-4.
29. 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.
30. El Hasbani G, Viola M, Sciascia S, et al. Antiphospholipid antibodies in inflammatory and autoimmune rheumatic and musculoskeletal diseases beyond lupus: a systematic review of the available evidence. Rheumatol Ther 2021;8(1):81-94.
31. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. Ann Rheum Dis 2019; 78(10):1296-304.
32. López-Benjume B, Rodríguez-Pintó I, Amigo MC, et al; on behalf the CAPS Registry Project Group/European Forum on Antiphospholipid Antibodies. Eculizumab use in catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis from the "CAPS Registry". Autoimmun Rev 2022;21(4):103055.
33. Woodworth TG, Suliman YA, Li W, et al. Scleroderma renal crisis and renal involvement in systemic sclerosis. Nat Rev Nephrol 2016;12(11):678-91.
34. Гордеев А.В., Захарова А.Ю., Муговина З.Ю., Ананьева Л.П. Современные представления о гетерогенности поражений почек у больных склеродермией. Научно-практическая ревматология 2015;53(4):343-445 [Gordeev AV, Zakharova AYu, Mutovina ZYu, Ananyeva LP. Current views on the heterogeneity of renal involvement in patients with systemic sclerosis. Rheumatology Science and Practice 2015;53(4):343-445 (In Russ.)].
35. Cole A, Ong VH, Denton CP. Renal disease and systemic sclerosis: an update on scleroderma renal crisis. Clin Rev Allergy Immunol 2022 Jun 1. PMID: 35648373.
36. Turk M, Pope JE. The frequency of scleroderma renal crisis over time: a meta-analysis. J Rheumatol 2016;43(7):1350–1355.
37. Bütikofer L, Varisco PA, Distler O, et al; EUSTAR collaborators. ACE inhibitors in SSc patients display a risk factor for scleroderma renal crisis - a EUSTAR analysis. Arthritis Res Ther. 2020;22(1):59.
38. Pestaña-Fernández M, Rubio-Rivas M, Tolosa-Vilella C, et al; for RESCLE Investigators, Autoimmune Diseases Study Group (GEAS). The incidence rate of pulmonary arterial hypertension and scleroderma renal crisis in systemic sclerosis patients with digital ulcers on endothelin antagonist receptors (ERAs) and phosphodiesterase-5 inhibitors (PDE5i). Rheumatology (Oxford) 2021;60(2):872-80.
39. Butler EA, Baron M, Fogo AB, et al; Scleroderma Clinical Trials Consortium Scleroderma Renal Crisis Working Group. Generation of a core set of items to develop classification criteria for scleroderma renal crisis using consensus methodology. Arthritis Rheumatol 2019;71(6):964-71.
40. Yamashita H, Kamei R, Kaneko H. Classifications of scleroderma renal crisis and reconsideration of its pathophysiology. Rheumatology (Oxford) 2019;58:2099–106.
41. Moinzadeh P, Kuhr K, Siegert E, et al. Scleroderma renal crisis: risk factors for an increasingly rare organ complication. J Rheumatol 2020;47(2):241–8.
42. Kim H, Lefebvre F, Hoa S, Hudson M. Mortality and morbidity in scleroderma renal crisis: A systematic literature review J Scleroderma Relat Disord 2021; 6(1): 21-36.
43. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, et al; EUSTAR Coauthors. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. Ann Rheum Dis 2017;76(8):1327-39.
44. Stern EP, Host LV, Wanjiku I, et al. Zibotentan in systemic sclerosis-associated chronic kidney disease: a phase II randomised placebo-controlled trial. Arthritis Res Ther 2022;24(1):130.
45. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. Intensive Care Med 2015;41(8):1411-23.
46. Захарова Е.В., Остроумова О.Д., Клепикова М.В. Лекарственно-индуцированное острое повреждение почек. Безопасность и риск фармакотерапии. 2021;9(3):117–27 [Zakharova EV, Ostroumova OD, Klepikova MV. Drug-induced acute kidney injury. Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy 2021;9(3):117–127 (In Russ.)].
47. Perazella MA, Rosner MH. Drug-induced acute kidney injury. Clin J Am Soc Nephrol 2022;17(8):1220-33.
48. Kellum JA, Romagnani P, Ashuntantang G, et al. Acute kidney injury. Nat Rev Dis Primers 2021;7(1):52.
49. Perazella MA, Markowitz GS. Bisphosphonate nephrotoxicity. Kidney Int 2008;74(11):1385-93.
50. Toussaint ND, Elder GJ, Kerr PG. Bisphosphonates in chronic kidney disease; balancing potential benefits and adverse effects on bone and soft tissue. Clin J Am Soc Nephrol 2009;4(1):221-33.
51. Bentata Y. Tacrolimus: 20 years of use in adult kidney transplantation. What we should know about its nephrotoxicity. Artif Organs 2020;44(2):140-152.
52. Caravaca-Font3n F, Fern3ndez-Ju3rez G, Praga M. Acute kidney injury in interstitial nephritis. Curr Opin Crit Care 2019;25(6):558-564.
53. Cucchiari D, Angelini C. Renal involvement in idiopathic inflammatory myopathies. Clin Rev Allergy Immunol 2017;52(1):99-107.
54. Couvrat-Desvergnes G, Masseau A, Benveniste O, et al. The spectrum of renal involvement in patients with inflammatory myopathies. Medicine (Baltimore) 2014;93(1):33-41.
55. Jasiek M, Karras A, Le Guern V, et al. A multicentre study of 95 biopsy-proven cases of renal disease in primary Sjögren's syndrome. Rheumatology (Oxford) 2017;56(3):362-70.
56. Kawano M, Saeki T, Ubara Y, Matsui S. Recent advances in IgG4-related kidney disease. Mod Rheumatol 2022 Jul 5:roac065.
57. Calatroni M, Moroni G, Reggiani F, Ponticelli C. Renal sarcoidosis. J Nephrol 2022 Jun 27.
58. Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, et al. Biopsy-proven acute interstitial nephritis, 1993-2011: a case series. Am J Kidney Dis 2014;64(4):558-66.
59. Nakaosa N, Tsuboi N, Okabayashi Y, et al. Tubulointerstitial nephritis: a biopsy case series of 139 Japanese patients. Clin Exp Nephrol 2022;26(5):435-44.
60. Фомин В.В. Подагрическая (уратная) нефропатия. Consilium Medicum 2021;23(1):11–4 [Fomin VV. Gouty (urate) nephropathy. Consilium Medicum 2021;23(1):11–4 (In Russ.)].

Acute or progressive impairment of kidney function in patients with immune-mediated inflammatory rheumatic diseases

S. Moiseev, N. Bulanov

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

Acute or progressive deterioration of kidney function in rheumatic diseases can be due to rapidly progressive glomerulonephritis (ANCA-associated vasculitis, anti-GBM disease, other vasculitides, systemic lupus erythematosus), thrombotic microangiopathy (primary and secondary antiphospholipid syndrome) and drug induced acute kidney injury (tubular necrosis that can be due to changes in the intraglomerular hemodynamics or direct drug toxicity, acute interstitial nephritis). Less common causes include renal vasculopathy (scleroderma renal crisis), acute interstitial nephritis in Sjogren syndrome or IgG4-associated disease, rabdomyolysis (myoglobinuria) in idiopathic inflammatory myopathies, acute urate nephropathy, renal artery or vein thrombosis in antiphospholipid syndrome. Serological tests (eg. ANCA, anti-GBM antibodies, antiphospholipid antibodies, cryoglobulins, antinuclear antibodies, etc.) and kidney biopsy are essential for differential diagnosis of potential causes of kidney dysfunction.

Key words. *Immune-mediated inflammatory rheumatic diseases, acute kidney injury, acute kidney disease, rapidly progressive glomerulonephritis.*

Conflict of interest: none declared.

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

To cite: Moiseev S, Bulanov N. Acute or progressive impairment of kidney function in patients with immune-mediated inflammatory rheumatic diseases. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2023;32(1):4-13 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2023-1-4-13.

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Применение ингибиторов интерлейкина-1 при перикардите

Е.Л. Насонов[1,2], З.Н. Сукмарова[1]

[1]ФГБНУ "НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой", Москва, [2]ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова" (Сеченовский Университет) МЗ РФ, Москва.

Для корреспонденции: Е.Л. Насонов. 115522 Москва, Каширское шоссе, 34А. nasonov@irramn.ru

Для цитирования: Насонов Е.Л., Сукмарова З.Н. Применение ингибиторов интерлейкина-1 при перикардите. Клин фармакол тер 2023;32(1): 14-20 [Nasonov EL, Sukmarova ZN. Interleukin-1 inhibitors for pericarditis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2023;32(1): 14-20 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2023-1-14-20.

Перикардит – клинический синдром, характеризующийся воспалением и утолщением перикарда. Наиболее частым и тяжелым осложнением острого перикардита является идиопатический рецидивирующий перикардит (ИРП), неблагоприятный прогноз при котором связан с риском развития тампонады сердца и констриктивного перикардита. Патогенез перикардита связывают со сложным взаимодействием факторов окружающей среды, генетической предрасположенности и патологической активации врожденного и приобретенного иммунитета. Особое внимание привлекают аутовоспалительные механизмы, связанные с гиперпродукцией интерлейкина (ИЛ)-1. Стандартная терапия перикардита включает нестероидные противовоспалительные препараты, колхицин, глюкокортикостероиды и иммуносупрессивные препараты. Новое направление фармакотерапии перикардита связано с применением ингибиторов ИЛ-1: анакинры, рилонацепта и канакинумаба. Основное внимание уделено анакинре – рекомбинантному негликозилированному аналогу антагониста ИЛ-1 рецептора, блокирующего сигнализацию ИЛ-1β и ИЛ-1α. Представлены данные, свидетельствующие о том, что анакинра, а также рилонацепт являются эффективными препаратами для лечения пациентов с ИРП, резистентных к стандартной терапии. Предполагается, что более широкое применение анакинры, особенно на ранних стадиях перикардита, не только будет способствовать улучшению прогноза, но может иметь значение для выделения аутовоспалительного фенотипа ИРП и разработки программ персонифицированной терапии.

Ключевые слова. *Перикардит, идиопатический рецидивирующий перикардит, иммуновоспалительные ревматические заболевания, интерлейкин 1, анакинра, рилонацепт, канакинумаб.*

Перикардит – клинический синдром, характеризующийся воспалением и утолщением перикарда, относится к числу наиболее распространенных форм воспалительных заболеваний сердечно-сосудистой системы [1,2]. По данным эпидемиологических исследований, частота острого перикардита составляет 27,7 случаев на 1 млн человек в год, а госпитализаций – 0,5-2,6 случая на 1 млн в год [2]. Перикардит чаще развивается у мужчин молодого и среднего возраста, что отражает участие тестостерона в "чувствительности" к воспалению перикарда [3].

Выделяют первичный (идиопатический) перикардит, который большинство исследователей связывают с вирусными инфекциями [4,5], и вторичный перикардит, развивающийся как системное проявление (или осложнение) широкого спектра патологических состояний, в том числе иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ) [6-8], или обусловленный разнообразными причинами, такими как инфаркт миокарда, травма грудной клетки, почечная недостаточность, постперикардиотомный синдром, злокачественные новообразования, лучевая терапия и др. [5]. Термины вирусный и идиопатический перикардит предлагается использовать как синонимы, подразумевая, что последний имеет предположительно вирусную этиологию [4].

Перикардит относится к числу характерных осложнений COVID-19 [9,10]. Он развивается в 1,5% случаев и ассоциируется с увеличением риска летальных исходов. Однако при аутопсии перикардит выявляют значительно чаще – у 20% пациентов, умерших от COVID-19 [11]. Описано развитие перикардита после вакцинации против SARS-CoV-2 в целом у 0,0001% пациентов, которые нуждались в госпитализации.

ТАБЛИЦА 1. Диагностические критерии, классификация и фактора риска неблагоприятного прогноза у пациентов с острым перикардитом [1,5,12-14]

Диагностические критерии острого перикардита
- Перикардиальная боль в груди (острая, подлопаточная, усиливающаяся при дыхании, уменьшающаяся при наклонах вперед)
- Шум трения перикарда
- Новая распространенная элевация сегмента ST (различной степени выраженности и формы) или депрессия сегмента PR на ЭКГ
- Перикардиальный выпот (новый или нарастающий по данным любого исследования, обычно эхокардиографии или рентгенографии)

Для диагностики перикардита достаточно 2 основных критериев.

Классификация перикардита
- Острый перикардит
- Непрекращающийся *(incessant)* перикардит (при персистировании симптомов более 4-6 недель, но менее 3 мес)
- Рецидивирующий перикардит, при котором наблюдается обострение после бессимптомного периода (4-6 недель)
- Хронический перикардит при длительности симптомов >3 мес

Критерии высокого риска осложненного перикардита
- Лихорадка (>38°C)
- Подострое течение
- Выраженный выпот в полости перикарда (>20 мм)
- Отсутствие эффекта на фоне лечения нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) в течение более 1 недели
- Терапия пероральными антикоагулянтами
- Миоперикардит
- Травма
- Прием иммуносупрессивных препаратов

Рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC), касающиеся клинических форм и диагностики перикардита, суммированы в табл. 1.

Обычно острый перикардит характеризуется доброкачественным течением и проходит без лечения. Однако у 15-30% пациентов после первого эпизода перикардита и более чем у 40% пациентов, перенесших повторное обострение заболевания, развивается идиопатический рецидивирующий перикардит (ИРП). характеризующийся неблагоприятным прогнозом, определяющимся риском развития тампонады сердца и констриктивного перикардита [15].

Развитие перикардита связывают со сложным взаимодействием факторов окружающей среды, генетической предрасположенности и патологической активации врожденного и приобретенного иммунитета, составляющей основу аутоиммунных и/или аутовоспалительных болезней [16,17]. О роли генетической предрасположенности свидетельствуют семейные случаи ИРП [18], связь между развитием ИРП и носительством определенных гаплотипов молекул главного комплекса гистосовместимости − HLA-B14, DRB1*01, HLA-A*02, HLA-Cw*07 и особенно HLA-DRB1*0202 [19], а об участии аутоиммунных механизмов − обнаружение в сыворотке пациентов антисердечных антител, реагирующих с α и β цепями миозина, антител к интеркалированным дискам и антиядерных антител (анти-Ro/SSA, анти-La/SSB и др.), ассоциирующихся с рецидивированием перикардита и риском госпитализации [20]. ИРП является нередким осложнением ИВРЗ, с которыми связывают более 20% его случаев [21]. По материалам американской национальной базы данных госпитализированных пациентов, ИРП был диагностирован у 17515 (12,2%) пациентов с аутоиммунными заболеваниями. С поправкой на потенциальные факторы риска развитие ИРП достоверно ассоциировалось с системной красной волчанкой (СКВ) (отношение шансов [ОШ] 3,671; p<0,001), системной склеродермией (ОШ 3,615; p<0,001), синдромом Шегрена (ОШ 1,631; p=0,013) и тиреоидитом Хашимото (ОШ 2,504; p<0,001) [22].

В последние годы в развитии перикардита особое внимание привлекают аутовоспалительные механизмы [23]. Напомним, что аутовоспаление, патогенетически связанное с активацией врожденного иммунитета и проявляющееся, в первую очередь, гиперпродукцией цитокинов семейства ИЛ-1, рассматривается как ведущий механизм развития врожденных и приобретенных системных аутовоспалительных заболеваний (САВЗ) у детей и взрослых [24,25]. Основной механизм образования биологически активной формы ИЛ-1β связан с расщеплением его предшественника (про-ИЛ-1β) каспазой-1, экспрессирующейся при активации NLRP3 инфламмасомы. Провоспалительные свойства ИЛ-1 определяются индукцией синтеза других провоспалительных цитокинов, в том числе фактора некроза опухоли α, ИЛ-6, ИЛ-8 и др., самого ИЛ-1β (за счет механизма аутоамплификации), а также хемокинов, низкомолекулярных медиаторов воспаления (оксида азота и простагландинов − ПГ), матриксных металлопротеиназ, экспрессией молекул адгезии на лейкоцитах и эндотелиальных клетках, стимуляцией гранулопоэза, активацией Th1 и Th17 типов иммунного ответа. Индуцируя образование ИЛ-6 и ПГ, ИЛ-1 (наряду с другими провоспалительными цитокинами) участвует в синтезе белков острой фазы воспаления, развитии лихорадки, анемии воспаления, мышечно-скелетной боли, остеопороза, усталости, депрессии и др. Следует подчеркнуть, что активация NLRP3 инфламмасомы и гиперпродукция ИЛ-1 составляют основу противовирусного иммунитета, в том числе к вирусам, индуцирующим развитие перикардита [26]. Важным (хотя и косвенным) подтверждением участия аутовоспалительных механизмов в развитии перикардита является гиперэкспрессия NLRP3 инфламмасомы в перикарде при остром перикардите, индуцированном зимозаном, у мышей [27]. В контексте аутовоспалительной природы перикардита привлекают внимание результаты сравнительного клинического и генетического анализа (секвенирования нового поколения − next generation sequencing) пациентов с ИРП и моногенными САВЗ, включая криопирин-ассоциированный периодический синдром, семейную средиземноморскую лихорадку,

ТАБЛИЦА 2. Характеристика ингибиторов ИЛ-1, применяющихся для лечения рецидивирующего перикардита

	Анакинра	Рилонацепт	Канакинумаб
Структура	Рекомбинантный белок	Fc комплексный белок	IgG моноклональные антитела
Специфичность	ИЛ-1α и ИЛ-1β	ИЛ-1α и ИЛ-1β	ИЛ-1β
Период полувыведения	4-6 ч	7 дней	2-26 дней
Частота введения	Ежедневно	1 раз в неделю	Каждые 4-8 недель
Путь введения	Подкожно	Подкожно	Подкожно
Насыщающая доза	Нет	320 мг	Нет
Поддерживающая доза	2 мг/кг (в пределах 100 мг)	160 мг	4 мг/кг (или 150 мг)
Длительность тераии	6-12 мес (в зависимости от частоты рецидивов)	9 мес (от 3 до 14 мес и в зависимости от частоты рецидивов	До 2-х лет
Коррекция дозы при почечной недостаточности	Клиренс креатинина <30 мл/мин – через день	-	-
Зарегистрированные показания	Ревматоидный артрит, КАПС, синдром DIRA	ИРП (FDA, 2022)	КАПС, подагрический артрит, синдром DIRA
Доказательства клинической эффективности при перикардите	Наблюдательные исследования, рандомизированное плацебо-контролируемое исследование AIRITIP, регистр IRAP	Исследование II фазы и рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы RHAPSODY	Клинические наблюдения

Примечание: обследование перед началом лечения всеми препаратами: общий анализ крови, печеночные ферменты, функция почек, профиль липидов, скрининг на туберкулезную инфекцию, маркеры гепатита B, C, ВИЧ. Противопоказания: активный гепатит B, C, ВИЧ, туберкулез. КАПС – криопирин-ассоциированный периодический синдром; DIRA – Deficiency of Interleukin-1 Receptor Antagonist

лихорадочный синдром, ассоциированный с ФНО рецептором (TRAPS), синдром дефицита мевалонаткиназы [28]. Развитие ИРП (хотя и редко) отмечено при всех моногенных САВЗ. Связи между воспалением перикарда и полиморфизмом генов MVK, NLRP3 и TNFRSF1A не обнаружено, но у 7,8% пациентов (10 из 128) с ИРП выявлена редкая делеция MEFV, которая у бессимптомных носителей мутации этого гена ассоциируется с увеличением концентрации воспалительных маркеров [29]. У пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой, гомозиготных по мутации M694V, была отмечена более высокая частота болей в грудной клетке, а у 10,9% детей с кардиалгией при эхокардиографии было подтверждено наличие выпотного перикардита [30]. Кроме того, у пациентов с ИРП с высокой частотой наблюдались боли в грудной клетке, увеличение концентрации С-реактивного белка (СРБ; 89%) и признаки серозита (50%) [28]. Эти данные позволяют сделать важный вывод о том, что для ИРП характерны черты моногенных ИЛ-1 зависимых САВЗ.

Фармакотерапия перикардита

Общие подходы к фармакотерапии перикардита, включая применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), колхицина, глюкокортикостероидов и иммуносупрессивных препаратов, рассмотрены в серии обзоров [31-35]. Особое внимание в последние годы привлечено к генно-инженерным биологическим препаратам (ГИБП), которые блокируют связывание ИЛ-1 с рецептором ИЛ-1 или эффекты самого ИЛ-1 (табл. 2) [36-41].

Анакинра (Кинерет; Swedish Orphan Biovitrum) – рекомбинантный негликозилированный аналог антагониста ИЛ-1 рецептора, блокирующий сигнализацию ИЛ-1β и ИЛ-1α [42-44]. Стартовая дозы анакинры у взрослых, подростков и детей составляет 1-2 мг/кг/сут подкожно. Поскольку биодоступность анакинры не зависит от массы тела, коррекция дозы при ожирении не требуется [45]. Однако у пациентов с почечной недостаточностью отмечено увеличение периода полувыведения анакинры (до 7,15 ч), что диктует необходимость титрования дозы [46].

Внедрение анакинры в клиническую практику началось с 2001 г., когда препарат был зарегистрирован для лечения ревматоидного артрита (РА), а в дальнейшем криопирин-ассоциированных периодических синдромов и синдрома дефицита рецептора ИЛ-1 (DIRA). Накапливаются данные, касающиеся применения анакинры по незарегистрированным (*off label*) показаниям для лечения широкого круга САВЗ и гипервоспалительных синдромов, в развитии которых предполагается участие аутовоспалительных механизмов [44]. В 2015 г. применение анакинры было включено в рекомендации ESC по лечению ИРП (IIb/C) в качестве препарата третьей линии при неэффективности НПВП и глюкокортикостероидов [1]. Позднее были получены данные, свидетельствующие о более высокой эффективности анакинры по сравнению с колхицином [47]. Особый интерес представляют результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования AIRTRIP [48], по данным которого на фоне лечения анакинрой рецидивы перикардита развивались у 2 из 11 пациентов с ИРП, а в группе плацебо – у 9 из 10 ($p<0,001$). Различий частоты рецидивов у пациентов, получавших монотерапию анакинрой или комбинированную терапию анакинрой и колхицином, не отмечено.

По данным многоцентрового наблюдательного когортного исследование IRAP [49], у 224 пациентов (средний возраст 46 лет) с различными формами ИРП лечение анакинрой привело к снижению частоты рецидивов с 2,33 до 0,39 на пациента в год (с 1 рецидива в течение 157 дней до 1 рецидива в течение 939 дней), числа госпитализаций в отделение интенсивной терапии на 91%, госпитализаций на 86%, использования глюкокортикостероидов с 80% до 27%. 135 пациентов прекратили прием анакинры. Отмечено достоверное уменьшение времени до рецидива перикардита на фоне лечения анакинрой ($p<0,001$). Через 18 мес в группе

пациентов, получавших анакинру, у 74% отсутствовали рецидивы, через 3 года 43% пациентов находились в ремиссии, у 29% развился только один рецидив. Имеются данные об эффективности анакинры у пациентов с ИРП, резистентных к лечению канакинумабом [50].

Эффективность анакинры при ИРП подтверждена в серии систематических обзоров и мета-анализов [42,51, 52]. По данным мета-анализа S. Avondo и соавт. [51], применение ингибиторов ИЛ-1 (анакинры и рилонацепта) привело к снижению риска рецидивирования перикардита по сравнению с плацебо (10% и 78%, соответственно; относительный риск 0,14; 95% ДИ 0,05-0,35; p<0,001). Сходные данные получены M. Imazio и соавт. [52], которые включили в мета-анализ 7 исследований ингибиторов ИЛ-1 (анакинры и рилонацепта) у пациентов с ИРП (60% женщин, средний возраст − 42 года, длительность наблюдения − 14 мес). Применение ингибиторов ИЛ-1 ассоциировалось не только с достоверным снижением частоты рецидивов перикардита (относительный риск 0,06; 95% ДИ 0,03-0,14), но и с увеличением риска нежелательных лекарственных реакций по сравнению с контролем (относительный риск 5,38; 95% ДИ 2,08-13,92), в первую очередь инъекционных (36,6% и 0%, соответственно) и инфекций (25,5% и 7,3%). Однако нарастания частоты тяжелых нежелательных лекарственных реакций на фоне лечения ингибиторами ИЛ-1 не выявлено. Отмечен быстрый (в течение 24 ч) эффект анакинры при остром перикардите [53] и экссудативно-констриктивном перикардите [54-56]. По данным исследовании IRAP, эффективность анакинры не зависела от формы перикардита [49].

Предварительные данные свидетельствуют об эффективности анакинры при перикардите у пациентов с ИВРЗ, включая РА [57,58], болезнь Стилла взрослых [58,59], СКВ [58,60], гранулематоз с полиангиитом [61], недифференцированное заболевание соединительной ткани [58], антифосфолипидный синдром [58], а также у пациентов с COVID-19, осложненным перикардитом, резистентным к глюкокортикостероидам и колхицину [62], и при рецидивирующем перикардите, развившемся после вакцинации против SARS-CoV-2 [63]. Получены данные об эффективности анакинры у пациентов с полисерозитом (идиопатическим или вследствие ревматических заболеваний), недостаточно контролирующимся НПВП и глюкокортикостероидами [64]. На фоне лечения у 84,5% пациентов произошло разрешение серозита, снижение СОЭ и СРБ (в течение 3 мес) и наблюдалось сохранение эффекта в течение 12 мес. У 49,0% пациентов удалось отменить терапию глюкокортикостероидами через 3 мес, у 86,5% − через 12 мес.

Лечение анакинрой редко сопровождается тяжелыми нежелательными лекарственными реакциями, развитие которых обычно не приводит к необходимости отмены препарата. Основными нежелательными эффектами у пациентов, получавших лечение анакинрой по поводу перикардита, были инъекционные реакции (38-44%), миалгии и артралгии (6%), увеличение активности печеночных ферментов (3%), нейтропения (1%), респираторные инфекции и инфекции мягких тканей (3%) [49]. Прерывание лечения Анакинрой из-за нежелательных лекарственных реакций потребовалось только у 3% пациентов. Частота нежелательных эффектов на фоне лечения анакинрой у пациентов с перикардитом сходна с таковой при применении препарата при ИВРЗ [37].

Рилонацепт (Arcalyst) − это димерный объединенный (*fusion*) белок, состоящий из лигандсвязывающего домена экстрацеллюлярного участка рецептора ИЛ-1 (IL-1R1) и добавочного рецепторного белка (IL-1RAcP), соединенного с Fc участком IgG1 человека [65]. Рилонацепт представляет собой ловушку (*trap*) для циркулирующих ИЛ-1α и ИЛ-1β, имитируя "ложный" (*decoy*) рецептор для этих цитокинов и тем самым подавляя их связывание с соответствующими мембранными рецепторами и внутриклеточную сигнализацию. Результаты фармакокинетических исследований свидетельствуют о том, что при подкожном введении (320 мг нагрузочная доза) концентрация в равновесном состоянии составляет 23 мкг/мл, продолжительность периода полувыведения − около 7 дней. Препарат применяют в дозе 160 мг/нед.

В многоцентровое открытое исследования (фаза II) были включены 25 пациентов с рецидивирующим перикардитом (ИРП или постперикардиотомный синдром), у которых наблюдались по крайней мере два рецидива заболевания. Лечение рилонацептом привело к снижению частоты обострений перикардита, концентрации СРБ, снижению дозы (или отмене) глюкокортикостероидов, улучшению качества жизни и уменьшению признаков воспаления миокарда по данным МРТ [66].

Исследование RHAPSODY − это многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование [67], в которое были включены 86 пациентов с многочисленными рецидивами ИРП и признаками системного воспаления (увеличение концентрации СРБ), несмотря на лечение НПВП, колхицином и/или глюкокортикостероидами. На фоне лечения рилонацептом отмечены уменьшение интенсивности "перикардиальной" боли (в течение 5 дней), нормализация СРБ (в течение 7 дней) и снижение частоты рецидивов перикардита по сравнению с плацебо (отношение рисков 0,04; p<0,001). Рецидивы перикардита имели место у 7% пациентов, получавших рилонацепт, и 74% пациентов в группе плацебо. Стойкий клинический эффект (через 16 недель) имел место у 81% пациентов в группе рилонацепта и у 20% пациентов в группе плацебо. Инъекционные реакции наблюдались только в группе пациентов, получавших рилонацепт (34%), а инфекционные осложнений были зарегистрированы у 23% пациентов основной группы. Терапия рилонацептом по сравнению с плацебо вызывала значительное улучшение показателей качества жизни пациентов и качества сна (p<0,001) [68]. 64% пациентов группы рилонацепта, ранее получавших НПВП, колхицин и глюкокортикостероиды, были успешно "переключены" на монотерапию рилонацептом, независимо от длительности

приема глюкокортикостероидов [69]. Получены данные, свидетельствующие о том, что выраженное воспаление перикарда по данным МРТ ассоциируется с более быстрым рецидивированием перикардита после завершения терапии рилонацептом [70].

Канакинумаб (Иларис)**.** Данные, касающиеся применения канакинумаба при перикардите, крайне малочисленны. Описаны 3 пациента с колхицинрезистентным стероидозависимым перикардитом, связанным с болезнью Стилла взрослых (у 2) или серонегативным ревматоидным артритом (у 1), у которых предшествующее лечение анакинрой было неэффективным или вызывало нежелательные лекарственные реакции [71]. У пациентов с болезнью Стилла взрослых монотерапия канакинумабом привела к длительной ремиссией перикардита (более 3,5 лет) и позволила снизить дозу глюкокортикостероидов. У пациента с серонегативным ревматоидным артритом лечение анакинрой было частично эффективным, но сопровождалось развитием инъекционной реакции. Еще у одного пациента в возрасте 6,5 лет с колхицинрезистентным стероидозависимым ИРП канакинумаб применили как альтернативу анакинре, которая была отменена из-за анафилактической реакции [72]. На фоне комбинированной терапии канакинумабом и колхицином была достигнута ремиссия ИРП, которая продолжалась в течение двух лет. В то же время имеются данные о резистентности к канакинумабу у пациентов, отвечающих на терапию анакинрой [50,73].

Обсуждение

Ингибиторы ИЛ-1 (анакинра и рилонацепт) эффективны в лечении рецидивирующего перикардита (как идиопатического, так и связанного с ИВРЗ), резистентного к стандартной терапии НПВП, глюкокортикостероидами и колхицином. Примечательно, что запланированное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование анакинры при ИРП было преждевременно завершено по этическим соображениям, так как у пациентов, получавших ингибитор ИЛ-1, уже в течение первых 24 ч отмечалась выраженная положительная динамика симптомов перикардита по сравнению с пациентами контрольной группы, получавшими плацебо [74]. Поскольку рилонацепт не зарегистрирован в России, а данные, касающиеся канакинумаба, ограничены отдельными клиническими наблюдениями только у пациентов, страдающих перикардитом на фоне САВЗ, обсуждение полученных результатов и рекомендации будут касаться только анакинры.

Основным показанием для применения анакинры является ИРП, соответствующий трем основным критериям: наличие документированных эпизодов острого перикардита, бессимптомные периоды длительностью 4-6 недель и рецидивы острого перикардита [1]. Однако пациенты с предполагаемым ИРП и выраженными хроническими болями в грудной клетке могут не вполне соответствовать этим критериям [75]. При отсутствии чувствительных и специфичных лабораторных биомаркеров перикардита особое значение для выявления воспаления перикарда придают МРТ сердца (Т2 режим, исследование с гадолинием), чувствительность и специфичность которой в диагностике рецидивирующего перикардита составляют 73% и 99%, соответственно [76]. Назначение анакинры следует обсуждать в первую очередь у пациентов с ИРП, резистентных к терапии НПВП и колхицином (острый перикардит − 3 мес, первый рецидив − в пределах 6 мес), у которых увеличена концентрация СРБ и/или имеются признаки воспаления перикарда по данным МРТ [34]. По данным исследования IRAP [49], введение анакинры в дозе 100 мг/сут в течение 3 мес с последующей отменой при наличии стойкого эффекта позволяет предупредить рецидивы перикардита у большинства пациентов. Можно предположить, что недостаточная эффективность анакинры в отношении воспаления перикарда у некоторых пациентов связана с низкой дозой препарата, не позволяющей эффективно нейтрализовать биологическую активность ИЛ-1, а развитие рецидивов − с преждевременным прекращением лечения. Установлено, что при внутривенном введении анакинры максимальная концентрация в плазме выше и достигается быстрее, чем при подкожном введении. Имеются данные об эффективности высоких доз анакинры (до 10 мг/кг/сут) в виде внутривенных инфузий у пациентов, не отвечающих на подкожное введение стандартных доз препарата [77]. По нашему мнению, учитывая быстрый (в течение 24 ч) и мощный эффект анакинры, превосходящий таковой НПВП и колхицина, у пациентов с высокой воспалительной активностью, прогрессированием гемодинамических нарушений, риском тампонады сердца, а также при наличии противопоказаний для назначения НПВП и колхицина или плохой переносимости этих препаратов (в первую очередь колхицина) следует обсуждать возможность более раннего назначения анакинры уже при первом рецидиве перикардита. Имеются данные о том, что выраженное увеличение концентрация СРБ ассоциируется со снижением эффективности стандартной терапии [78]. Данные о высокой частоте стероидозависимости [80], риске рецидивов и нежелательных эффектов глюкокортикостероидов [13,28,79], болей в грудной клетке, хронической усталости, серозита, персистирующего увеличения концентрации СРБ [28] также свидетельствуют о целесообразности поиска альтернативных подходов к интенсификации терапии ИРП, наиболее обоснованным из которых является применение анакинры. Следует также иметь в виду возможность положительного влияния анакинры на поздние проявления перикардита (фиброзная перестройка, адгезивный и констриктивный компоненты). Представляется актуальной разработка прогностической модели эффективности терапии ингибиторами ИЛ-1 в зависимости от исходной концентрации СРБ (и, вероятно, других биомаркеров активности воспаления) и выраженности воспаления перикарда по данным МРТ. Предварительный алгоритм применения анакинры при РП представлен на

Рис. 1. Алгоритм фармакотерапии перикардита

рис. 1 [34, в собственное модификации].

В целом анализ клинического полиморфизма и предполагаемых иммунных механизмов развития перикардита позволяет условно выделить клинические фенотипы этой патологии [80]: фенотип, связанный с аутовоспалением (лихорадка, серозит, выраженное увеличение концентрации острофазовых белков), при котором особенно показано назначение анакинры (и других ингибиторов ИЛ-1); фенотип с умеренным увеличением воспалительных биомаркеров, обнаружением аутоантител и развитием клинических проявлений, характерных для ИВРЗ (артралгии, сухой синдром, феномен Рейно, увеит и др.); фенотип с подострым течением перикардита, умеренной воспалительной активностью и отсутствием аутоиммунных нарушений, при котором для выявления перикардиального воспаления необходимо использование чувствительных методов, в первую очередь МРТ. В перспективе, в дополнении к генетическому тестированию и идентификации новых чувствительных и специфичных биомаркеров воспаления перикарда накопление опыта применения анакинры будет способствовать не только улучшению прогноза у пациентов с ИРП, но и создаст предпосылки для более строгого выделения аутовоспалительного фенотипа и разработки программ персонифицированной терапии этой патологии.

Конфликт интересов: нет.

1. Adler Y, Charron P, Imazio M, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases. Eur Heart J 2015;36(42):2921-64.
2. Klein A, Cremer P, Kontzias A, et al. Burden and unmet need in recurrent pericarditis: A systematic literature review. Cardiol Rev 2022;30(2):59-69.
3. Lazaros G, Antonopoulos AS, Lazarou E, et al. Age- and sex-based differences in patients with acute pericarditis. Eur J Clin Invest 2021;51(3):e13392.
4. Brucato A, Imazio M, Cremer PC, et al. Recurrent pericarditis: still idiopathic? The pros and cons of a well-honoured term. Intern Emerg Med 2018;13:839-44.
5. Lazarou E, Tsioufis P, Vlachopoulos C, et al. Acute pericarditis: update. Curr Cardiol Rep 2022;24(8):905-13.
6. Kontzias A, Barkhodari A, Yao Q. Pericarditis in systemic rheumatologic diseases. Curr Cardiol Rep 2020;22(11):142.
7. Sen G, Gordon P, Sado DM. Cardiac manifestations of rheumatological disease: a synopsis for the cardiologist. Heart 2021;107(14):1173-81.
8. Белов Б.С., Тарасова Г.М. Перикардиты в ревматологии: современные клинико-диагностические аспекты и вопросы терапии. Consilium Medicum 2020;22(1):26–30 [Belov BS, Tarasova GM. Pericarditis in rheumatology: modern clinical and diagnostic aspects and treatment aspects. Consilium Medicum 2020;22(1):26–30 (In Russ.)].
9. Furqan MM, Verma BR, Cremer PC, et al. Pericardial diseases in COVID-19: a contemporary review. Curr Cardiol Rep 2021;23(7):90.
10. Ghantous E, Szekely Y, Lichter Y, et al. Pericardial involvement in patients hospitalized with COVID-19: prevalence, associates, and clinical implications. J Am Heart Assoc 2022;11(7):e024363.
11. Hanley B, Naresh KN, Roufosse C, et al. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study. Lancet Microbe 2020;1(6):e245-53.
12. Cremer PC, Kumar A, Kontzias A, et al. Complicated pericarditis: understanding risk factors and pathophysiology to inform imaging and treatment. J Am Coll Cardiol 2016;68(21):2311-28.
13. Imazio M, Cecchi E, Demichelis B, et al. Indicators of poor prognosis of acute pericarditis. Circulation 2007;115(21):2739-44.
14. Cremer PC, Kumar A, Kontzias A, et al. Complicated pericarditis: understanding risk factors and pathophysiology to inform imaging and treatment. J Am Coll Cardiol 2016;68(21):2311-28.
15. Hagerty T, Kluge MA, LeWinter MM. Recurrent pericarditis: a stubborn opponent meets new treatments in 2022. Curr Cardiol Rep 2022;24(8):915-23.
16. Bizzi E, Trotta L, Pancrazi M, et al. Autoimmune and autoinflammatory pericarditis: definitions and new treatments. Curr Cardiol Rep 2021;23(9):128.
17. Lopalco G, Rigante D, Cantarini L, et al. The autoinflammatory side of recurrent pericarditis: Enlightening the pathogenesis for a more rational treatment. Trends Cardiovasc Med 2021;31(5):265-74.
18. Brucato A, Brambilla G. Recurrent idiopathic pericarditis: familial occurrence. Int J Cardiol 2005;102(3):529.
19. Lazaros G, Karavidas A, Spyropoulou M, et al. The role of the immunogenetic background in the development and recurrence of acute idiopathic pericarditis. Cardiology 2011;118(1):55-62.
20. Caforio AL, Brucato A, Doria A, et al. Anti-heart and anti-intercalated disk autoantibodies: evidence for autoimmunity in idiopathic recurrent acute pericarditis. Heart 2010;96(10):779-84.
21. Goldar G, Garraud C, Sifuentes AA, et al. Autoimmune pericarditis: multimodality imaging. Curr Cardiol Rep 2022;24(11):1633-45.
22. Al-Khadra Y, Darmoch F, Moussa Pacha H, et al. Autoimmune disease association with pericardial diseases: an analysis of the national inpatient sample. Europ Heart J, 2018;39(suppl 1):ehy566.P5341.
23. VecchiO A, Del Buono MG, Chiabrando GJ, et al. Interleukin-1 and the NLRP3 inflammasome in pericardial disease. Curr Cardiol Rep 2021;23(11):157.
24. Насонов Е.Л., Елисеев М.С. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. Научно-практическая ревматология 2016;54(1):60-77 [Nasonov EL, Eliseev MS. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. Rheumatology Science and Practice 2016;54(1):60-77 (In Russ.)].
25. Mantovani A, Dinarello CA, Molgora M, Garlanda C. Interleukin-1 and related cytokines in the regulation of inflammation and immunity. Immunity 2019;50(4):778-95.
26. Carty M, Guy C, Bowie AG. Detection of viral infections by innate immunity. Biochem Pharmacol 2021;183:114316.
27. Mauro AG, Bonaventura A, Vecchie A, et al. The role of NLRP3 inflammasome in pericarditis: potential for therapeutic approaches. JACC Basic Transl Sci 2021;6(2):137–50.
28. Peet CJ, Rowczenio D, Omoyinmi E, et al. Pericarditis and autoinflammation: a clinical and genetic analysis of patients with idiopathic recurrent pericarditis and monogenic autoinflammatory diseases at a National Referral Center. J Am Heart Assoc 2022;11(11):e024931.
29. Lachmann HJ, Sengül B, Yavuzşen TU, et al. Clinical and subclinical inflamma-

tion in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. Rheumatology (Oxford) 2006;45(6):746-50.
30. Kilic A, Varkal MA, Durmus MS, et al. Relationship between clinical findings and genetic mutations in patients with familial Mediterranean fever. Pediatr Rheumatol Online J 2015;13:59.
31. Imazio M, Lazaros G, Brucato A, Gaita F. Recurrent pericarditis: new and emerging therapeutic options. Nat Rev Cardiol 2016;13(2):99-105.
32. Hagerty T, Kluge MA, LeWinter MM. Recurrent pericarditis: a stubborn opponent meets new treatments in 2022. Curr Cardiol Rep 2022;24(8):915-23.
33. Vecchié A, Del Buono MG, Mauro AG, et al. Advances in pharmacotherapy for acute and recurrent pericarditis. Expert Opin Pharmacother 2022;23(6):681-91.
34. Kumar S, Khubber S, Reyaldeen R, et al. Advances in imaging and targeted therapies for recurrent pericarditis: A review. JAMA Cardiol 2022;7(9):975-85.
35. Melendo-Viu M, Marchán-Lopez Á, Guarch CJ, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials evaluating pharmacologic therapies for acute and recurrent pericarditis. Trends Cardiovasc Med 2022:S1050-1738(22)00024-X.
36. Broderick L, Hoffman HM. IL-1 and autoinflammatory disease: biology, pathogenesis and therapeutic targeting. Nat Rev Rheumatol 2022;18(8):448-63.
37. Arnold DD, Yalamanoglu A, Boyman O. Systematic review of safety and efficacy of IL-1-targeted biologics in treating immune-mediated disorders. Front Immunol 2022;13:888392.
38. Lo Presti S, Elajami TK, Reyaldeen R, et al. Emerging therapies for recurrent pericarditis: interleukin-1 inhibitors. J Am Heart Assoc 2021;10(19):e021685.
39. Abadie BQ, Cremer PC. Interleukin-1 antagonists for the treatment of recurrent pericarditis. BioDrugs 2022;36(4):459-72.
40. Imazio M, Lazaros G, Gattorno M, et al. Anti-interleukin-1 agents for pericarditis: a primer for cardiologists. Eur Heart J 2022;43(31):2946-57.
41. Imazio M, Andreis A, Piroli F, et al. Anti-interleukin 1 agents for the treatment of recurrent pericarditis: a systematic review and meta-analysis. Heart 2021 Mar 18:heartjnl-2020-318869.
42. Cheema AH, Chaludiya K, Khalid M, et al. Efficacy of anakinra in pericarditis: a systematic review. Cureus 2022;14(10):e29862.
43. Cvetkovic RS, Keating G. Anakinra. BioDrugs 2002;16(4):303-11.
44. 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). Rheumatology Science and Practice 2022;60(3):280-98. (In Russ.)].
45. Yang BB, Gozzi P, Sullivan JT. Pharmacokinetics of anakinra in subjects of heavier vs. lighter body weights. Clin Transl Sci 2019;12:371-8.
46. Yang BB, Baughman S, Sullivan JT. Pharmacokinetics of anakinra in subjects with different levels of renal function. Clin Pharmacol Ther 2003;74(1):85-94.
47. Imazio M, Brucato A, Pluymaekers N, et al. Recurrent pericarditis in children and adolescents: a multicentre cohort study. J Cardiovasc Med (Hagerstown) 2016;17(9):707-12.
48. Brucato A, Imazio M, Gattorno M, et al. Effect of anakinra on recurrent pericarditis among patients with colchicine resistance and corticosteroid dependence: The AIRTRIP randomized clinical trial. JAMA 2016;316(18):1906−12.
49. Imazio M, Andreis A, De Ferrari GM, et al. Anakinra for corticosteroid-dependent and colchicine-resistant pericarditis: The IRAP (International Registry of Anakinra for Pericarditis) study. Eur J Prev Cardiol 2020;27(9):956-64.
50. Theodoropoulou K, von Scheven-GPte A, Bressieux-Degueldre S, et al. A case of corticosteroid-dependent recurrent pericarditis with different response to two IL-1 blocking agents. Pediatr Rheumatol Online J 2015;13(Suppl 1):P155-P155.
51. Avondo S, Andreis A, Casula M, et al. Pharmacologic treatment of acute and recurrent pericarditis: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. Panminerva Med 2021;63(3):314-23.
52. Imazio M, Andreis A, Piroli F, et al. Anti-interleukin 1 agents for the treatment of recurrent pericarditis: a systematic review and meta-analysis. Heart 2021: heartjnl-2020-318869.
53. Wohlford GF, Buckley LF, VecchiO A, et al. Acute effects of interleukin-1 blockade using anakinra in patients with acute pericarditis. J Cardiovasc Pharmacol 2020;76(1):50−2.
54. Lazaros G, Vasileiou P, Danias P, et al. Effusive-constrictive pericarditis successfully treated with anakinra. Clin Exp Rheumatol 2015;33(6):945.
55. Brucato A, Emmi G, Cantarini L, et al. Management of idiopathic recurrent pericarditis in adults and in children: a role for IL-1 receptor antagonism. Intern Emerg Med 2018;13(4):475−89.
56. Andreis A, Imazio M, Giustetto C, et al. Anakinra for constrictive pericarditis associated with incessant or recurrent pericarditis. Heart 2020;106(20):1561-5.
57. Schatz A, Trankle C, Yassen A, et al. Resolution of pericardial constriction with Anakinra in a patient with effusive-constrictive pericarditis secondary to rheumatoid arthritis. Int J Cardiol 2016;223:215-6.
58. Shaukat MH, Singh S, Davis K, et al. Efficacy of anakinra for idiopathic and non-idiopathic pericarditis refractory or intolerant to conventional therapy. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 2020;9(8):888-92.
59. Ocon AJ, Kwiatkowski AV, Peredo-Wende R, Blinkhorn R. Adult-onset Still's disease with haemorrhagic pericarditis and tamponade preceded by acute Lyme disease. BMJ Case Rep 2018;2018:bcr2018225517.
60. Cafarelli F, Coladonato L, et al. Successful treatment with anakinra of refractory pericarditis in systemic lupus erythematosus. Clin Exp Rheumatol 2021;39:227.
61. Ahmed T, Meredith D, Klein AL. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis) complicated by pericarditis: our experience of two cases and comparative review of literature. CASE (Phila) 2021;5(2):126-36.
62. Karadeniz H, Yamak BA, Ezger HS, et al. Anakinra for the treatment of COVID-19-associated pericarditis: a case report. Cardiovasc Drugs Ther 2020;34(6):883-5.
63. Perna F, Verecchia E, Pinnacchio G, et al. Rapid resolution of severe pericardial effusion using anakinra in a patient with COVID-19 vaccine-related acute pericarditis relapse: a case report. Eur Heart J Case Rep 2022;6(4):ytac123.
64. Lopalco G, Venerito V, Brucato A, et al. Anakinra effectiveness in refractory polyserositis: An Italian multicenter study. Joint Bone Spine 2022;89(2):105299..
65. Schwier NC. Rilonacept: a newly approved treatment for recurrent pericarditis. Ann Pharmacother 2022;56(5):572-81.
66. Lin D, Klein A, Cella, D, et al. Health-related quality of life in patients with recurrent pericarditis: results from a phase 2 study of rilonacept. BMC Cardiovasc Disord 2021;21:201.
67. Klein AL, Imazio M, Cremer P, et al. Phase 3 trial of interleukin-1 trap rilonacept in recurrent pericarditis. N Engl J Med 2021;384:31-41.
68. Brucato A, Wheeler A, Luis SA, et al. Transition to rilonacept monotherapy from oral therapies in patients with recurrent pericarditis. Heart 2022; 31 October 2022.
69. Brucato A, Lim-Watson MZ, Klein A, et al.; RHAPSODY Investigators. Interleukin-1 trap rilonacept improved health-related quality of life and sleep in patients with recurrent pericarditis: results from the phase 3 clinical trial RHAPSODY. J Am Heart Assoc 2022;11(20):e023252.
70. Cremer P, Lin D, Wheeler A, et al. Cardiac magnetic resonance imaging for guiding decision-making on treatment duration: data from RHAPSODY, a Phase 3 Clinical Trial of Rilonacept in Recurrent Pericarditis [abstract]. Arthritis Rheumatol 2021;73(suppl 9).
71. Kougkas N, Fanouriakis A, Papalopoulos I, et al. Canakinumab for recurrent rheumatic disease associated-pericarditis: a case series with long-term follow-up. Rheumatology (Oxford) 2018;57(8):1494-5. d
72. EpHaHan S, Sahin S, Kasapcopur O. Anaphylactic reaction to anakinra in a child with steroid-dependent idiopathic recurrent pericarditis and successful management with canakinumab. Cardiol Young 2019;29(4):549-51.
73. Signa S, D'Alessandro M, Consolini R, et al. Failure of anti Interleukin-1 β monoclonal antibody in the treatment of recurrent pericarditis in two children. Pediatr Rheumatol Online J 2020;18(1):51.
74. Treatment of Acute Pericarditis With Anakinra. [Aug; 2022]. 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03224585.
75. Kumar A, Sato K, Verma BR, et al. Quantitative assessment of pericardial delayed hyperenhancement helps identify patients with ongoing recurrences of pericarditis. Open Heart 2018;5(2):e000944.
76. Imazio M, Pivetta E, Palacio Restrepo S, et al. Usefulness of cardiac magnetic resonance for recurrent pericarditis. Am J Cardiol 2020;125(1):146-51.
77. Ajeganova S, De Becker A, Schots R. Efficacy of high-dose anakinra in refractory macrophage activation syndrome in adult-onset Still's disease: when dosage matters in overcoming secondary therapy resistance. Ther Adv Musculoskelet Dis 2020;12:1759720X20974858.
78. Kumar AK, Yesilyaprak A, Furqan MM, et al. Prognostic value of inflammatory markers in idiopathic recurrent pericarditis. J Am Coll Cardiol 2022;79:1644-5.
79. Imazio M, Brucato A, Cumetti D, et al. Corticosteroids for recurrent pericarditis: high versus low doses:a nonrandomized observation. Circulation 2008;118:667-71.
80. Tombetti E, Giani T, Brucato A, Cimaz R. Recurrent pericarditis in children and adolescents. Front Pediatr 2019;7:419.

Interleukin-1 inhibitors for pericarditis

E.L. Nasonov[1,2], Z.N. Sukmarova[1]

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

Pathophysiology of pericarditis involves complex interaction of environmental factors, genetic predisposition and activation of innate and acquired immunity. Pericarditis can be treated with NSAIDs, colchicin, glucocorticoids and immunosuppressive agents. Interleuikin (IL)-1 inhibitors, including anakinra, rilonacept and canakinumab, have been proposed as a new treatment for recurrent pericarditis. Anakinra is a recombinant, non-glycosylated form of IL-1Ra that inhibits IL-1 by binding to the IL-1 receptor. Available evidence suggest that anakinra and rilonacept can be effectively used in patients with idiopathic recurrent pericarditis that is resistant to standard therapy. Efficacy of anakinra, particularly at earlier stages of pericarditis, may identify autoinflammatory phenotype of recurrent pericarditis and will contribute to implementation of personalised treatment for this disease.

Key words. *Idiopathic recurrent pericarditis, immune-mediated inflammatory rheumatic diseases, IL-1, anakinra, rilonacept, canakinumab.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: E. Nasonov. Kashirskoye sh., 34A, Moscow, 115522, Russia. nasonov@irramn.ru.

To cite: Nasonov EL, Sukmarova ZN. Interleukin-1 inhibitors for pericarditis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2023;32(1):14-20 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2023-1-14-20.

Клинико-рентгенологическая характеристика интерстициального поражения легких при первичном билиарном холангите

М.В. Калашников[1,2], Л.А. Акулкина[1], М.Ю. Бровко[1], В.И. Шоломова[1,3], А.Ш. Янакаева[1], Д.Т. Абдурахманов[1], С.В. Моисеев[1,3]

[1]Клиника им. Е.М. Тареева, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, [2]ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, [3]Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва

Для корреспонденции: М.В. Калашников. Москва, 119435, Россолимо, 11/5. mk1408@mail.ru.

Для цитирования: Калашников М.В., Акулкина Л.А., Бровко М.Ю. и др. Клинико-рентгенологическая характеристика интерстициального поражения легких при первичном билиарном холангите. Клин фармакол тер 2023;32(1): 21-29 [Kalashnikov M, Akulkina L, Brovko M, et al. Patterns of interstitial lung disease in primary biliary cholangitis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2023;32(1):21-29 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2023-1-21-29.

Цель. Изучить частоту, особенности клинико-рентгенологической картины и факторы риска интерстициального поражения легких (ИПЛ) при первичном билиарном холангите (ПБХ).

Материал и методы. В проспективное когортное исследование были включены 93 пациента (89 женщин, средний возраст на момент дебюта заболевания – 47,1±1,0 лет) с ПБХ без сопутствующих системных заболеваний соединительной ткани. Всем пациентам проводили компьютерную томографию органов грудной клетки и исследование функции внешнего дыхания. Оценивали легочную и печеночную выживаемость. Неблагоприятным легочным исходом считали смерть от осложнений ИПЛ, комбинированным неблагоприятным печеночным исходом – смерть от осложнений цирроза печени или трансплантацию печени. Медиана длительности наблюдения составила 29 (11,5; 38,0) мес.

Результаты. Различные варианты ИПЛ были диагностированы у 38 (40,9%) из 93 пациентов. Среди них чаще всего встречались саркоидоподобное ИПЛ, субклиническое ИПЛ и организующаяся пневмония. Группа пациентов с ИПЛ характеризовалась меньшей долей больных с циррозом печени и симптомами заболевания печени, а также более высоким средним уровнем IgM сыворотки крови и большей частотой антимитохондриальных антител М2-фракции (АМА-М2). При многофакторном анализе отсутствие печеночных симптомов в дебюте заболевания (отношение шансов [ОШ] 11,5; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,2-109,4; p=0,033), наличие печеночных неказеозных эпителиоидноклеточных гранулем (ОШ 17,8; 95% ДИ 1,8-174,6; p=0,014), более высокие титры IgM сыворотки крови (ОШ 1,5; 95% ДИ 1,1-2,2; p=0,020) и лейкоцитов крови (ОШ 2,4; 95% ДИ 1,2-4,7; p=0,016) были независимыми факторами, ассоциировавшимися с наличием ИПЛ при ПБХ. Более трети пациентов с ИПЛ не имели каких-либо респираторных симптомов, и только один умер от осложнений ИПЛ в течение периода наблюдения. Пациенты с ИПЛ имели лучшую печеночную выживаемость.

Заключение. Результаты нашего исследования продемонстрировали высокую распространенность ИПЛ, в том числе бессимптомного, среди пациентов с ПБХ. В большинстве наблюдений ПБХ-ассоциированное ИПЛ имело доброкачественное течение, не определяло жизненный прогноз больного и ассоциировалось с меньшей тяжестью поражения печени. ИПЛ при ПБХ следует включать в дифференциальный диагноз интерстициальных заболеваний легких.

Ключевые слова. *Интерстициальное поражение легких, первичный билиарный холангит, саркоидоподобное поражение легких, печеночная выживаемость.*

Первичный билиарный холангит (ПБХ) – аутоиммунное холестатическое заболевание печени, возникающее вследствие иммуноопосредованного поражения мелких внутрипеченочных желчевыводящих протоков и приводящее к циррозу печени. Морфологическим субстратом заболевания является хронический негнойный деструктивный холангит, вовлекающий междольковые желчевыводящие протоки. Другой характерный гистологический при-

знак ПБХ – эпителиоидноклеточные гранулемы без некроза, выявляемые в печени у части больных преимущественно на ранних стадиях заболевания [1]. При ПБХ в сыворотке крови определяются антимитохондриальные антитела М2 фракции (АМА-М2), различные антинуклеарные антитела (АНА) и повышение сывороточного уровня иммуноглобулина М (IgM). Заболевание поражает преимущественно женщин в возрасте от 40 до 50 лет и клинически проявляется кожным зудом, гиперпигментацией кожи, желтухой и гепатоспленомегалией [1]. Препарат выбора при лечении ПБХ – урсодезоксихолевая кислота (УДХК), применение которой позволяет уменьшить клинико-лабораторные проявления холестаза, замедлить прогрессирование заболевания и уменьшить риск наступления неблагоприятного печеночного исхода [1,2]. К средствам второй линии у пациентов, не ответивших на лечение УДХК, относят фибраты и обетихолевую кислоту [2].

ПБХ свойственно наличие разнообразных внепеченочных иммунных проявлений, таких как аутоиммунный тиреоидит, синдром Шегрена и хронический тубулоинтерстициальный нефрит [3-5]. К более редким системным проявлениям ПБХ относят различные варианты интерстициального поражения легких (ИПЛ), в том числе организующуюся пневмонию (ОП) [6,7], лимфоцитарную интерстициальную пневмонию [8,9], неспецифическую интерстициальную пневмонию (НСИП) [10,11], обычную интерстициальную пневмонию (ОИП) [12], легочный саркоидоподобный гранулематоз [13]. Продемонстрирована возможность развития иммунного альвеолита у пациентов с ПБХ, не имеющих ИПЛ [14-16]. Первоначально предполагалось, что как ИПЛ, так и поражение дыхательных путей у пациентов с ПБХ объясняется легочными проявлениями сопутствующего синдрома Шегрена [17,18], однако поражение легких было описано и у пациентов с ПБХ, не имевших каких-либо системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ) [19,20].

В настоящее время остаются недостаточно изученными распространенность различных вариантов ИПЛ при ПБХ, а также их ключевые характеристики. Неизвестно, существует ли связь между наличием ПБХ-специфичных АНА и формированием ИПЛ у носителей данных антител. Целью исследования была оценка частоты, особенностей клинико-рентгенологической картины и факторов риска развития ИПЛ при ПБХ.

Материал и методы

Проспективное когортное исследование проводили с января 2018 до января 2022 года на базе клиники им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Диагноз ПБХ устанавливали на основании критериев Американской ассоциации по изучению заболеваний печени [2]. Сочетание ПБХ с аутоимунным гепатитом (ПБХ-АИГ) диагностировали на основании Парижских критериев [21]. Биохимический ответ на лечение УХДК оценивали согласно критериям, предложенным C. Corpechot и соавт. [22]. В исследование не включали пациентов, имевших наряду с ПБХ хронический вирусный гепатит В и С или СЗСТ, в том числе синдром Шегрена, системную склеродермию, дерматомиозит или полимиозит, ревматоидный артрит, системную красную волчанку и IgG4-ассоциированное заболевание.

В ходе исследования применяли стандартные клинические, лабораторные и инструментальные методы обследования больных гепатологического профиля. Дополнительно исследовали панель АНА аутоиммунных заболеваний печени (EuroImmune, Германия) методом иммуноферментного анализа у 46 пациентов. Всем пациентам, принимавшим участие в исследовании, проводили компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки высокого разрешения и спирометрию. При спирометрии оценивали значения форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и объем форсированного выдоха за 1 с ($ОФВ_1$) в процентах от должных величин [23]. КТ-паттерны ИПЛ классифицировали согласно рекомендациям Американского торакального общества и Европейского респираторного общества [24]. Двусторонние ретикуло-нодулярные измененения с перилимфатическим распределением изолированно или в сочетании с двусторонним увеличением лимфатических узлов средостения классифицировали как саркоидоподобный паттерн ИПЛ. Неклассифицируемый вариант ИПЛ диагностировали при невозможности отнести выявленные рентгенологические и гистологические интерстициальные изменения к определенному паттерну ИПЛ. Наличие так называемого "субклинического" ИПЛ (*subclinical ILD*) констатировали при выявлении интерстициальных изменений в легких, занимавших менее 5% от общей площади легочной паренхимы, отсутствии любых респираторных симптомов и сохранной вентиляционной функции легких (ФЖЕЛ >80% от должной).

Плотность печени оценивали методом эластографии на аппарате "Фиброскан" (Echosense, Франция) у 35 пациентов. Гистологическое исследование биоптатов печени проводили у 45 пациентов, биоптатов легкого – у 8, внутригрудных и надключичных лимфатических узлов – у 4.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программного пакета SPSS версии 22.0. Нормальность распределения количественных признаков определяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Переменные в зависимости от нормальности распределения представлены в виде средних значений и стандартных отклонений или медиан и межквартильного интервала. Качественные переменные приведены в виде абсолютных значений и доли в процентах. При нормальном распределении количественные показатели двух независимых групп сравнивали с помощью критерия Стьюдента, при распределении, отличающемся от нормального, – с помощью критерия Манна-Уитни. Сравнение групп по качественным признакам проводилось с помощью критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера при количестве наблюдений в группе менее 10. Для параметров, выявленных при однофакторном анализе, проводили многофакторный анализ методом бинарной логистической регрессии. При анализе выживаемости использовали метод Каплана-Майера, для оценки достоверности различий выживаемости между сравниваемыми группами применяли логарифмический ранговый критерий. Факторы, влияющие на риск наступления анализируемых исходов, определяли при помощи модели пропорциональных рисков Кокса. При анализе легочной выживаемости за исход принимали смерть вследствие осложнений ИПЛ. При анализе печеночной выживаемости в качестве комбинированного исхода принимали смерть от осложнений цирроза печени или трансплантацию печени.

Исследование было проведено в соответствии с этиче-

ТАБЛИЦА 1. Исходные демографические и клинические показатели в группах пациентов

Показатели	Все пациенты (n=93)	Пациенты с ИПЛ (n=38)	Пациенты без ИПЛ (n=55)	p
Женщины, n (%)	89 (95.7%)	37 (97.4%)	52 (94.5%)	0,642
Возраст начала заболевания, лет	47,1±1,0	45,4±10,4	48,2±9,5	0,181
Курение, n (%)	18 (19,4)	7 (18,4)	11 (20,0)	1,000
Ожирение, n (%)	21 (22,6)	13 (34,2)	8 (14,5)	0,042
ПБХ-АИГ, n (%)	16 (17,2)	9 (23,7)	7 (12,7)	0,263
Цирроз печени, n (%)	49 (52,7)	15 (39,5)	34 (61,8)	0,034
Гранулемы печени, n (%)	11/45 (24,4)	8/18 (44,4)	3/27 (11,1)	0,016
Плотность печени, кПА	11,4 (6,9; 17,4)	7,9 (5,6; 12,6)	14,2 (8,2; 26,3)	0,006
$ОФВ_1$, % от должного	102,0 (88,7; 115,7)	99,5 (90,0; 117,2)	105,0 (88,0; 110,7)	0,807
ФЖЕЛ, % от должного	101,0 (90,0; 110,0)	99,0 (85,0; 114,3)	103,0 (91,5; 110,0)	0,373
Отсутствие печеночных симптомов в дебюте болезни, n (%)	33 (35,5)	20 (52,6)	13 (23,6)	0,004
Кожный зуд, n (%)	63 (67,7)	20 (52,6)	43 (78,2)	0,010
Гиперпигментация кожи, n (%)	37 (39,8)	8 (21,1)	29 (52,7)	0,002
Асцит, n (%)	16 (17,2)	4 (10,5)	12 (21,8)	0,176
Варикозное расширение вен пищевода, n (%)	36 (38,7)	13 (34,2)	23 (41,8)	0,459
Печеночная энцефалопатия, n (%)	11 (11,8)	2 (5,3)	9 (16,4)	0,190
Сухой синдром, n (%)	34 (36,6)	13 (34,2)	21 (38,2)	0,696
Суставной синдром, n (%)	33 (35,5)	17 (44,7)	16 (29,1)	0,121
Лихорадка, n (%)	21 (22,6)	17 (44,7)	4 (7,3)	<0,001
Одышка, n (%)	22 (23,7)	16 (42,1)	6 (10,9)	0,001
Кашель, n (%)	25 (26,9)	19 (50,0)	6 (10,9)	<0,001
Тромбоциты, $\times 10^9$/л	194,6±9,9	215,7±81,7	180,4±102,5	0,083
Лейкоциты, $\times 10^9$/л	5,2 (3,8; 6,7)	6,0 (4,6; 7,4)	4,4 (3,4; 6,0)	0,001
Нейтрофилы, $\times 10^9$/л	2,8 (2,0; 3,7)	3,2 (2,6; 4,5)	2,5 (2,0; 3,1)	0,003
Альбумин, г/л	40,6 (36,0; 42,6)	40,3 (36,4; 42,0)	40,6 (35,3; 42,8)	0,827
Общий билирубин, ммоль/л	21,4 (13,1; 39,5)	16,7 (12,5; 30,8)	23,2 (15,5; 46,4)	0,084
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	507,0 (296,5; 1018,7)	585,0 (230,5; 1053,0)	487,0 (319,0; 945,0)	0,914
Гамма-глутамилтранспептидаза, ЕД/л	128,5 (45,0; 339,0)	148,0 (42,5; 463,0)	124,0 (48,0; 255,0)	0,602
IgM, г/л	2,6 (1,8; 4,2)	3,1 (2,1; 6,2)	2,3 (1,7; 3,4)	0,033
Ревматоидный фактор, n (%),	25/75 (33,3)	13/32 (40,6)	12/43 (27,9)	0,248
АМА-М2, n (%)	84 (90,3)	38 (100)	46 (83,6)	0,010
Анти-gp210, n (%)	22/46 (47,8)	5/14 (35,7)	17/32 (53,1)	0,346
Анти-sp100, n (%)	16/46 (34,8)	4/14 (28,6)	12/32 (37,5)	0,739
Анти-PML, n (%)	5/46 (10,9)	1/14 (7,1)	4/32 (12,5)	1,000
Анти-SS-A, n (%)	10/52 (19,2)	3/18 (16,7)	7/34 (20,6)	1,000
Ответ на лечение УДХК, n (%)	49/91 (53,8)	24/37 (64,9)	25/54 (46,3)	0,081

скими принципами медицинских исследований, изложенными в Хельсинкской декларации, и было одобрено локальным этическим комитетом.

Результаты

Характеристика больных. В исследование были включены 93 пациента, большинство из которых составили женщины (95,7%). Средний возраст на момент дебюта заболевания составил 47,1±1,0 лет. Другие клинические и демографические показатели изучаемой когорты представлены в табл. 1. Пациентов, участвовавших в исследовании, наблюдали в течение 29 (11,5; 38,0) мес. Средняя продолжительность наблюдения за больными, имевшими и не имевшими ИПЛ, значимо не отличалась и составила 31 и 25 месяцев, соответственно (p=0,122).

Более половины пациентов в изучаемой когорте имели цирроз печени, почти у каждого шестого было диагностировано сочетание ПБХ с АИГ. АМА-М2 были выявлены в сыворотке крови у 84 (90,3%) пациентов. Частота обнаружения различных ПБХ-специфических АНА приведена в табл. 1. Все пациенты получали лечение УДХК, тогда как больным с перекрестным синдромом ПБХ-АИГ дополнительно проводили иммуносупрессивную терапию системными глюкокортикостероидами в сочетании с азатиоприном.

Интерстициальное поражение легких. КТ-признаки ИПЛ были выявлены у 38 (40,9%) пациентов. У 14 (36,8%) из 38 пациентов определялось саркоидоподобное ИПЛ, у 9 (23,7%) – "субклиническое" ИПЛ, у 7 (18,4%) – ОП, у 4 (10,5%) – неклассифицируемое ИПЛ, у 3 (7,9%) – НСИП и у 1 (2,6%) – ОИП. У 4 пациентов с рентгенологической картиной, не соответствовавшей известным паттернам ИПЛ, наблюдали следующие изменения: множественные мелкие очаги со смешанным паттерном распределения (у 2), утолщение междольковых перегородок в сочетании с зонами матового стекла и единичными мелкими очагами в базальных отделах легких (у 1), двустороннее увеличение внутригрудных лимфатических узлов в сочетании с распространенными зонами матового стекла и фокусом с эффектом обратного гало (у 1).

Гистологическое исследование было проведено у 9 пациентов с саркоидоподобным КТ-паттерном (видеоассистированная торакоскопическая биопсия легкого у 5, трансбронхиальная биопсия лимфатических узлов средостения у 2, резекция надключичных лимфатических узлов у 2). Во всех случаях были обнаружены множественные неказеозные эпителиоидно-клеточные гранулемы, сливающиеся в конгломераты и замещав-

шие нормальную ткань. Хирургическая биопсия легкого, проведенная у 2 пациентов с КТ-паттерном ОП, показала наличие полиповидной грануляционной ткани, заполняющей просветы терминальных бронхиол и альвеол, что соответствовало рентгенологической картине. Таким образом, во всех вышеупомянутых случаях, результаты гистологического исследований подтвердили рентгенологический диагноз.

Гистологические изменения в ткани легких у 3 пациентов с неклассифицируемым КТ-паттерном включали плотную лимфоцитарную инфильтрацию межальвеолярных перегородок (n=3), единичные гигантские клетки (n=3), рыхлые неказеозные макрофагальные и эпителиоидно-клеточные гранулемы (n= 2), пенистые макрофаги (n=2), скопления эозинофилов (n=2) и умеренный интерстициальный фиброз (n=1). В данных наблюдениях результаты патоморфологического исследования подтвердили вовлечение легочного интерстиция, однако не согласовывались с КТ-картиной, вследствие чего классифицировать ИПЛ не представлялось возможным.

Обусловленные ИПЛ респираторные симптомы были первым клиническим проявлением ПБХ у 9 (9,6%) пациентов, однако у всех из них имелись отклонения лабораторных показателей функции печени на момент манифестации поражения легких. Наиболее распространенными клиническими проявлениями ИПЛ были хронический кашель без мокроты (n=19, 50,0%), лихорадка (n=17, 44,7%), одышка в покое и при физической нагрузке (n=16, 42,1%). Дыхательная недостаточность была диагностирована у 3 (7,9%) из 38 пациентов с ИПЛ. У 14 (36,8%) из 38 пациентов с ИПЛ отсутствовали какие-либо респираторные симптомы в течение периода наблюдения.

Группы пациентов с ИПЛ и без ИПЛ существенно не отличались по возрасту, половому составу, частоте курения и ПБХ-АИГ, показателям $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ, однако ожирение чаще встречалось у больных с ИПЛ, а цирроз печени – у пациентов без ИПЛ (табл. 1). Плотность печени была ниже у больных с ИПЛ (7,9 и 14,2 кПа, соответственно, p=0,006). Отсутствие симптомов заболевания печени в дебюте заболевания чаще отмечали у больных с ИПЛ.

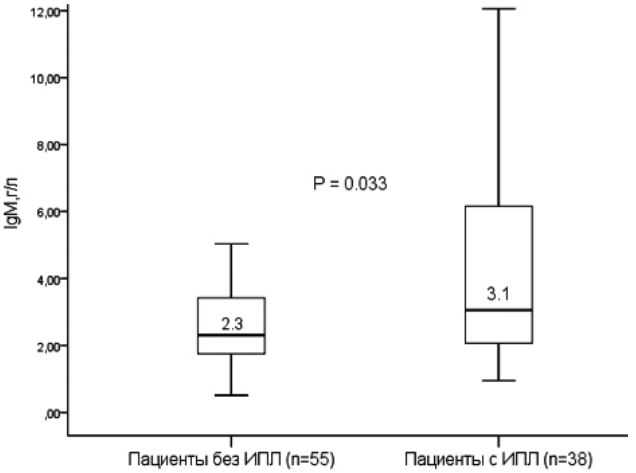


Рис. 1. Уровень IgM сыворотки крови в зависимости от наличия ИПЛ

Печеночные неказеозные эпителиоидноклеточные гранулемы обнаруживали чаще у пациентов с ИПЛ (44,4% и 11,1%, p=0,016). У 7 из 8 пациентов с печеночными гранулемами выявили саркоидоподобное ИПЛ, у 1 – ОП. Цирроз печени реже формировался у пациентов с гранулемами в печени (27,3% и 61,8%, соответственно, p=0,081).

У больных с ИПЛ отмечали более высокие значения лейкоцитов крови, сывороточного уровня IgM (рис. 1) и чаще обнаруживали АМА-М2 в сыворотке крови, в то время как частота антител к gp210, sp100, SS-A и PML достоверно не отличалась между двумя группами. У АМА-М2-позитивных пациентов был выше титр сывороточного IgM (2,7 и 1,8 г/л, соответственно, p=0,05).

Многофакторный регрессионный анализ с коррекцией по полу, возрасту и статусу курения показал, что отсутствие симптомов заболевания печени в дебюте заболевания (отношение шансов [ОШ] 11,5; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,2-109,4; p=0,033), наличие печеночных неказеозных эпителиоидноклеточных гра-

ТАБЛИЦА 2. Факторы риска ИПЛ в логистической регрессионной модели

	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст начала заболевания	0,971 (0930-1,014)	0,181	-	-
Женский пол	2,135 (0,214-21,336)	0,519	-	-
Курение	0,903 (0,315-2,589)	0,850	-	-
Ожирение	3,055 (1,118-8,350)	0,029	-	-
Отсутствие печеночных симптомов в дебюте заболевания	3,590 (1,474-8,743)	0,005	11,509 (1,210-109,421)	0,033
Кожный зуд	0,310 (0,126-0,765)	0,011	-	-
Гиперпигментация кожи	0,239 (0,093-0,614)	0,003	-	-
Цирроз печени	0,403 (0,173-0,941)	0,036	-	-
Гранулемы печени	6,400 (1,402-29,209)	0,017	17,754 (1,805-174,631)	0,014
Плотность печени	0,852 (0,738-0,983)	0,028	-	-
Лейкоциты	1,460 (1,134-1,881)	0,003	2,356 (1,170-4,747)	0,016
Тромбоциты	1,004 (0,999-1,009)	0,088	-	-
IgM	1,254 (1,035-1,520)	0,021	1,535 (1,067-2,208)	0,020
Серопозитивность по АМА-М2	1,825 (1,504-2,218)	0,009	-	-
Ответ на лечение УДХК	2,142 (0,905-5,067)	0,083	-	-

ТАБЛИЦА 3. Факторы риска неблагоприятных печеночных исходов при ПБХ в регрессионной модели Кокса

	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст начала заболевания	1,038 (0,976-1,105)	0,237	1,276 (1,078-1,510)	0,005
Цирроз печени	57,644 (0,648-5128,411)	0,077	-	-
Асцит	15,047 (4,087-55,399)	<0,001	-	-
Варикозное расширение вен пищевода	9,010 (1,985-40,893)	0,004	-	-
Печеночная энцефалопатия	25,885 (7,042-95,147)	<0,001	53,950 (2,404-1210,699)	0,012
Альбумин	0,834 (0,770-0,904)	<0,001	-	-
Общий билирубин	1,012 (1,007-1,016)	<0,001	-	-
Протромбиновый индекс	0,956 (0,931-0,983)	0,001	-	-
ИПЛ	0,200 (0,044-0,911)	0,038	-	-
Ответ на лечение УДХК	0,089 (0,018-0,437)	0,003	-	-

нулем (ОШ 17,8; 95% ДИ 1,8-174,6; p=0,014), более высокие значения IgM сыворотки крови (ОШ 1,5; 95% ДИ 1,1-2,2; p=0,020) и лейкоцитов крови (ОШ 2,4; 95% ДИ 1,2-4,7; p=0,016) были независимыми факторами, ассоциировавшимися с наличием ИПЛ при ПБХ (табл. 2).

Течение интерстициального поражения легких. Динамику рентгенологической картины оценивали у 34 пациентов с ИПЛ с интервалом в 3-6 мес. Шестнадцать пациентов получали комбинированную иммуносупрессивную терапию с применением системных глюкокортикостероидов в сочетании с азатиоприном или метотрексатом. Регресс ИПЛ наблюдали у 22 пациентов. При этом у 8 больных он был спонтанным (саркоидоподобный паттерн у 3, "субклиническое" ИПЛ у 3 и ОП у 2) и у 14 был индуцирован иммуносупрессивной терапией (саркоидоподобный паттерн у 8, ОП у 4, неклассифицируемое ИПЛ у 2). Отсутствие изменений рентгенологической картины было зафиксировано у 2 пациентов, получавших иммуносупрессивную терапию (с саркоидоподобным паттерном и ОИП), и у 5 больных, не получавших иммуносупрессивные препараты ("субклиническое" ИПЛ у 4 и саркоидоподобный паттерн у 1). Рентгенологическое прогрессирование ИПЛ было констатировано у 5 пациентов. Двое из них

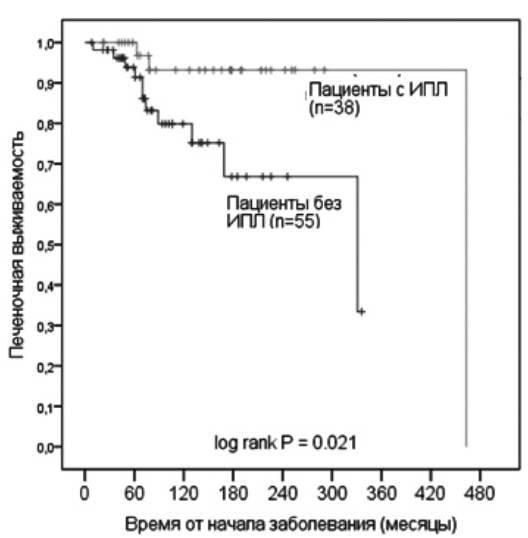


Рис. 2. Печеночная выживаемость в зависимости от наличия ИПЛ

(с НСИП и неклассифицируемым ИПЛ) умерли до начала лечения легочного поражения вследствие осложнений цирроза печени. У 2 пациентов (с ОП и неклассифицируемым ИПЛ) с незначительной отрицательной КТ-динамикой отсутствовали какие-либо респираторные симптомы и клиническое ухудшение, поэтому от назначения иммуносупреессивной терапии было решено воздержаться.

Исходы. Одна пациентка с КТ-паттерном НСИП имела прогрессирующее течение ИПЛ несмотря на проводимую иммуносупрессивную терапию и умерла от нарастающей дыхательной недостаточности. При аутопсии были выявлены признаки выраженного интерстициального фиброза легких, соответствующего гистологической картине фиброзирующего варианта НСИП. Таким образом, к моменту окончания исследования был зафиксирован только 1 неблагоприятный легочный исход.

Во время исследования 12 пациентов умерли от осложнений цирроза печени, а 2 больным была проведена ортотопическая трансплантация печени. Трое умерших пациентов имели ИПЛ. Десятилетняя печеночная выживаемость у больных с ИПЛ была выше, чем у пациентов без ИПЛ (93,2% и 79,9%, соответственно, p=0,021, рис. 2). При однофакторном регрессионном анализе Кокса наличие ИПЛ было ассоциировано с меньшим риском наступления неблагоприятного печеночного исхода (отношение рисков 0,20; 95% ДИ 0,04-0,91; p=0,038), однако данный фактор утратил прогностическое значение при многофакторном регрессионном анализе (табл. 3).

Обсуждение

Результаты когортного исследования показали, что ИПЛ при ПБХ встречается гораздо чаще, чем считалось ранее, и может быть обнаружено почти у 41% пациентов с ПБХ при отсутствии сопутствующих СЗСТ. В ранее опубликованных работах частота ИПЛ у пациентов с ПБХ была ниже. В двух одноцентровых исследованиях, проведенных в Китае, различные варианты ИПЛ были диагностированы в 10,0% и 15,7% случаев, причем в оба исследования включали пациентов, имевших наряду с ПБХ и СЗСТ [18,25]. В первом исследовании факторами риска ИПЛ были синдром Рейно или СЗСТ [18], а во втором − ИПЛ ассоциировалось с наличием синдрома Шегрена [25]. В европейской

популяции частота ИПЛ при ПБХ составляла от 2,2 до 5,4%, однако во всех исследованиях для скрининга ИПЛ использовали рентгенографию органов грудной клетки, что могло послужить причиной ложноотрицательного результата у части больных [26-28]. Одной из причин более высокой распространенности ИПЛ в обследованной нами когорте может быть наличие в выборке не только пациентов с изначально неизвестной легочной картиной, но и больных, уже имевших на момент включения в исследование диагностированное пульмонологом ПБХ-ассоциированное ИПЛ.

ИПЛ имело бессимптомное течение и было диагностировано только при КТ почти у трети пациентов. Симптомы поражения легких, обусловленные ИПЛ, были первым клиническим проявлением системной болезни почти у 10% пациентов, а ПБХ был заподозрен у них на основании наличия лабораторных признаков холестаза или специфических антител. Отсутствие печеночных симптомов в дебюте заболевания было независимым фактором риска ПБХ-ассоциированного ИПЛ, что позволяет относить больных ПБХ без клинических проявлений холестаза к группе повышенного риска ИПЛ. Исходя из того, что печеночное поражение при ПБХ-ассоциированном ИПЛ и, наоборот, ИПЛ при ПБХ могут иметь скрытое бессимптомное течение, следует вывод о необходимости исключения ПБХ у всех больных с впервые выявленным ИПЛ и проведения скрининга ИПЛ среди больных с ПБХ.

Саркоидоподобное поражение легких было основным типом ИПЛ у пациентов с ПБХ в нашем исследовании. ПБХ и саркоидоз имеют ряд общих черт, в том числе сходство поражения легких, что может затруднять их дифференциальную диагностику. Одной из причин данного феномена могут быть сходные механизмы вовлечения легких при данных заболеваниях. Было установлено, что отношение CD4+ и CD8+ субпопуляций лимфоцитов и клеточный состав бронхоальвеолярной лаважной жидкости у пациентов с ПБХ аналогичны таковым при саркоидозе легких [15]. При этом возможность развития при ПБХ других вариантов ИПЛ, которые не встречаются у пациентов с саркоидозом, позволяет обсуждать наличие и альтернативных, отличных от реакций гиперчувствительности замедленного типа, механизмов вовлечения легких при ПБХ.

Как печеночные, так и внепеченочные гранулемы могут обнаруживаться у пациентов с ПБХ [29], особенно на ранних стадиях поражения печени [30,31]. В серии из 120 секционных наблюдений при ПБХ гранулемы в легких и внутригрудных лимфатических узлах были выявлены в 1,6% случаев [28]. Печеночные гранулемы при ПБХ в противоположность таковым при саркоидозе менее четко оформлены, не сливаются в конгломераты и локализуются преимущественно в пределах портального тракта вблизи пораженных междольковых желчевыводящих протоков [32]. Дуктопения, характерная для ПБХ, редко наблюдается при саркоидозе печени [32,33]. Как правило, пациенты с саркоидозом печени не имеют АМА-М2 и АНА, специфичных для ПБХ и демонстрируют уменьшение проявлений холестаза при лечении иммуносупрессивными препаратами, чего не наблюдается при ПБХ [34].

Патогенез и клиническое значение гранулематозного поражения печени при ПБХ остаются недостаточно изученными. R. Lee и соавт. показали более благоприятный прогноз течения поражения печени при ПБХ при наличии печеночных гранулем [35]. Z. You и соавт. предположили, что формирование печеночных гранулем при ПБХ может быть адаптивной реакцией в ответ на хроническое повреждение желчных протоков и позволяет уменьшить активность холангита [31]. Результаты нашего исследования показали, что цирроз печени формировался реже у пациентов с печеночными гранулемами, при этом у двух третей из них имелось саркоидоподобное ИПЛ. Только 1 из 14 пациентов с данным типом ИПЛ умер от осложнений цирроза печени. Таким образом, нельзя исключать, что саркоидоподобная реакция при ПБХ может иметь протективный эффект в отношении поражения печени и способствует уменьшению скорости его прогрессирования.

У 9 (9,7%) из 93 пациентов мы выявили субклиническое ИПЛ, которое ранее было описано у пациентов с ревматоидным артритом [36], системной склеродермией, антисинтетазным синдромом и смешанным заболеванием соединительной ткани [37]. Предполагается, что этот КТ-паттерн представляет собой рентгенологическое проявление интерстициальных заболеваний легких на ранних этапах развития, в том числе ИПЛ, ассоциированного с СЗСТ [37-39]. Частота перехода субклинического ИПЛ в клинически явное при СЗСТ в разных исследованиях варьировалась от 34% до 57% при длительности наблюдения от 1,5 до 4,5 лет [37,40,41]. В нашем исследовании мы не зафиксировали ни одного случая прогрессирования субклинического ИПЛ до клинически значимого ИПЛ любого КТ-паттерна при медиане наблюдения 2,4 года. В 3 наблюдениях имело место обратное развитие субклинического ИПЛ при отсутствии какого-либо специфического лечения. Таким образом, скрининг ИПЛ в популяции пациентов с ПБХ позволяет не только выявить бессимптомно протекающее ИПЛ, но и диагностировать его на ранних этапах развития, когда легче контролировать течение заболевания и предотвратить его прогрессирование до терминальной стадии.

Как и в других исследованиях [25,42], наиболее частыми изменениями при гистологическом исследовании легочных биоптатов в нашей когорте были лимфоцитарная и эозинофильная инфильтрация альвеолярных перегородок и бронхиол, неказеозные эпителиоидноклеточные гранулемы в лимфатических узлах, интерстиции и бронхиолах, фокусы ОП и интерстициальный легочный фиброз. Предполагается, что сочетание данных гистологических изменений, наблюдаемое у части пациентов с ПБХ-ассоциированным ИПЛ, может представлять собой особый гистологический паттерн поражения легких, специфичный для ПБХ [42].

Мы выявили статистически значимо более высокую

частоту ожирения в группе пациентов с ИПЛ. В настоящее время установлена взаимосвязь между ожирением и некоторыми заболеваниями легких. Среди причин такой ассоциации рассматриваются легочные эффекты инсулинорезистентности, нарушения легочного микробиома и патологические иммунные процессы, опосредуемые такими медиаторами, как фактор некроза опухоли α, MCP-1 и трансформирующий фактор роста β1 [43-45]. Было показано, что больший объем висцеральной жировой ткани прямо коррелирует с более высокой распространенностью интерстициальных легочных изменений в популяции людей, страдающих ожирением [46]. Авторы предположили, что данная закономерность объясняется более высоким уровнем интерлейкина-6 и лептина у данных пациентов.

В нашем исследовании количество лейкоцитов и нейтрофилов периферической крови были выше у пациентов с ИПЛ, хотя их средние значения не выходили за пределы нормы. При многофакторном анализе более высокое количество лейкоцитов было независимым фактором, ассоциировавшимся с наличием ИПЛ. В нескольких исследованиях были продемонстрированы важная роль нейтрофилов в патогенезе интерстициальных заболеваний легких и их способность индуцировать развитие легочного интерстициального фиброза через различные механизмы [47-49]. Вышеперечисленные факты и результаты нашего исследования позволяют предполагать участие нейтрофилов в патогенезе ПБХ-ассоциированного ИПЛ. С другой стороны, более высокое количество нейтрофилов и лейкоцитов в группе пациентов с ИПЛ может объясняться меньшей распространенностью цирротического гиперспленизма, если принять во внимание меньшую частоту цирроза печени и тенденцию к более высокому количеству тромбоцитов в группе пациентов с ИПЛ.

В нашем исследовании у всех пациенты с ИПЛ определялись АМА-М2, тогда как в группе пациентов без ИПЛ они отсутствовали в 16,4% случаев. M. Shen и соавт. также продемонстрировали более высокую распространенность АМА-М2 среди пациентов с ИПЛ (92,3% против 80,0%) [25]. В другой работе АМА-М2 были обнаружены у 10 (90,9%) из 11 пациентов с ПБХ-ассоциированным ИПЛ [18]. Различия в частоте выявления АМА-М2 могут объясняться применением в нашем исследовании более чувствительной лабораторной методики на основе иммуноферментного анализа для детекции этого типа антител в сыворотке крови.

Как в настоящем исследовании, так и в работах других авторов было установлено, что пациенты с ПБХ, позитивные по АМА-М2, имеют более высокий уровень IgM сыворотки крови [50-52]. В настоящее время неизвестно, имеет ли IgM ту же антигенную специфичность, что и АМА-М2, у больных ПБХ. Было показано, что иммунные комплексы, циркулирующие в крови больных ПБХ, содержат АМА-М2 и антиген-мишень данных антител [53,54]. При этом по-прежнему окончательно не выяснено, является ли повышенный уровень IgM сыворотки крови при ПБХ лабораторным эпифеноменом или отражает участие IgM в формировании внепеченочных органных поражений при данном заболевании. В пользу последнего предположения свидетельствует то, что иммунные комплексы, содержащие IgM, были выявлены при гистологическом исследовании биоптатов кожи и почек пациентов, имеющих иммуноопосредованное поражение данных органов в рамках системных проявлений ПБХ [55-58]. Вопрос о способности IgM-содержащих иммунных комплексов индуцировать поражение легких при ПБХ остается открытым. Иммунные комплексы, содержащие IgG и C1q компонент комплемента, но не IgM, были выявлены в легочном интерстиции пациента с ПБХ-ассоциированным ИПЛ [59]. В нашем исследовании более высокий уровень IgM был независимым фактором риска развития ИПЛ, что позволяет предполагать вовлеченность IgM в процесс формирования легочного поражения при ПБХ. Таким образом, роль иммунокомплексных реакций в развитии ИПЛ при ПБХ в настоящее время остается не до конца раскрытой и должна стать предметом дальнейших исследований.

Роль АНА в развитии системных внепеченочных проявлений ПБХ изучена недостаточно. R. Nickowitz и соавт. не выявили корреляции между наличием антител к gp210 и ламину В и присутствием внепеченочных иммунных поражений за исключением ревматоидного артрита [60]. К сожалению, распространенность ИПЛ у пациентов с этими типами АНА не была представлена в данной публикации. M. Shen и соавт. не выявили отличий частоты АНА и антител к кардиолипину в группах пациентов с ИПЛ и без ИПЛ [25]. В настоящее время установлена роль антител к gp210 как независимого фактора риска неблагоприятного течения печеночного поражения при ПБХ [61]. В нашей работе не было выявлено статистически значимых различий частоты антител к gp210, sp100, PML и SS-A между группами пациентов, хотя и была отмечена тенденция к меньшей распространенности серопозитивности по анти-gp210 среди пациентов с ИПЛ. Мы предполагаем, что вышеперечисленные АНА направлены преимущественно против антигенов билиарного эпителия и не вовлечены в процесс формирования внепеченочных поражений.

Долгосрочный прогноз ИПЛ при ПБХ не изучался, хотя и были опубликованы наблюдения фатального течения ПБХ-ассоциированного ИПЛ [62,63]. В нашей когорте только 1 из 38 пациентов с ИПЛ умер от осложнений прогрессирующего фиброзирующего заболевания легких, диагностированного на продвинутой стадии, тогда как большинство пациентов имели стабильное течение легочного поражения и ответили на комбинированную иммуносупрессивную терапию системными глюкокортикостероидами в сочетании с азатиоприном или метотрексатом. Эти данные позволяют сделать вывод, что ПБХ-ассоциированное ИПЛ в большинстве случаев имеет благоприятный прогноз, если диагностировано и лечится на ранней стадии.

Десятилетняя выживаемость пациентов с ПБХ в различных исследованиях варьировалась от 63% до 94%

[64]. В настоящее время неизвестно, является ли ИПЛ детерминантой прогноза печеночного поражения при ПБХ. M. Shen и соавт. не выявили какой-либо корреляции между наличием ИПЛ и риском в прогностической системе Мейо, которая используется для расчета выживаемости пациентов с ПБХ [25]. Мы не оценивали в настоящем исследовании риск неблагоприятного печеночного исхода по модели Мейо, однако десятилетняя выживаемость была выше у пациентов с ИПЛ, что было показано при однофакторном анализе выживаемости. Вместе с тем, при многофакторном анализе наличие ИПЛ не сохранило предиктивную значимость в отношении снижения риска смерти от осложнений цирроза печени или трансплантации печени, поэтому мы считаем, что ИПЛ при ПБХ не может считаться независимым фактором благоприятного печеночного прогноза.

Ограничениями нашего исследования были относительно небольшие объем выборки и продолжительность наблюдения, что могло повлиять на корректность анализа легочных и печеночных исходов. Количество легочных исходов было слишком малым для оценки легочной выживаемости и факторов риска неблагоприятных легочных исходов. Для валидации результатов нашего исследования необходимы проспективные многоцентровые исследования.

Заключение

Результаты нашего исследования продемонстрировали высокую распространенность ИПЛ, в том числе бессимптомного, среди пациентов с ПБХ и ПБХ-АИГ. В большинстве наблюдений ПБХ-ассоциированное ИПЛ имело доброкачественное течение и не определяло жизненный прогноз больного. Наличие ИПЛ было ассоциировано с меньшей тяжестью поражения печени. Биологические механизмы вовлечения легких при ПБХ и его влияние на печень как основной орган-мишень заболевания в настоящее время не раскрыты и должны стать предметом будущих исследований.

Конфликт интересов: нет.

1. Kaplan M, Gershwin M. Primary biliary cirrhosis. N Engl J Med 2005;353(12): 1261–73.
2. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J et al. Primary biliary cholangitis: 2018 practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology (Baltimore, Md.) 2019;69(1):394–419.
3. Rodriguez T, Latour E, Patel P, et al. Rare associations of primary biliary cirrhosis: a review article. Internet J Gastroenterol 2007;7(1).
4. Floreani A, De Martin S, Secchi MF, Cazzagon N. Extrahepatic autoimmunity in autoimmune liver disease. Europ J Intern Med 2019;59:1–7.
5. Wang L, Zhang F, Chen H, et al. Connective tissue diseases in primary biliary cirrhosis: a population-based cohort study. World J Gastroenterol 2013;19:5131–7.
6. Strobel ES, Bonnet RB, Werner P, et al. Bronchiolitis obliterans organising pneumonia and primary biliary cirrhosis-like lung involvement in a patient with primary biliary cirrhosis. Clin Rheumatol 1998;17(3):246–9.
7. Batista W, Simón-Talero R, García CA, et al. Cirrosis biliar primaria con neumonía organizada secundaria. Revista SOCAMPAR de Patología del Tórax 2017;2(3).
8. Weissman E, Becker NH. Interstitial lung disease in primary biliary cirrhosis. Amer J Med Sci 1983;285(3):21–7.
9. Koss M, Hochholzer L, Langloss J, et al. Lymphoid interstitial pneumonia: clinicopathological and immunopathological findings in 18 cases. Pathology 1987;19(2):178–85.
10. Fujita J, Ohtsuki Y, Yoshinouchi T, et al. Idiopathic non-specific interstitial pneumonia: as an "autoimmune interstitial pneumonia". Respir Med 2005;99(2): 234–40.
11. Cavazza A, Rossi G, Corradi D, et al. Cellular non-specific interstitial pneumonia as a pulmonary manifestation of primary biliary cirrhosis. Pathology 2010;42: 596–8.
12. Iwata H, Atsuko I, Kadota J. Usual interstitial pneumonia associated with primary biliary cirrhosis. Respir Med 2008;1:216-8.
13. Kishor S, Turner M, Borg B, et al. Cutaneous sarcoidosis and primary biliary cirrhosis: A chance association or related diseases? J Amer Acad Dermatol 2008; 58(2):326–35.
14. Wallaert B, Bonniere P, Prin L, et al. Primary biliary cirrhosis. Subclinical inflammatory alveolitis in patients with normal chest roentgenograms. Chest 1986; 90(6):842–8.
15. Spiteri MA, Johnson M, Epstein O, et al. Immunological features of lung lavage cells from patients with primary biliary cirrhosis may reflect those seen in pulmonary sarcoidosis. Gut 1990;31(2):208–12.
16. Uddenfeldt P, Bjerle P, Danielsson A, et al. Lung function abnormalities in patients with primary biliary cirrhosis. Acta Med Scand 1988;223(6):549–55.
17. Rodriguez-Roisin R, Pares A, Bruguera M, et al. Pulmonary involvement in primary biliary cirrhosis. Thorax 1981;36(3):208–12.
18. Liu B, Zhang FC, Zhang ZL, et al. Interstitial lung disease and Sjogren's syndrome in primary biliary cirrhosis: a causal or casual association? Clin Rheumatol 2008;27(10):1299–306.
19. Krowka MJ, Grambsch PM, Edell ES, et al. Primary biliary cirrhosis: relation between hepatic function and pulmonary function in patients who never smoked. Hepatology (Baltimore, Md.) 1991;13(6):1095–100.
20. Costa C, Sambataro A, Baldi S, et al. Primary biliary cirrhosis: lung involvement. Liver 1996;15(4):196–201.
21. Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L, et al. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. Hepatology (Baltimore, Md.) 1998;28(2):296–301.
22. Corpechot C, ChazouillПres O, Poupon R. Early primary biliary cirrhosis: biochemical response to treatment and prediction of long-term outcome. J Hepatol 2011;55(6):1361–7.
23. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. Europ Respir J 2005;26(2):319–38.
24. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Amer J Respir Crit Care Med 2013;188(6):733–48.
25. Shen M, Zhang F, Zhang X. Primary biliary cirrhosis complicated with interstitial lung disease: a prospective study in 178 patients. J Clin Gastroenterol 2009;43: 676–9.
26. Lucey MR, Neuberger JM, Williams R. Primary biliary cirrhosis in men. Gut 1986;27(11):1373–6.
27. Golding PL, Smith M, Williams R. Multisystem involvement in chronic liver disease. Studies on the incidence and pathogenesis. Amer J Med 1973;55(6):772–82.
28. Stanley NN, Woodgate DJ. Mottled chest radiograph and gas transfer defect in chronic liver disease. Thorax 1972;27(3):315–23.
29. Sherlock S, Fox RA, James DG, et al. Impaired delayed hypersensitivity in primary biliary cirrhosis. Lancet 1969;1:959–62.
30. Drebber U, Mueller JJ, Klein E, et al. Liver biopsy in primary biliary cirrhosis: clinicopathological data and stage. Pathol Intern 2009;59(8):546–54.
31. You Z, Wang Q, Bian Z, et al. The immunopathology of liver granulomas in primary biliary cirrhosis. J Autoimmu 2012;39(3):216–21.
32. Lewis J. Histopathology of granulomatous liver disease. Clin Liv Dis 2018;11:77–80.
33. Farouj NE, Cadranel JF, Mofredj A, et al. Ductopenia related liver sarcoidosis. World J Hepatol 2011;3(6):170–4.
34. ?PF, Powers CR, Morris MJ. Pulmonary manifestations of primary autoimmune hepatobiliary disease. Clin Pulm Med 2005;12:232-45.
35. Lee RG, Epstein O, Jauregui H, et al. Granulomas in primary biliary cirrhosis: a prognostic feature. Gastroenterology 1981;81(6):983–6.
36. Doyle TJ, Dellaripa PF, Batra K, et al. Functional impact of a spectrum of interstitial lung abnormalities in rheumatoid arthritis. Chest 2014;146(1):41–50.
37. Hoffmann-Vold AM, Andersson H, Reiseter S, et al. Subclinical interstitial lung disease is frequent and progresses across different connective tissue diseases. Ann Rheum Dis 2021;80:104-5.
38. Yoo H, Hino T, Han J, et al. Connective tissue disease-related interstitial lung disease (CTD-ILD) and interstitial lung abnormality (ILA): Evolving concept of CT findings, pathology and management. Europ J Radiol 2020;8:100311.
39. Panagopoulos P, Goules A, Hoffmann-Vold AM, et al. Natural history and screening of interstitial lung disease in systemic autoimmune rheumatic disorders. Ther Adv Musculoskelet Dis 2021;13:1759720X211037519.
40. Gochuico BR, Avila NA, Chow CK, et al. Progressive preclinical interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. Arch Intern Med 2008;168(2):159–66.
41. Dawson JK, Fewins HE, Desmond J, et al. Predictors of progression of HRCT diagnosed fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2002;61(6):517–21.
42. Lee HE, Churg A, Ryu JH, et al. Histopathologic findings in lung biopsies from patients with primary biliary cholangitis. Human Pathol 2018;82:177–86.
43. Park YH, Oh EY, Han H, et al. Insulin resistance mediates high-fat diet-induced pulmonary fibrosis and airway hyperresponsiveness through the TGF-β1 pathway. Exp Mol Med 2019;51(5):1-12.
44. Guo X, Sunil C, Qian G. Obesity and the development of lung fibrosis. Front Pharmacol 2022;12, 812166.
45. Chioma OS, Hesse LE, Chapman A, Drake WP. Role of the microbiome in interstitial lung diseases. Front Med 2021;8:595522.
46. Anderson MR, Kim JS, Allison M, et al. Adiposity and interstitial lung abnormalities in community-dwelling adults: The MESA Cohort Study. Chest 2021; 160(2):582–94.
47. Ding L, Yang J, Zhang C, et al. Neutrophils modulate fibrogenesis in chronic pulmonary diseases. Front Med 2021;8:616200.
48. Zhang S, Jia X, Zhang Q, et al. Neutrophil extracellular traps activate lung fibroblast to induce polymyositis-related interstitial lung diseases via TLR9-miR-7-Smad2 pathway. J Cell Mol Med 2020;24(2):1658–69.
49. Chrysanthopoulou A, Mitroulis I, Apostolidou E, et al. Neutrophil extracellular

traps promote differentiation and function of fibroblasts. J Pathol 2014;233:294–307.
50. Lacerda MA, Ludwig J, Dickson ER, et al. Antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis. Amer J Gastroenterol 1995;90(2):247–9.
51. Sakauchi F, Mori M, Zeniya M, Toda G. Antimitochondrial antibody negative primary biliary cirrhosis in Japan: utilization of clinical data when patients applied to receive public financial aid. J Epidemiol 2006;16(1):30–4.
52. Zhang FK, Jia JD, Wang BE. Clinical evaluation of serum antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis. Hepatobil Pancr Dis Intern 2004;3(2): 288–91.
53. Gupta RC, McDuffie FC, Dickson ER, et al. The composition of the isolated soluble immune complexes in primary biliary cirrhosis (PBC). Gastroenterology 1978;75:967.
54. Aibara N, Ohyama K, Nakamura, M, et al. Investigation of immune complexes formed by mitochondrial antigens containing a new lipoylated site in sera of primary biliary cholangitis patients. Clin Exp Immunol 2021;204(3):335–43.
55. Lindgren S, Eriksson S, LЪfberg H, McKay J. IgM deposition in skin biopsies from patients with primary biliary cirrhosis. Acta Med Scand 1981;210(4):317–20.
56. Rai GS, Hamlyn AN, Dahl MG, et al. Primary biliary cirrhosis, cutaneous capillaritis, and IgM-associated membranous glomerulonephritis. Brit Med J 1977; 1(6064):817.
57. Randle HW, Millns JL, Schroeter AL, Winkelmann RK. Cutaneous immunofluorescence in primary biliary cirrhosis. JAMA 1981;246(15):1679–81.
58. Hendricks AA, Hutcheon DF, Maddrey WC, et al. Cutaneous immunoglobulin deposition in primary biliary cirrhosis. Arch Dermatol 1982;118(9):634–7.
59. Wallace JG, Tong MJ, Ueki BH, Quismorio FP. Pulmonary involvement in primary biliary cirrhosis. J Clin Gastroenterol 1987;9(4):431–5.
60. Nickowitz RE, Wozniak RW, Schaffner F, Worman HJ. Autoantibodies against integral membrane proteins of the nuclear envelope in patients with primary biliary cirrhosis. Gastroenterology 1994;106(1):193–9.
61. Haldar D, Janmohamed A, Plant T, et al. Antibodies to gp210 and understanding risk in patients with primary biliary cholangitis. Liver Intern 2021;41(3):535–44.
62. Hiraoka A, Kojima N, Yamauchi Y, et al. An autopsy case of primary biliary cirrhosis with severe interstitial pneumonia. Intern Med (Tokyo) 2001;40(11):1104-8.
63. Osaka M, Aramaki T, Okumura H, Kawanami O. Primary biliary cirrhosis with fibrosing alveolitis. Gastroenterol Jap 1988;23(4):457–60.
64. Lammers WJ, Kowdley KV, van Buuren HR. Predicting outcome in primary biliary cirrhosis. Ann Hepatol 2014;13(4):316–26.

Patterns of interstitial lung disease in primary biliary cholangitis

M. Kalashnikov[1,2], M. Brovko[1], L. Akulkina[1], V. Sholomova[1,3], Z. Yanakayeva[1], D. Abdurakhmanov[1], S. Moiseev[1,3]

[1]Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, [2]Vladimirsky Moscow Region Research Clinical Institute, Moscow, [3]Lomonosov Moscow State University, Moscow

Aim. To evaluate the occurrence and clinical features of interstitial lung disease (ILD) in a cohort of Russian patients with primary biliary cholangitis (PBC).

Material and methods. PBC patients without concomitant rheumatic diseases were enrolled in our prospective cohort study. All patients underwent chest high-resolution computed tomography (HRCT). The studied outcomes were ILD-related death and liver transplantation or death from liver cirrhosis complications.

Results. ILD was detected in 38 (40.9%) of 93 patients. HRCT patterns of ILD-PBC included sarcoid-like changes, subclinical ILD, organizing pneumonia, unclassifiable interstitial pneumonia, non-specific interstitial pneumonia, and usual interstitial pneumonia. In a multivariate analysis, the absence of liver disease symptoms at the disease presentation, the presence of hepatic non-necrotizing epithelioid cell granulomas, higher serum IgM, and higher blood leukocyte count were associated with ILD. Fourteen (36,8%) patients with ILD showed no respiratory symptoms and only one patient died from complications of ILD. Patients with ILD had better liver-related survival.

Conclusion. The results of our study showed that ILD is a common finding in PBC. PBC-associated ILD had a benign course and was associated with a lower liver disease severity. Interstitial lung involvement in PBC should be included in a list of differential diagnosis of ILD.

Keywords. *Interstitial lung disease, primary biliary cholangitis, sarcoid-like pattern, liver transplant-free survival.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: M. Kalashnikov. Rossolimo, 11/5, Moscow 119435, Russia. mk1408@mail.ru.

To cite: Kalashnikov M, Akulkina L, Brovko M, et al. Patterns of interstitial lung disease in primary biliary cholangiti. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2023;32(1):21-29 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2023-1-21-29.

Влияние сахарного диабета 2 типа на течение и исходы внебольничной пневмонии у госпитализированных пациентов

Р.Э. Байсултанова[1], Э.М. Османов[2], С.М. Акаева[3], М.А. Карнаушкина[1]

[1]Российский университет дружбы народов, Москва, [2] Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, [3]Консультативно-диагностический центр №2 ДЗ г. Москвы, Москва

Для корреспонденции: М.А. Карнаушкина. 117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61. kar3745@yandex.ru

Для цитирования: Байсултанова Р.Э., Османов Э.М., Акаева С.М., Карнаушкина М.А. Влияние сахарного диабета 2 типа на течение и исходы внебольничной пневмонии у госпитализированных пациентов. Клин фармакол тер 2023; 32(1):30-35 [Baisultanova RE, Osmanov EM, Akayeva SM, Karnaushkina MA. Impact of type 2 diabetes on the course and outcomes of community-acquired pneumonia in hospitalized patients. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2023;32(1):30-35 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2023-1-30-35.

Цель. Установить особенности клинической картины, течения и исходы внебольничной пневмонии (ВП) у госпитализированных пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 120 пациентов с ВП (52,5% женщин, средний возраст 61,6±11,8 лет), у 54 из которых имелся СД 2 типа.

Результаты. Особенностями пациентов с ВП и СД 2 типа были старший возраст (p=0,002), более частое тяжелое течение ВП, более высокая частота сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, отсутствие лихорадки или повышение температуры до субфебрильных значений в начале заболевания, меньшее количество лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов в крови. Эффективность стартовой эмпирической антибактериальной терапии у пациентов с СД была ниже, чем у больных без СД (46,3% и 74,2%, соответственно, p=0,002). В группе пациентов с СД как при моноинфекции (p=0,010), так и микст-инфекции (p=0,011) чаще выявляли грамотрицательные бактерии, в то время как у пациентов без СД – грамположительные микроорганизмы.Частота острых осложнений ВП у пациентов с СД была выше, чем у больных без СД (29,6% и 9,1%, соответственно, p=0,004). Острые диабетические осложнения наблюдались у 29,6% пациентов. Госпитальная летальность в группах пациентов с СД и без СД составила 3,7% и 3,0%, соответственно, а в течение года после выписки умерли 18,5% и 3,0% пациентов (p=0,006).

Заключение. Тяжелое течение ВП и высокий риск острых осложнений во время госпитализации и смерти в течение года после выписки позволяют выделить пациентов с ВП, ассоциированной с СД 2 типа, в отдельную группу высокого риска.

Ключевые слова. *Внебольничная пневмония, сахарный диабет 2 типа, декомпенсация углеводного обмена, инфекции.*

Внебольничная пневмония (ВП) относится к числу наиболее распространенных острых инфекционных заболеваний и характеризуется высокой смертностью [1]. В 2019 году в Российской Федерации зарегистрировано 769691 случай ВП (524,4 на 100 тыс. населения), что значительно превышает показатели прошлых лет (в 2014 году – 615326 случаев) [2]. К основным факторам риска развития и тяжелого течения ВП у взрослых относят сердечно-сосудистые заболевания [3,4], хронические заболевания легких [5,6], а также сахарный диабет (СД) [7,8]. По данным Федерального регистра, в начале 2021 года количество пациентов с СД в Российской Федерации составило 4,80 млн человек (3,23% населения), в том числе с СД 2 типа – 4,43 млн (92,5% от общего количества пациентов). При этом с 2014 года ежегодное количество новых случаев СД превышает 300 тыс [9]. ВП у пациентов с СД 2 типа склонна к затяжному и нетипичному течению, часто сопровождаются выраженной и длительной декомпенсацией углеводного обмена, отличается более высоким риском осложнений, высокой частотой госпитализаций и летальностью [10,11].

Целью исследования было установить особенности клинической картины, течения и исходы ВП у госпитализированных пациентов с СД 2 типа.

Материал и методы

В проспективное наблюдательное исследование, проводившееся в одном центре (пульмонологическое отделение Республиканской клинической больницы им. Ш.Ш. Эпендиева, г. Грозный) включали пациентов в возрасте 18 лет и старше, госпитализированных с диагнозом ВП с 01.01.2019 по 01.07.2019 гг. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом Медицинского Института ФГАОУ ВО "Российский университет дружбы народов" (протокол № 30 от 17.06.2021 г.).

В исследование не включали пациентов с СД 1 типа. Диагноз ВП устанавливали в соответствии с клиническими рекомендациями [12]. Тяжесть ВП определяли с использованием кри-

териев Американского общества инфекционных болезней и Американского торакального общества (IDSA/ATS). Диагноз СД 2 типа основывался на анамнестических данных, подтвержденных медицинской документацией, включая применение пероральных противодиабетических препаратов или инсулина. Наличие осложнений СД 2 типа определяли в соответствии с "Алгоритмом специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом" [13].

Стартовую эмпирическую антибиотикотерапию (АБТ) назначали в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению ВП с учетом наличия факторов риска, аллергических реакций на антибактериальные препараты и сопутствующих заболеваний. Всем пациентам с ВП, ассоциированной с СД 2 типа, при поступлении назначали препараты инсулина в соответствии с "Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным СД" [13]. Дозу инсулина подбирали, чтобы достичь индивидуальные целевые показатели гликемического контроля.

До назначения системных антибактериальных препаратов собирали образцы мокроты, а перед началом искусственной вентиляции легких – трахеальный аспират. При тяжелой ВП отбирали два образца венозной крови из разных периферических вен. Образцы направляли в локальную лабораторию для культурального исследования.

Оценивали демографические данные (возраст, пол, образование), данные физического исследования, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования, эффективность стартовой эмпирической АБТ, осложнения и исходы во время госпитализации и в течение года после выписки из стационара.

Статистический анализ. Количественные признаки, соответствующие нормальному распределению, представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD). Нормальность распределения проверяли с использованием критериев Колмогорова-Смирнова и Лиллиефорса. Качественные признаки представлены в виде абсолютных чисел и долей. Сравнение количественных признаков, удовлетворяющих и не удовлетворяющим условиям нормального распределения, проводили с использованием t-критерия Стьюдента и критерия Манна-Уитни (U), соответственно. Качественные переменные сравнивали с использованием критерия χ^2-Пирсона. Статистический анализ выполнен с использованием программ Statistica 10 и IBM SPSS Statistics 23.0.

Результаты

Характеристика больных. В исследовании приняли участие 120 госпитализированных пациентов с ВП (52,5% женщин, средний возраст 61,6±11,8 лет). У 54 из них был диагностирован СД 2 типа. Пациенты с СД были старше больных без СД, но не отличались от них по гендерному составу (табл. 1). Доля пациентов с высшим образованием была сопоставимой в двух группах (29,6% и 28,8%, соответственно, p=0,78). В группе пациентов с СД были выше частота тяжелой ВП и сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек.

У госпитализированных пациентов с ВП, ассоциированной с СД 2 типа, реже отмечались острое начало заболевания, повышение температуры тела (чаще наблюдался субфебрилитет, а не лихорадка) и кашель, была выше средняя частота сердечных сокращений, в то время как частота слабости и утомляемости, одышки и болей в грудной клетке, частота дыхательных движения и степень насыщения крови кислородом (SpO_2) достоверно не отличались между двумя группами (табл. 2). При рентгенографии у пациентов с ВП и СД 2 типа чаще выявляли двустороннее поражение легких (29,6% и 12,1%, соответственно, p=0,018).

ТАБЛИЦА 1. Характеристика пациентов с ВП в зависимости от наличия СД 2 типа

Показатель	СД 2 типа (n=54)	Без СД 2 типа (n=66)	p
Женщины, n (%)	26 (48,1)	29 (43,9)	0,330
Возраст, лет	64,9±9,7	58,8±13,4	0,002
Курение, n (%)	23 (42,6)	16 (24,2)	0,033
Тяжелая ВП, n (%)	18 (33,3)	10 (15,2)	0,019
Сопутств. заболевания, n (%)	38 (70,4)	29 (43,9)	0,004
Артериальная гипертония	31 (57,4)	21 (31,8)	0,005
ИБС	23 (42,6)	14 (21,2)	0,012
Инфаркт миокарда в анамнезе	8 (14,8)	2 (3,0)	0,020
Сердечная недостаточность	15 (27,8)	3 (4,5)	0,0001
Инсульт в анамнезе	13 (24,1)	3 (4,5)	0,002
ХОБЛ	12 (22,2)	7 (10,6)	0,083
Бронхиальная астма	5 (9,3)	4 (6,1)	0,508
Хроническая болезнь почек	16 (29,6)	4 (6,1)	0,001

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ТАБЛИЦА 2. Клиническая характеристика пациентов с ВП в зависимости от наличия СД 2 типа

Показатель	СД 2 типа (n=54)	Без СД 2 типа (n=66)	p
Острое начало, n (%)	32 (59,3)	51 (77,3)	0,034
Повышение темп. тела, n (%)	29 (53,7)	48 (72,7)	0,031
Лихорадка*, n (%)	8 (14,8)	27 (40,9)	0,011
Слабость и утомляемость, n (%)	43 (79,6)	42 (63,6)	0,055
Кашель, n (%)	39 (72,2)	59 (89,4)	0,016
Кашель с мокротой, n (%)	15 (27,8)	33 (50,0)	0,087
Одышка, n (%)	20 (37,0)	21 (31,8)	0,550
Боли в грудной клетке, n (%)	8 (14,8)	12 (18,2)	0,622
ЧДД в минуту	22,8±6,9	22,4±6,2	0,770
SpO_2, %,	90,3±5,6	91,5±6,1	0,259
ЧСС в минуту	96,4±18,0	89,6±17,6	0,039

Примечание: *повышение температуры тела выше 38,0°C; ЧДД – частота дыхательных движений; ЧСС – частота сердечных сокращений; SpO_2 – насыщение крови кислородом

Среднее количество лейкоцитов и палочкоядерных нейтрофилов при поступлении в обеих группах превышало референсные значения, однако у пациентов с СД эти показатели, как и среднее количество лимфоцитов, были ниже, чем у больных без СД (табл. 3). Средняя СОЭ была сходной в двух группах, в то время как среднее содержание СРБ было ниже у пациентов с СД.

Для пациентов с СД была характерна гипергликемия, а у пациентов без СД средний уровень глюкозы не превышал референсные значения. Средние концентрации общего белка и альбумина в сыворотке в сравниваемых группах соответствовали референсным значениям, но были ниже у пациентов с СД. Кроме того, у пациентов с СД были выше средний уровень сывороточного креатинина и ниже средняя скорость клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанная по формуле CKD-EPI.

Эффективность эмпирической АБТ. Эффективность стартовой АБТ у пациентов с СД была ниже, чем у пациентов без СД (46,3% и 74,2%, соответственно, p=0,002). Схемы и результаты стартовой АБТ приведе-

ТАБЛИЦА 3. Лабораторные показатели при поступлении пациентов с ВП в зависимости от наличия СД 2 типа

Показатель	СД 2 типа (n=54)	Без СД 2 типа (n=66)	p
Эритроциты, $\times 10^{12}$/л	4,4±0,6	4,5±0,5	0,644
Гемоглобин, г/л	136,9±13,0	134,2±12,9	0,982
Лейкоциты, $\times 10^9$/л	11,1±5,6	14,2±4,3	0,001
Палочкояд. нейтрофилы, $\times 10^9$/л	7,2±3,6	10,2±3,3	0,0001
Лимфоциты, $\times 10^9$/л	2,9±1,9	3,8±1,9	0,010
Тромбоциты, $\times 10^9$/л	225,8±65,4	208,3±75,4	0,183
СОЭ, мм/ч	21,5±7,6	22,4±7,5	0,561
Глюкоза, ммоль/л*	10,5±2,9	5,6±1,4	<0,01
Общий белок, г/л	67,1±8,1	71,2±9,9	0,016
Альбумин, г/л	39,0±7,0	42,4±7,2	0,010
Мочевина, мг/дл	14,7±4,6	13,0±3,0	0,024
Креатинин, мкмоль/л	87,1±14,6	72,0±15,4	0,0001
СКФ, мл/мин/1,73 м^2	70,1±14,9	90,1±18,4	0,0001
СРБ, мг/л	89,8±54,9	111,3±53,8	0,028

Примечание: *случайное определение. СКФ – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле CKD-EPI, СРБ – С-реактивный белок, СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ны в табл. 4.

Этиология ВП. Культуральное исследование мокроты было проведено у 44 (81,5%) пациентов с СД и 52 (78,8%) больных без СД. Частота выявления возбудителей ВП достоверно не отличалась между двумя группами: 63,6% (28/44) и 59,6% (31/52), соответственно. Моноинфекция была выявлена у 75,0% (21/28) и 74,2% (23/31) пациентов в двух группах, соответственно, микст-инфекция – у 25,0% (7/28) и 25,8% (8/31). В группе пациентов с СД наиболее частым возбудителем в случае моноинфекции была *Klebsiella pneumoniae* (25,0%), а в группе пациентов без СД – *Streptococcus pneumoniae* (32,3%) (табл. 5).

В группе пациентов с ВП и СД как при моноинфекции (p=0,01), так и при микст-инфекции (p=0,011) чаще встречались грамотрицательные бактерии *K. pneumoniae, Haemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa*), а в группе пациентов без СД – грамположительные микроорганизмы (*S. pneumoniae, Staphylococcus aureus*). Однако *S. pneumoniae* в виде моноинфекции или микст-инфекции выявили почти у половины пациентов обеих групп (46,4% и 45,2%, соответственно) (табл. 5).

Осложнения во время госпитализации. Острые осложнения во время госпитализации чаще развивались у пациентов с СД (29,6% и 9,1%, соответственно, p=0,004). Наиболее частыми осложнениями в двух группах были дыхательная недостаточность (11,1% и 6,1%, соответственно), острые сердечно-сосудистые события, в том числе острая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда и аритмии (7,4% и 0%), инфекционно-токсический шок (3,7% и 1,5%) и абсцесс легкого (3,7% и 1,5%). Развитие острых недиабетических осложнений в 78,4% случаев ассоциировалось с неэффективной стартовой эмпирической АБТ. Острые диабетические осложнения наблюдались в 29,6% случаев, в том числе гипогликемия (11,1%), лактацидоз (9,2%), гиперосмолярное гипергликемическое состояние (1,5%) и диабетический кетоацидоз (3,7%).

Летальность. Госпитальная летальность в группах пациентов с СД и без СД составила 3,7% и 3,0%, соответственно. Причинами смерти больных СД были острая сердечная недостаточность и инфаркт миокарда (по 1 случаю), а пациентов без СД – инфекционно-токсический шок и острая дыхательная недостаточность (по 1 случаю). В течение 12 мес после госпитализации умерли 18,5% пациентов с СД и 3,0% пациентов без СД (p=0,006). Установить причины смерти не удалось в связи с отказом родственников от вскрытия по религиозным соображениям. Наличие СД 2 типа у пациентов с ВП повышало вероятность летального исхода в 4 раза (отношение шансов 4,19; 95% доверительный интервал 1,35-13,0).

Обсуждение

В настоящем исследовании пациенты с ВП, ассоциированной с СД 2 типа, были старше пациентов группы сравнения, что объясняется значительным увеличением заболеваемости СД 2 типа в среднем и особенно в пожилом возрасте [14]. В то же время две группы не отличались по гендерному составу и уровню образования. У пациентов с СД 2 типа чаще отмечалось тяжелое течение ВП, что согласуется с результатами других исследований [15,16] и может отражать снижение иммунитета на фоне хронического воспаления и окислительного стресса [17,18].

В группе пациентов с ВП и СД 2 типа была выше частота сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы (артериальной гипертонии, ИБС, сердечной недостаточности, инфаркта и инсульта в анамнезе)

ТАБЛИЦА 4. Оценка эффективности стартовой АБТ у пациентов с СД 2 типа и без СД 2 типа

Группы пациентов/схемы терапии	Улучшение, n/N (%)	
	СД 2 типа	Без СД 2
Нетяжелая ВП без значимых сопутствующих заболеваний и других факторов риска		
Амоксициллин + клавулановая кислота в/в 1,2 г 4 р/сут	-	25/32 (78,1)
Левофлоксацин в/в 0,5 г 2 р/сут	-	2/2 (100)
Нетяжелая ВП со значимыми сопутствующими заболеваниями и другими факторами риска		
Амоксициллин + клавулановая кислота в/в 1,2 г 4 р/сут	10/17 (52,9)	13/19 (68,4)
Цефтриаксон в/в 2 г 2 р/сут	6/17 (35,3)	2/2 (100)
Левофлоксацин в/в 0,5 г 2 р/сут	1/2 (50)	1/1 (100)
Тяжелая ВП без факторов риска		
Цефтриаксон в/в 2 г 2 р/сут + азитромицин в/в 0,5 г 1 р/сут	5/12 (41,7)	3/7 (42,9)
Левофлоксацин в/в 0,5 г 2 р/сут + цефтриаксон в/в 2 г 2 р/сут	1/4 (25)	2/2(100)
Тяжелая ВП с факторами риска		
Меропенем в/в 2 г 3 р/сут + левофлоксацин в/в 0,5 г 2 р/сут	2/2 (100)	1/1 (100)

ТАБЛИЦА 5. Сравнительная характеристика этиологии ВП

Возбудители	СД 2 типа (n=28)	Без СД 2 типа (n=31)
Streptococcus pneumoniae	5	10
Klebsiella pneumoniae	7	3
Staphylococcus aureus	2	7
Haemophilus influenzae	4	2
Pseudomonas aeruginosa	2	1
S. pneumoniae + H. influenzae	3	1
S. pneumoniae + S. aureus	-	3
S. aureus + S. pyogenes	-	2
Chlamydophila pneumoniae + P. aeruginosa	2	-
S. pneumoniae + Mycoplasma pneumoniae	1	-
S. aureus + H. influenzae	1	1
S. pneumoniae + P. aeruginosa	3	1

и почек. Аналогичные данные получены в зарубежном исследовании у 2407 больных ВП, сочетавшейся (n=516) и не сочетавшейся с СД (n=1891). У пациентов с СД была достоверно выше частота хронических легочных заболеваний (32,6% и 26,9%, соответственно, p=0,01), хронических сердечно-сосудистых заболеваний (31,2% и 21,4%, p <0,001), хронической болезни почек (12,8% и 7,7%, p<0,001), цереброваскулярной болезни (16,5% и 9,6%; p<0,001) и некоторых других заболеваний [19]. Ассоциация СД 2 типа с различными сопутствующими заболеваниями может объясняться развитием макро- и микроангиопатии [20], формированием возраст-ассоциированных заболеваний и дисфункцией иммунной системы в условиях гипергликемии [21].

Анализ клинических данных при поступлении в стационар позволил выделить ряд особенностей ВП у пациентов с СД 2 типа. В этой группе реже отмечались острое начало заболевания, кашель и повышение температуры тела. Стертая клиническая картина ВП у пациентов с СД 2 типа может затруднить установление диагноза и может быть причиной врачебных ошибок. Сходные данные были получены и в других исследованиях [19,22]. Лейкоцитоз и увеличение количества палочкоядерных нейтрофилов, характеризующие системный воспалительный ответ организма, наблюдались в обеих группах, однако у пациентов с СД 2 типа они были менее выраженными.

У отдельных пациентов с ВП без СД 2 типа была выявлена гипергликемия, которая имела стрессовый характер и связана с адаптивной реакцией организма, характеризующейся активацией симпатической нервной системы и выработкой контринсулярных гормонов с целью увеличениея энергообеспечения [23,24]. По данным Н.А. Иноятовой и соавт. [25], частота стрессовой гипергликемии у пациентов, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии с острым коронарным синдромом или инсультом, достигает 45%. При этом в случае нарастания гипергликемии более 10 ммоль/л частота неблагоприятных исходов возрастала до 58% [25]. Данные исследований свидетельствуют также о том, что гипергликемия способствует развитию и ухудшению течения инфекционных процессов [26,27].

Одним из важных показателей качества ведения пациентов с ВП является ранняя и адекватная АБТ, которая улучшает течение заболевания. В нашем исследовании эффективность эмпирической АБТ в группе пациентов с СД 2 типа была ниже, чем в группе пациентов без СД (46,3% и 74,2%, соответственно). Сходные данные об эффективности стартовой АБТ у пациентов с ВП, не страдающих СД, получены Т.В. Александровой и соавт. (70,0-77,2%) [28].

Разная эффективность эмпирической АБТ в сравниваемых группах обусловлена различиями в спектре возбудителей ВП у пациентов с СД 2 типа и без СД. В отличие от данных клинических рекомендаций, в которых указано, что ВП у пациентов с СД чаще всего вызывается *S. pneumoniae, S. aureus, K. pneumoniae* и *E. coli* (реже другими представителями Enterobacterales), в нашем исследовании у пациентов с СД 2 типа, проживающих в Чеченской Республике, чаще определялись грамотрицательные возбудители, такие как *K. pneumoniae, H. influenzae, P. aeruginosa*, или их ассоциация с грамположительными бактериями (*S. pneumoniae. S. aureus*), а также *C. pneumoniae* и *M. pneumoniae*, которые в большинстве случаев устойчивы к бета-лактамным антибиотикам, рекомендуемым в качестве эмпирической монотерапии. Эти антибиотики не обладают антисинегнойной активностью, что также снижает эффективность эмпирической терапии.

Выявленные региональные особенности этиологических факторов ВП у пациентов с СД 2 типа, а также недостаточная эффективность стартовой АБТ свидетельствует о необходимости ее модификации. В ходе дальнейших исследований необходимо изучить целесообразность назначения данной группе пациентов комбинированной антибактериальной терапии, действующей в том числе на атипичную флору и *P. aeruginosa*. Выбор антибактериальных препаратов для лечения ВП у пациентов с СД 2 типа должен осуществляется с учетом региональных особенностей спектра потенциальных возбудителей ВП и профиля антибиотикорезистентности. Препаратами выбора являются ингибиторзащищенные аминопенициллины, цефалоспорины без антисинегнойной активности (цефотаксим, цефтриаксон, цефтаролин) или эртапенем в комбинации с макролидом. Возможно также применение респираторных фторхинолонов с цефотаксимом или цефтриаксоном.

Высокая эффективность стартовой АБТ у пациентов с ВП и СД 2 типа имеет особое значение, учитывая более высокий риск как диабетических, так и недиабетических осложнений при отсутствии ответа на лечение. Полученные нами данные согласуются с результатами опубликованных ранее исследований. Так, Т.В. Александрова и соавт. показали, что у пациентов с неэффективной стартовой АБТ достоверно чаще наблюдается тяжелое течение ВП и развиваются осложнения заболевания [28]. Согласно литературным данным [29], наиболее частыми осложнениями тяжелой ВП являются дыхательная недостаточность (94,0%

пациентов), церебральная дисфункция (43,7%) и инфекционно-токсический шок (27,6%). В нашем исследовании осложненное течение ВП было зарегистрировано у 29,6% и 9,1% пациентов, страдавших и не страдавших СД 2 типа. Основными осложнениями были острая дыхательная недостаточность и острые сердечно-сосудистые заболевания (последние наблюдались только у пациентов с СД 2 типа).

ВП, как и любое другое инфекционное заболевание, создает угрозу декомпенсации углеводного обмена у пациентов с сопутствующим СД и развития диабетического кетоацидоза, гиперосмолярных состояний и гипогликемии [19]. В нашем исследовании основными диабетическими осложнениями у пациентов с ВП были гипогликемия (37,5% от всех случаев диабетических осложнений), связанная с передозировкой инсулина, и лактацидоз (31,3%), который объясняется развитием гипоксии, нарушением кровообращения и гипоперфузией вследствие дыхательной недостаточности [10]. Необходимо отметить, что при совместном назначении некоторых АБП и сахароснижающих препаратов, метаболизирующихся в печени, возможно увеличение концентрации последних с риском развития гипогликемии [30]. Кроме того, гипоксия и риск развития лактацидоза могут быть причиной отмены метформина [31].

Согласно литературным данным [16], у пациентов с ВП, сочетавшейся с СД, общая смертность была выше, чем у пациентов без СД (отношение рисков 2,47; 95% доверительный интервал 2,05-2,98). В нашем исследовании смертность больных СД 2 типа в течение 12 мес после выписки из стационара значительно превышала таковую у пациентов без СД 2 типа. В то же время госпитальная летальность в сравниваемых группах не превышала среднестатистических данных по Российской Федерации [29,32].

Заключение

Тяжелое течение ВП и высокий риск острых осложнений во время госпитализации и смерти в течение года после выписки позволяют выделить пациентов с ВП, ассоциированной с СД 2 типа, в отдельную группу высокого риска. У таких пациентов предпочтительна комбинированная стартовая АБТ с учетом региональных особенностей спектра потенциальных возбудителей ВП. Регулярный мониторинг гликемии у госпитализированных пациентов с ВП позволяет выявлять случаи как гипо-, так и гипергликемии, что может предотвратить возникновение декомпенсации и тяжелых осложнений СД.

Конфликт интересов: нет.

1. Eshwara V, Mukhopadhyay C, Rello J. Community-acquired bacterial pneumonia in adults: An update. Indian J Med Res 2020;151(4):287-302.
2. Котова Е.Г., Кобякова О.С., Стародубов В.И. и др. Заболеваемость всего населения России в 2019 году с диагнозом, установленным впервые в жизни: статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2021, 143 с.
3. Lin CJ, Chang YC, Tsou MT, et al. Factors associated with hospitalization for community-acquired pneumonia in home health care patients in Taiwan. Aging Clin Exp Res 2020;32(1):149-55.
4. Mancini D, Gibson GT. Impact of pneumonia in heart failure patients. J Am Coll Cardiol 2021;77(16):1974-6.
5. Hespanhol V, B3rbara C. Pneumonia mortality, comorbidities matter? Pulmonology 2020;26(3):123-9.
6. Piazza T, Moreira DP, Rocha HAD, et al. Comorbidities and in-hospital death of viral pneumonia adults admitted to SUS (2002-2015). Rev Saude Publica 2021;55:43.
7. Cheng S, Hou G, Liu Z, et al. Risk prediction of in-hospital mortality among patients with type 2 diabetes mellitus and concomitant community-acquired pneumonia. Ann Palliat Med 2020;9(5):3313-25.
8. López-de-Andrés A, Perez-Farinos N, de Miguel-Díez J, et al. Type 2 diabetes and postoperative pneumonia: An observational, population-based study using the Spanish Hospital Discharge Database, 2001-2015. PLoS One 2019;14(2): e0211230.
9. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета на 01.01.2021. Сахарный диабет 2021:24(3):204-21 [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK at al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. Diabetes mellitus 2021;24(3):204-21 (In Russ.)].
10. Huang D, He D, Gong L, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with mortality in patients with severe community-acquired pneumonia and type 2 diabetes mellitus. Crit Care 2021;25(1):419.
11. Liu K, Lee GC. Healthcare utilisation and cost expenditures for pneumonia in individuals with diabetes mellitus in the USA. Epidemiol Infect 2019;147:e212.
12. Внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации. Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. Российское респираторное общество. Министерство здравоохранения Российской Федерации. М., 2019. 97 с.
13. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск. М.; 2021.
14. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. Сахарный диабет 2018:21(3):144-59 [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of carbohydrate metabolism and the structure of hypoglycemic therapy according to the Federal Register of Diabetes Mellitus, status 2017. Diabetes mellitus 2018:21(3):144-59 (In Russ.)].
15. Бикташев Т.Р. Влияние коморбидных нарушений углеводного обмена на течение внебольничной пневмонии. Медицинский вестник Башкортостана 2021;16(1):119-23 [Biktashev TR. Influence of comorbid disorders of carbohydrate metabolism on the course of community-acquired pneumonia. Medical Bulletin of Bashkortostan 2021;16(1):119-23 (In Russ.)].
16. Lepper PM, Ott S, Nüesch E, et al. German Community Acquired Pneumonia Competence Network. Serum glucose levels for predicting death in patients admitted to hospital for community acquired pneumonia: prospective cohort study. BMJ 2012;344:e3397.
17. Chavez-Reyes J, Escarcega-Gonzalez CE, Chavira-Suárez E, et al. Susceptibility for some infectious diseases in patients with diabetes: the key role of glycemia. Front Public Health 2021;9:559595.
18. Lim WS, Baudouin SV, George RC, et al. Pneumonia Guidelines Committee of the BTS Standards of Care Committee. British Thoracic Society guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults: update 2009. Thorax 2009;64(Suppl 3):iii1-55.
19. Di Yacovo S, Garcia-Vidal C, Viasus D, et al. Clinical features, etiology, and outcomes of community-acquired pneumonia in patients with diabetes mellitus. Medicine (Baltimore) 2013;92(1):42-50.
20. Гороховская Г.Н., Юн В.Л., Мартынов А.И. и др. Взаимосвязь сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистой патологии: значение контроля гликемии на пути решения проблемы. Медицинский совет 2020;4:22-8 [Gorokhovskaya GN, Yun VL, Martynov AI. Interrelationship between type 2 diabetes mellitus and cardiovascular pathology: the importance of glycemic control in solving the problem. Meditsinskij sovet 2020;4:22-8 (In Russ.)].
21. Ljubić S, Balachandran A, PavliЊ-Renar I, Metelko Ž. Pulmonary infections in diabetes mellitus. Diabetologia Croatica 2005;33(4):115-24.
22. Фархутдинова Л.М. Новые возможности иммунологии в прогнозе течения сахарного диабета. Вестник Академии наук Республики Башкортостан. 2016;3(83):24-32. [Farkhutdinova LM. New possibilities of immunology in the prognosis of the course of diabetes mellitus. Bulletin of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan 2016;3(83):24-32 (In Russ.)].
23. Preiser JC, Ichai C, Orban JC, Groeneveld AB. Metabolic response to the stress of critical illness. Br J Anaesth 2014113(6):945-54.
24. Vedantam D, Poman DS, Motwani L, et al. Stress-induced hyperglycemia: consequences and management. Cureus 2022;14(7):e26714.
25. Иноятова Н.А., Исаков А.Д., Нажмудинов Д.С. Стрессовая гипергликемия и новые пути et коррекции. Известия Академии наук Республики Таджикистан. Отделение биологических и медицинских наук 2020;2(209): 82-8. E [Inoyatova NA, Isakov AD, Nazhmudinov DS. Stress hyperglycemia and new ways of its correction. Proceedings of the Academy of Sciences of the Republic of Tajikistan. Department of Biological and Medical Sciences 2020; 2(209):82-8 (In Russ.)].
26. Шестакова М.В., Никонова Т.В., Барышева В.О. и др. Вакцинация больных сахарным диабетом. Сахарный диабет 2022;25(1):50-60 [Shestakova MV, Nikonova TV, Barysheva VO, et al. Vaccination of patients with diabetes mellitus. Diabetes 2022;25(1):50-60 (In Russ.)].
27. Шнейдер В.Э. Соколова В.В., Медведев С.Д. и др. Влияние гипергликемии на развитие инфекционных послеоперационных осложнений у кардиохирургических пациентов. Медицинская наука и образование Урала. 2018;19(3):46-9 [Shneider VE, Sokolova VV, Medvedev SD. Influence of hyper-

glycemia on the development of infectious postoperative complications in cardiosurgical patients. Medical science and education of the Urals 2018;19(3):46-9 (In Russ.)].
28. Александрова Т.В., Муслимова О.В., Журавлева М.В. и др. Оценка эффективности и безопасности стартовой эмпирической антибиотикотерапии при внебольничной пневмонии у лиц среднего возраста. Безопасность и риск фармакотерапии 2022;10(2):118-27 [Aleksandrova TV, Muslimova OV, Zhuravleva MV. Evaluation of the efficacy and safety of starting empiric antibiotic therapy for community-acquired pneumonia in middle-aged people. Safety and risk of pharmacotherapy 2022;10(2):118-27 (In Russ.)].
29. Харьков Е.И., Козлов Е.В., Бочкарева В.О. и др. Анализ летальности от внебольничной пневмонии в КГБУЗ КМК БСМП им. Н.С. Карповича за 2012-2016 годы. Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке 2018;20(4):76-8 [Kharkov EI, Kozlov EV, Bochkareva VO, et al. Analysis of mortality from community-acquired pneumonia in the KGBUZ KMK BSMP im. N.S. Karpovich for 2012-2016. Journal of scientific articles Health and education in the XXI century 2018;20(4):76-8 (In Russ.)].
30. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С. Страчунского, С.Н. Козлова, Ю.Б. Белоусова. Смоленск: МАКМАХ, 2007, 427 с.
31. Смирнова О.М. Место метформина в современном лечении и профилактике сахарного диабета 2 типа. Сахарный диабет 2010;3:83–90 [Smirnova OM. The place of metformin in the modern treatment and prevention of type 2 diabetes mellitus. Diabetes 2010;3:83–90 (In Russ.)].
32. Надеев А.П., Козяев М.А., Абышев А.А. и др. Внебольничная пневмония: эпидемиология, этиология и клинико-морфологические параллели. Journal of Siberian Medical Sciences. 2019;4:20-9 [Nadeev AP, Kozyaev MA, Abyshev AA. Community-acquired pneumonia: epidemiology, etiology and clinical and morphological parallels. Journal of Siberian Medical Sciences 2019;4:20-9 (In Russ.)].

Impact of type 2 diabetes on the course and outcomes of community-acquired pneumonia in hospitalized patients

R.E. Baisultanova[1], E.M. Osmanov[2], S.M. Akayeva[3], M.A. Karnaushkina[1]

[1]Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, [2]Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, [3]Consultative and Diagnostic Center №2 of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow

Aim. To evaluate the clinical features, course and outcomes of community-acquired pneumonia (CAP) in hospitalized patients with type 2 diabetes.

Material and methods. We studied 120 hospitalized patients with CAP (52.5% female, average age 61.6±11.8 years). Fifty four of them had established type 2 diabetes.

Results. Diabetic patients were characterized by older age (p=0.002), more common severe CAP and various comorbidities (arterial hypertension, coronary artery disease, heart failure, chronic kidney disease, a history of myocardial infarction and stroke), less common acute onset of the disease, and lower blood leukocytes, neutrophils and lymphocytes counts. Empiric antibiotic therapy for CAP was less effective in patients with type 2 diabetes (46.3% vs. 74.2%, p=0.002). Gram-negative bacteria predominated in diabetic patients both with monoinfection (p=0.01) and mixed infection (p=0.011), whereas gram-positive bacteria were more common in non-diabetic patients. Acute non-diabetic complications developed more frequently in patiehts with type 2 diabetes (29.6% vs 9.1%, p=0.004). Acute diabetic complications developed in 29.6% of cases. Hospital mortality was similar in diabetic and non-diabetic patients with CAP (3.7% vs. 3.0%). However, at 12-month follow-up all-cause mortality was higher in patients with type 2 diabetes (18.5% vs. 3.0%, p=0.006) .

Conclusions. Diabetic patients with CAP constitute high-risk group, given frequent comorbidities and a higher risk of severe CAP, acute complications and mortality within one year after treatment.

Key words. *Community-acquired pneumonia, type 2 diabetes, decompensation of carbohydrate metabolism, infections.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: M.A. Karnaushkina. Vavilova 61, Moscow, 117292, Russia. kar3745@yandex.ru.

To cite: Baisultanova RE, Osmanov EM, Akayeva SM, Karnaushkina MA. Impact of type 2 diabetes on the course and outcomes of community-acquired pneumonia in hospitalized patients. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2023;32(1):30-35 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2023-1-30-35.

Болезнь Фабри как причина гипертрофической кардиомиопатии

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

[1]Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, [2]МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва

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

Для цитирования: Моисеев С.В., Тао Е.А., Моисеев А.С. и др. Болезнь Фабри как причина гипертрофической кардиомиопатии. Клин фармакол и тер 2023; 32(1):36-41 [Moiseev S, Tao E, Moiseev A, et al. Fabry disease as a cause of hypertrophic cardiomyopathy. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2023;32(1):36-41 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2023-1-36-41.

Цель. Изучение частоты "кардиального" фенотипа болезни Фабри (БФ), имитировавшего гипертрофическую кардиомиопатию (ГКМП), у взрослых пациентов.

Материал и методы. В исследование включали пациентов (18 лет и старше) с БФ, подтвержденной при молекулярно-генетическом исследовании. Из исследованной выборки отбирали пациентов с кардиальным фенотипом БФ, у которых кардиологом был первоначально установлен диагноз ГКМП или гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) неясного происхождения. У этих пациентов оценивали частоту типичных (ранних) проявлений БФ, поражения других органов (почек и центральной нервной системы), клинические проявления поражения сердца и особенности гипертрофии ЛЖ. Для оценки гипертрофии и фиброза ЛЖ проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца с контрастированием гадолиний-содержащим препаратом.

Результаты. ГКМП (гипертрофия ЛЖ неясного происхождения) была диагностирована у 16 (8,6%) из 187 взрослых пациентов с БФ, в том числе у 5 (4,3%) из 115 мужчин и 11 (15,3%) из 72 женщин. Причиной обращения к кардиологу были кардиалгии, одышка, аритмии, прежде всего фибрилляция предсердий, и/или признаки гипертрофии левого желудочка на ЭКГ. У 2 пациентов с выраженной гипертрофией миокарда и признаками обструкции выносящего тракта ЛЖ была проведена миоэктомия. У пациентов с "кардиальным" фенотипом БФ медиана индекса массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) составила 127,0 г/м^2. У мужчин она была достоверно выше, чем у женщин (179,0 и 115,5 г/м^2, соответственно). У 10 (62,5%) больных выявлено асимметричное утолщение межжелудочковой перегородки. Фракция выброса ЛЖ была снижена до <50% только у 2 (12,5%) пациентов. Очаги фиброза миокарда в виде позднего накопления гадолиния определялись у 6 (50,0%) из 12 пациентов. У 8 (50,0%) пациентов с детского или подросткового возраста отмечались типичные проявления БФ, такие как нейропатическая боль, ангиокератомы и/или сниженное потоотделение, а у 15 (93,8%) имелись признаки поражения почек (альбуминурия и/или снижение скорости клубочковой фильтрации) и/или головного мозга (очаговые изменения на МРТ, инсульт в анамнезе).

Заключение. Заподозрить БФ у пациентов с гипертрофией ЛЖ неясного происхождения позволяют типичные ранние проявления, такие как нейропатическая боль, ангиокератомы и сниженное потоотделение, однако они могут отсутствовать, поэтому это заболевание необходимо исключать у всех взрослых (особенно старшего возраста) пациентов с ГКМП путем молекулярно-генетического исследования и определения содержания глоботриаозилсфингозина (Lyso-GL3) в высушенных пятнах крови.

Ключевые слова. *Гипертрофическая кардиомиопатия, гипертрофия левого желудочка неясного происхождения, скрининг, болезнь Фабри.*

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – это наследственное заболевание, которое передается по аутосомно-доминантному типу. В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов 2014 г. и Американской коллегии кардиологов/Американской ассоциации сердца 2020 г., ГКМП может быть диагностирована при наличии гипертрофии миокарда ⩾15 мм по крайней мере в одном сегменте левого желудочка (ЛЖ), которую нельзя объяснить другими причинами, а у родственников пациента с установленным диагнозом – при наличии гипертрофии миокарда ⩾13 мм [1,2]. По данным популяционного исследования, в США частота диагностированной ГКМП составила около 1 на 3000 взрослого населения, хотя истинная распространенность этого заболевания значительно выше, учитывая возможность его бессимптомного течения [3]. Причиной ГКМП являются мутации генов, кодирующих саркомерные белки. Среди них чаще

всего (в 70% случаев) встречаются мутации генов тяжелой цепи бета-миозина (MYH7) и миозин-связывающего белка С3 (MYBPC3), значительно реже – мутации других генов (TNNI3, TNNT2, TPM1, MYL2, MYL3, ACTC1) [2]. Однако патогенные или вероятно патогенные мутации генов саркомерных белков определяются только примерно у 30% и 60% пациентов со спорадической и семейной формами заболевания, соответственно, и, следовательно, отсутствуют у значительной части пациентов с гипертрофией ЛЖ неясного происхождения [2]. Результаты многоцентрового регистра свидетельствуют о том, что наличие патогенных мутаций, а также установление диагноза в более молодом возрасте сопровождаются увеличением риска неблагоприятных исходов ГКМП, таких как смерть, сердечная недостаточность, желудочковые аритмии, фибрилляция предсердий [4].

У пациентов с гипертрофией ЛЖ в первую очередь необходимо исключать распространенные причины перегрузки сердца давлением или объемом, такие как артериальную гипертонию, аортальные и другие пороки сердца и интенсивные физические нагрузки (“сердце спортсмена”). Хотя ГКМП является основной причиной гипертрофии ЛЖ неясного происхождения, у 5-10% больных последняя обусловлена другими наследственными заболеваниями, включая РАСопатии (мутации нескольких генов, кодирующих компоненты и регуляторы сигнальной системы RAS/MAPK), митохондриальные миопатии, лизосомные болезни накопления (болезни Фабри, Помпе, Данона), нейромышечные заболевания (атаксия Фридрейха) [5]. Имитировать гипертрофию ЛЖ может также утолщение стенки сердца при AL-амилоидозе и наследственном и ненаследственном ATTR-амилоидозе [6]. Своевременная диагностика перечисленных заболеваний имеет важное практическое значение, учитывая возможность эффективного патогенетического лечения некоторых из них (ферментозаместительная терапия при болезнях Фабри [БФ] и Помпе, комбинированная химиотерапия при AL-амилоидозе, тафамидис при ATTR-амилоидозе).

Гипертрофия ЛЖ развивается у большинства взрослых пациентов с БФ – редкой лизосомной болезнью накопления, связанной с мутациями гена GLA на Х-хромосоме и характеризующейся поражением различных органов и тканей, в том числе почек, центральной и периферической нервной системы, кожи, органа зрения и др. Целью исследования было изучение частоты “кардиального” фенотипа заболевания, имитировавшего ГКМП, у взрослых пациентов с БФ.

Материал и методы

В исследование включали пациентов (18 лет и старше) с БФ, обследованных в клинике им. Е.М. Тареева. Диагноз БФ устанавливали на основании наличия патогенной мутации гена GLA в сочетании со снижением активности альфа-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) [7]. У родственников пробанда БФ диагностировали на основании наличия той же патогененной мутации гена GLA.

Молекулярно-генетическое исследование и определение содержания α-галактозидазы А и Lyso-GL3 проводили в лабораториях Centogene AG (Росток, Германия), ARCHIMED Life Science GmbH (Вена, Австрия), Медико-генетического научного центра имени академика Н.П. Бочкова и/или Национального медицинского исследовательского Центра Здоровья Детей. Активность α-галактозидазы А и уровень Lyso-GL3 в высушенных каплях крови измеряли методом тандемной масс-спектрометрии. Нормальным считали содержание Lyso-GL3 менее 2,0 нг/мл.

Из исследованной выборки отбирали пациентов с кардиальным фенотипом БФ, у которых кардиологом был первоначально установлен диагноз ГКМП или гипертрофии ЛЖ неясного происхождения. У этих пациентов оценивали частоту типичных (ранних) проявлений БФ, поражения других органов (почек и центральной нервной системы), клинические проявления поражения сердца и особенности гипертрофии ЛЖ (выраженность, симметричность, наличие очагов фиброза миокарда, снижение сократительной функции левого желудочка). Для оценки гипертрофии и фиброза ЛЖ проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца на магнитно-резонансных томографах Магнетом Аванто (Siemens Healthcare, Germany) и Оптима 450 (GE Healthcare, USA). Для выявления отсроченного контрастирования миокарда использовали контрастный гадолиний-содержащий препарат, который вводили внутривенно в дозе 0,15 ммоль/кг. Индексированные значения конечных систолического и диастолического объемов левого желудочка (ЛЖ), а также массу миокарда (ММ) ЛЖ определяли полуавтоматически с помощью программного обеспечения CMR 42 путем обработки срезов по короткой оси ЛЖ.

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

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 U-критерия Манна-Уитни, а качественные показатели – с помощью точного критерия Фишера. Различия считали достоверными при величине $p<0,05$. Все результаты приведены с двусторонним уровнем значимости.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов. ГКМП (гипертрофия ЛЖ неясного происхождения) была диагностирована у 16 (8,6%) из 187 взрослых пациентов с БФ, в том числе у 5 (4,3%) из 115 мужчин и 11 (15,3%) из 72 женщин. Медиана возраста установки диагноза ГКМП составила 54,0 (48,0;62,0) года, а медиана срока до установки диагноза БФ после диагноза ГКМП – 23 (12,0;56,0) месяца (табл. 1). У всех пациентов имелись

ТАБЛИЦА 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов с БФ, у которых диагностировали ГКМП или гипертрофию ЛЖ неясного происхождения

Показатели	Все (n=16)	Мужчины (n=5)	Женщины (n=11)	p
Возраст на момент обследования, лет	60,5 (51,5;67,0)	48,0 (47,0;54,0)	64,0 (54,0;68,0)	0,05
Возраст на момент установки диагноза ГКМП, лет	54,0 (48,0;62,0)	46,0 (44,0;56,5)	60,0 (49,0;62,0)	0,12
Мутации гена GLA, n (%)	16 (100)	5 (100)	11 (100)	-
Снижение активности α-галактозидазы А, n (%)	8/13 (61,5)	4/4 (100,0)	4/9 (44,4)	0,09
Lyso-GL3, нг/л	11,8 (6,6; 26,8)	97,3 (49,2;109,9)	10,9 (4,6;15,0)	0,08
Ранние симптомы БФ, n (%)				
Любые	12 (75,0)	3 (60,0)	9 (81,8)	0,37
Нейропатическая боль	8 (50,0)	2 (40,0)	6 (54,5)	0,50
Ангиокератомы	4 (25,0)	2 (40,0)	2 (18,2)	0,37
Вихревидная кератопатия	11 (68,8)	2 (40,0)	9 (81,8)	0,14
Снижение потоотделения	9 (56,3)	3 (60,0)	6 (54,5)	0,63
Симптомы поражения сердца, n (%)				
Кардиалгии	9 (56,3)	4 (80,0)	5 (45,5)	0,23
Одышка	9 (56,3)	2 (40,0)	7 (63,6)	0,37
Фибрилляция предсердий	5 (31,3)	1 (20,0)	4 (36,4)	0,48
Перебои в работе сердца	9 (56,3)	3 (60,0)	6 (54,5)	0,63
Инвазивные вмешательства, n (%)				
Электрокардиостимулятор	6 (37,5)	2 (40,0)	4 (36,4)	0,65
Радиочастотная катетерная абляция	4 (25,0)	1 (20,0)	3 (27,3)	0,63
Кардиовертер-дефибриллятор	1 (6,3)	0	1 (9,1)	0,69
Миоэктомия	2 (12,5)	2 (40,0)	0	0,08

патогенные мутации гена GLA. Активность α-галактозидазы А в высушенных пятнах крови была снижена у всех обследованных мужчин и 40% женщин, в то время как содержание Lyso-GL3 было повышено во всех случаях. 10 (62,5%) из 16 пациентов были пробандами, в то время как у остальных 6 (37,5%) пациентов БФ была диагностирована в результате семейного скрининга.

Причиной обращения к кардиологу были симптомы поражения сердца, в том числе кардиалгии, одышка, перебои в работе сердца и/или признаки гипертрофии левого желудочка на ЭКГ. У 5 пациентов, преимущественно женщин, наблюдалась фибрилляция предсердий, в связи с чем 3 из них проводилась радиочастотная катетерная абляция. У одной пациентки на фоне постоянной формы фибрилляции предсердий отмечалась хроническая сердечная недостаточность. Молекулярно-генетическое исследование для подтверждения наличия мутаций генов, кодирующих саркомерные белки, не проводилось. У 8 пациентов была выполнена коронарография, при которой признаков клинически значимого стеноза коронарных артерий выявлено не было. У 2 пациентов с выраженной гипертрофией миокарда и признаками обструкции выносящего тракта ЛЖ была проведена миоэктомия.

Характеристика гипертрофии ЛЖ. Медиана индекса ММЛЖ составила 127,0 г/м^2. У мужчин она была достоверно выше, чем у женщин (179,0 и 115,5 г/м^2, соответственно). У 12 пациентов (3 мужчин и 9 женщин) толщина миокарда по крайней мере в одном сегменте ЛЖ составляла ⩾15 мм, а у остальных − 13-14 мм. У 10 больных (4 мужчин и 6 женщин) выявлено асимметричное утолщение межжелудочковой перегородки (отношение толщины межжелудочковой перегородки и стенки ЛЖ >1,3). Фракция выброса ЛЖ была снижена до <50% только у 2 (12,5%) пациентов. Очаги фиброза миокарда в виде позднего накопления гадолиния определялись у 6 из 12 (50,0%) пациентов, в том числе у 2 мужчин и 4 женщин.

Другие проявления БФ. У 12 (75,0%) больных, в том числе у 3 мужчин и 9 женщин, отмечались типичные проявления БФ, такие как нейропатическая боль, ангиокератомы, сниженное потоотделение и вихревидная кератопатия. Среди них чаще всего встречалась бессимптомная вихревидная кератопатия, которая была

ТАБЛИЦА 2. Результаты МРТ сердца/эхокардиографии

Показатели	Все (n=16)	Мужчины (n=5)	Женщины (n=11)	p
Толщина стенки и/или межжелудочковой перегородки ⩾15 мм, n (%)	12 (75,0)	3 (60,0)	9 (81,8)	0,37
Толщина стенки ЛЖ, мм	11,0 (9,0;13,5)	10,0 (9,0;12,0)	12,0 (9,0;16,0)	0,77
Толщина межжелудочковой перегородки, мм	17,5 (15,0;20,0)	16,0 (14,0;20,0)	18,0 (16,0;20,0)	0,87
Отношение толщины межжелудочковой перегородки/задней стенки ЛЖ >1,3, n (%)	10 (62,5)	4 (80,0)	6 (54,5)	0,35
Индекс ММЛЖ, г/м^2	127,0 (106,0;152,0)	179,0 (137,0;222,0)	115,5 (96,0;141,0)	0,04
Очаги фиброза в миокарде	6/12 (50,0)	2/3 (66,7)	4/9 (44,4)	0,24
Фракция выброса ЛЖ, %	63,0 (59,0;73,0)	58,0 (47,5;61,0)	68,0 (60,0;82,0)	0,05
Фракция выброса ЛЖ <50%, n (%)	2 (12,6)	1 (20,0)	1 (9,1%)	0,54
Конечный диастолический размер ЛЖ, мм	52,0 (47,5;54,5)	54,0 (52,0;56,0)	49,0 (46,0;53,5)	0,10
Конечный систолический размер ЛЖ, мм	29,5 (27,0;34,0)	35,0 (34,0;40,5)	27,5 (25,5; 29,5)	0,01
Размер левого предсердия, мм	46,6 (41,5;50,5)	41,0 (40,0;43,0)	48,0 (46,0;54,0)	0,02

впервые выявлена при обследовании в клинике им. Е.М. Тареева, т.е. уже после того, как всем пациентам был установлен диагноз БФ. Тем не менее, у 8 (50,0%) больных, в том числе у 3 мужчин и 5 женщин, с детского или подросткового возраста отмечались ранние симптомы БФ, в том числе нейропатическая боль, ангиокератомы и/или сниженное потоотделение.

При обследовании в клинике у 14 (87,5%) больных были выявлены признаки поражения почек (альбуминурия и/или снижение СКФ), у 12 из 14 (85,7%) – очаговые изменения на МРТ головного мозга, а 4 (25,0%) пациентов перенесли инсульт.

Обсуждение

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что примерно у 9% взрослых пациентов с БФ наблюдается кардиальный фенотип заболевания, имитирующий ГКМП. Основными причинами обращения к кардиологу были одышка, боли в сердце и/или нарушения ритма сердца, прежде всего фибрилляция предсердий. У половины обследованных нами пациентов, у которых кардиологи диагностировали ГКМП или гипертрофию ЛЖ неясного происхождения, с детского или подросткового возраста отмечались типичные симптомы БФ, в том числе нейропатическая боль (эпизоды жгучей боли в кистях и стопах, возникающей при лихорадке, физической нагрузке, стрессе и быстрых изменениях температуры окружающей среды), ангиокератомы (поверхностные ангиомы на передней брюшной стенке, особенно внутри или вокруг пупка, в паховой области, на ягодицах, верхних конечностях, губах), снижение или отсутствие потоотделения. Эти симптомы считают “красными флажками”, позволяющими заподозрить БФ, однако кардиологи не придавали им значения. На возможное наличие этого заболевания могут указывать и другие экстракардиальные проявления, в том числе поражение почек (протеинурия и/или снижение СКФ) и головного мозга (инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, мелкоочаговые изменения в белом веществе при МРТ), вихревидная кератопатия, лимфедема, тугоухость [9]. Следует учитывать, что хотя вихревидная кератопатия рассматривается как один из ключевых критериев диагностики БФ, она не сопровождается снижением остроты зрения обычно определяется только при целенаправленном офтальмологическом исследовании.

У 25% больных классические симптомы БФ, включая вихревидную кератопатию, отсутствовали. Учитывая возможность “изолированного” поражения сердца, БФ следует исключать у всех пациентов с гипертрофией ЛЖ неясного происхождения. По данным мета-анализа нескольких скрининговых исследований более чем у 5400 пациентов с необъяснимой гипертрофией миокарда, частота патогенных мутаций гена GLA среди мужчин и женщин составила 0,93% и 0,90%, соответственно, т.е. БФ диагностировали примерно у каждого сотого пациента с диагнозом ГКМП [10]. Необходимо учитывать, что сегодня известно более 1000 мутаций гена GLA, а часть из них являются непатогенными или вариантами неизвестного значения. Помимо молекулярно-генетического исследования, для диагностики БФ определяют активность α-галактозидазы А – лизосомного фермента, который кодируется геном GLA. Содержание фермента в высушенных каплях крови резко снижено или не определяется у мужчин с классическим вариантом БФ, но остается нормальным у двух третей женщин с этим заболеванием. Более информативным биомаркером считают содержание глоботриазилсфингозина (Lyso-GL3), которое повышается как у мужчин, так и женщин с БФ (у последних – в меньшей степени). Если у пациента с гипертрофией ЛЖ диагностирована БФ, необходимо проводить семейный генетический скрининг, т.е. обследовать всех его родственников с учетом Х-сцепленного типа наследования [11]. Семейный скрининг, как правило, позволяет выявить еще несколько случаев заболевания, в том числе протекающего бессимптомно, у членов семьи пробанда. В российской популяции БФ была диагностирована у 165 из 331 родственника 83 пробандов, т.е. в среднем у 2 членов семьи индексного пациента [12].

При обсуждении возможных причин гипертрофии ЛЖ неясного происхождения необходимо учитывать возраст пациента на момент начала заболевания. ГКМП обычно развивается в молодом возрасте, хотя сегодня ее все чаще диагностируют у пожилых людей [13]. Например, в европейском многоцентровом исследовании средний возраст 4893 пациентов с ГКМП (64% мужчин), которых направляли в специализированные центры, составил 49,2±16,4 года [14]. В то же время некоторые другие наследственные заболевания, сопровождающиеся гипертрофией ЛЖ, в том числе РАСопатии, митохондриальные миопатии, болезнь Данона, атаксия Фридрейха, как правило, проявляются в детском или подростковом возрасте [15]. При БФ накопление гликосфинголипидов в тканях различных органов происходит постепенно, а частота и тяжесть гипертрофии ЛЖ увеличиваются с возрастом. Гипертрофия миокарда отсутствует у детей и подростков с БФ, но определяется примерно у половины пациентов старшего возраста [16]. У многих из них отмечается небольшое утолщение стенки ЛЖ, которое не сопровождается какими-либо симптомами, однако гипертрофия миокарда постепенно прогрессирует (у мужчин значительно быстрее, чем у женщин, так как мутантный ген, расположенный на Х-хромосоме, находится в гемизиготном состоянии). В настоящем исследовании медиана возраста пациентов с выраженной гипертрофией ЛЖ, которым диагностировали ГКМП, составила 46 лет у мужчин и 60 лет у женщин. Обращало на себя внимание и преобладание женщин среди таких пациентов (68,8%). Приведенные данные свидетельствуют о том, что вероятность выявления БФ среди больных с гипертрофией ЛЖ неясного происхождения выше, если скрининг проводится среди пациентов старшего возраста. Это подтверждают результаты зарубежных исследований [17]. C. Chimenti и соавт.

выявили БФ, подтвержденную при биопсии миокарда и молекулярно-генетическом исследовании, у 12% из 34 женщин, у которых ГКМП была диагностирована в возрасте 50±13,6 лет [18]. Этот показатель значительно превышает частоту выявления БФ (около 1%) в более крупных исследованиях, в которые включали мужчин и женщин различного возраста.

Более чем у половины пациентов с БФ и выраженной гипертрофией миокарда наблюдалось асимметричное утолщение межжелудочковой перегородки. Соответственно, это заболевание необходимо исключать при наличии как симметричной, так и асимметричной гипертрофии ЛЖ неясного происхождения. Характерный признак ГКМП – наличие обструкции выносящего тракта ЛЖ, которая наблюдается примерно у 70% пациентов и сопровождается наличием градиента давления в покое или при физической нагрузке [19]. Причиной обструкции могут быть значительное утолщение базальной части межжелудочковой перегородки и/или изменения митрального клапана, в частности смещение его передней створки в сторону перегородки в систолу. Наши данные подтверждают, что обструкцию выносящего тракта ЛЖ не следует считать патогномоничным признаком ГКМП. Наличие высокого градиента давления в области выносящего тракта ЛЖ отмечалось у 2 из 16 пациентов, причем обоим больным была выполнена миоэктомия (удаление выбухающей части межжелудочковой перегородки). У половины больных с БФ, сопровождавшейся выраженной гипертрофией ЛЖ, при МРТ были выявлены очаги фиброза в миокарде. Они нередко определяются при этом заболевании, но не имеют существенного значения для дифференциальной диагностики, так как очаги фиброза могут быть выявлены и при других заболеваниях, приводящих к развитию гипертрофии миокарда, в том числе ГКМП.

У взрослых пациентов, чаще старшего возраста, причиной утолщения миокарда может быть не только гипертрофия, но и инфильтрация амилоидом. Тяжелое поражение сердца характерно для AL-амилоидоза и наследственного и ненаследственного ATTR-амилоидоза (транстиретинового), но не встречается при AA-амилоидозе (вторичном) [6]. Заподозрить амилоидоз сердца обычно позволяют быстрое развитие тяжелой сердечной недостаточности, которая плохо поддается симптоматической терапии, эхокардиографические признаки рестриктивного поражения сердца (увеличение левого предсердия при отсутствии дилатации левого желудочка и снижения фракции выброса), симметричное утолщение межжелудочковой перегородки и стенки левого желудочка без обструкции выносящего тракта, снижение вольтажа зубцов комплекса QRS на ЭКГ (или несоответствие амплитуды зубцов степени “гипертрофии” ЛЖ) [5]. При системном амилоидозе нередко наблюдается поражение не только сердца, но и других органов, в частности почек и периферической нервной системы. Для подтверждения амилоидоза необходимо проводить биопсию миокарда или других тканей (подкожной жировой клетчатки, слизистой оболочки прямой кишки, почки). Причиной амилоидоза сердца чаще всего является AL-амилоидоз, развивающийся в результате моноклональной секреции легких цепей иммуноглобулинов, которые определяют с помощью метода Freelite.

В соответствии с российскими рекомендациями по диагностике и лечению БФ, одобренными Минздравом России, поражение сердца как у мужчин, так и женщин является показанием для назначения ферментозаместительной терапии (ФЗТ) рекомбинантными препаратами α-галактозидазы А – агалсидазой альфа или агалсидазой бета, эффективность и безопасность которых установлены как в рандомизированных контролируемых, так и наблюдательных исследованиях [20,21]. В рандомизированном контролируемом исследовании лечение агалсидазой бета (Фабразим) в дозе 1 мг/кг каждые две недели вызывало уменьшение депозитов глоботриаозилцерамида в эндотелии сосудов миокарда [22], а в наблюдательных исследованиях длительностью до 10 лет лечение тем же препаратом приводило к уменьшению или стабилизации индекса ММЛЖ [23]. В нашем исследовании у 29 пациентов с БФ, получавших оригинальные препараты α-галактозидазы А в течение длительного времени (медиана 5 лет), было отмечено достоверное уменьшение индекса ММЛЖ, причем у пациентов с гипертрофией миокарда медиана этого показателя снизилась со 140 до 106 г/м^2. Длительная ФЗТ оказывала благоприятное влияние и на другие проявления БФ, в том числе вызывала уменьшение нейропатической боли, улучшение потоотделения, стабилизацию функции почек [24].

Наше исследование имеет некоторые ограничения. У 4 пациентов не удалось провести МРТ сердца в связи с наличием электрокардиостимулятора, поэтому в этих случаях для оценки гипертрофии ЛЖ использовали данные эхокардиографии. У 4 пациентов максимальная толщина стенки ЛЖ и/или межжелудочковой перегородки составляла 13-14 мм, т.е. не соответствовала современным критериям диагностики ГКМП. Тем не менее, все они обращались к кардиологам, а генез гипертрофии миокарда, выявленной при эхокардиографии, был неясным.

Заключение

Примерно у 9% взрослых пациентов с БФ наблюдалась выраженная симметричная или асимметричная гипертрофия ЛЖ (иногда сопровождающаяся обструкцией выносящего тракта), которая была первоначально расценена кардиологами как ГКМП. Основными клиническими проявлениями поражения сердца были кардиалгии, одышка, изменения на ЭКГ и нарушения ритма сердца, прежде всего фибрилляция предсердий, развивавшиеся в старшем возрасте (медиана 54 года). У большинства пациентов отмечались другие проявления БФ, в том числе типичные (нейропатическая боль, ангиокератомы, сниженное потоотделение), однако врачи не обращали на них внимание. Полученные дан-

ные подтверждают необходимость исключения БФ у всех взрослых пациентов с ГКМП (гипертрофией ЛЖ неясного происхождения) путем молекулярно-генетического исследования и определения содержания Lyso-GL3 в высушенных каплях крови.

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. The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. Europ Heart J 2014;35:2733–79.
2. Ommen SR, Mital S, Burke MA, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation 2020;142(25):e558-631.
3. Maron MS, Hellawell JL, Lucove JC, et al. Occurrence of clinically diagnosed hypertrophic cardiomyopathy in the United States. Am J Cardiol 2016;117(10): 1651-4.
4. Ho CY, Day SM, Ashley EA, et al. Genotype and lifetime burden of disease in hypertrophic cardiomyopathy: insights from the Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (SHaRE). Circulation 2018;138:1387–98.
5. Моисеев С.В., Привалова Е.В., Рамеев В.В. и др. Гипертрофия левого желудочка неясной этиологии. Клин фармакол тер 2019;28(2):77-83.Moiseev SV, Privalova EV, Rameev VV, et al. Unexplained left ventricular hypertrophy. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2019;28(2):77-83 (In Russ.)]..
6. Лысенко (Козловская) Л.В., Рамеев В.В., Моисеев С.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза. Клин фармакол тер 2020;29(1):13-24 [Lysenko (Kozlovskaya) LV, Rameev VV, Moiseev S, et al. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of systemic amyloidosis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Therapy 2020;29(1):13-24 (In Russ.)].
7. 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.
8. 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.
9. Pieroni M. Поражение сердца при болезни Фабри: новые механизмы развития и подходы к лечению. Клин фармакол тер 2021;30(2):6-16 [Pieroni M. Cardiomyopathy in Fabry disease: insights in the pathogenesis and new treatment options. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021; 30(2):6-16 (In Russ.)].
10. Doheny D, Srinivasan R, Pagant S, et al. Fabry disease: prevalence of affected males and heterozygotes with pathogenic GLA mutations identified by screening renal, cardiac and stroke clinics, 1995-2017. J Med Genet 2018;55:261-8.
11. Куцев С.И., Моисеев С.В. Семейный генетический скрининг при редких наследственных заболеваниях (на примере болезни Фабри). Клин фармакол тер 2021; 30(4):6-12 [Kutsev S, Moiseev S. Family genetic screening in rare hereditary diseases. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(4):6-12 (In Russ.)].
12. Moiseev S, Tao E, Moiseev A, et al. The benefits of family screening in rare diseases: genetic testing reveals 165 new cases of Fabry disease among at-risk family members of 83 index patients. Genes (Basel) 2022;13(9):1619.
13. Husser D, Ueberham L, Jacob J, et al. Prevalence of clinically apparent hypertrophic cardiomyopathy in Germany-An analysis of over 5 million patients. PLoS One 2018;13(5):e0196612.
14. Lorenzini M, Anastasiou Z, O'Mahony C, et al; Hypertrophic Cardiomyopathy Outcomes investigators. Mortality among referral patients with hypertrophic cardiomyopathy vs the general European population. JAMA Cardiol 2020;5(1):73-80.
15. Norrish G, Field E, Mcleod K, et al. Clinical presentation and survival of childhood hypertrophic cardiomyopathy: a retrospective study in United Kingdom. Eur Heart J 2019;40(12):986-93.
16. 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):22-9 [Moiseev A, Mershina E, Safarova A, et al. Heart involvement in Fabry disease: clinical features, cardiac MRI and speckle-tracking echocardiography. Klini cheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(3):22-29 (In Russ.)].
17. Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H, et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 2002;105(12):1407-11.
18. Chimenti C, Pieroni M, Morgante E, et al. Prevalence of Fabry disease in female patients with late-onset hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 2004;110(9): 1047-53.
19. Maron MS, Olivotto I, Zenovich AG, et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. Circulation 2006;114:2232–9.
20. 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.
21. 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;126:224-35.
22. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, et al; International Collaborative Fabry Disease Study Group. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. N Engl J Med 2001;345(1):9-16.
23. 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.
24. 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.)].

Fabry disease as a cause of hypertrophic cardiomyopathy

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

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

Aim. To evaluate the occurence of cardiac phenotype imitating hypertrophic cardiomyopathy (HCMP) in adult patients with Fabry disease.

Material and methods. We selected patients who were diagnosed with HCMP or left ventricular hypertrophy (LVH) of unknown origin among adult patients with Fabry disease and evaluated the rate of early alerting signs and symptoms and clinical and MR features of heart disease in this group.

Results. HCMP or LVH of unknown origin were diagnosed in 16 (8.6%) of 187 patients with Fabry disease, including 5 (4.3%) of 115 males and 11 (5.3%) of 72 females. Two patients with severe LVH and left ventricular outflow tract obstruction underwent septal myectomy. In patients with cardiac phenotype, median left ventricular myocardium mass index was 127.0 g/m^2, and it was higher in males than in females. Cardiac MR imaging showed asymmetic septal hypertrophy in 10 (62.5%) of 16 patients and late gadolinium enhancement in 6 (50.0%) of 12 patients. Eight (50.0%) patients presented with typical signs and symptoms of Fabry disease (neuropathic pain, angiokeratoma and/or hypohidrosis) from childhood or adolescence, while 15 (93.8%) patients had signs of kidney or CNS involvement.

Conclusion. All patients with HCMP should be tested for Fabry disease even in the absence of early alerting signs and symptoms.

Key words. *Hypertrophic cardiomyopathy, Fabry disease.*

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

To cite: Moiseev S, Tao E, Moiseev A, et al. Fabry disease as a cause of hypertrophic cardiomyopathy. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2023;32(1):36-41 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2023-1-36-41.

Комплексная оценка статуса гидратации у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности: клинические ассоциации и прогностическое значение

М.В. Вацик-Городецкая, В.В. Толкачева, Ф.Э. Кабельо Монтойа, Б.К. Сарлыков, И.С. Назаров, С.А. Галочкин, Н.И. Хуцишвили, М.Л. Диане, Ж.Д. Кобалава

Российский университет дружбы народов (РУДН), Москва, Россия

Для корреспонденции: В.В. Толкачева. 117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61. tolkachevav@mail.ru.

Для цитирования: Вацик-Городецкая М.В., Толкачева В.В., Кабельо Монтойа Ф.Э. и др. Комплексная оценка статуса гидратации у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности: клинические ассоциации и прогностическое значение. Клин фармакол тер 2023; 32(1):42-48 [Vatsik-Gorodetskaya M, Tolkacheva V, Cabello-Montoya F, et al. Comprehensive assessment of the hydration status in patients with acute decompensated heart failure: clinical associations and prognostic significance. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2023;32(1):42-48 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2023-1-42-48.

Цель. Изучить клиническое и прогностическое значение комплексной оценки статуса гидратации у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ОДХСН).

Материал и методы. В одноцентровое проспективное исследование были включены 171 пациент, госпитализированный с ОДХСН. Всем пациентам проводили стандартное физическое обследование, определение NT-proBNP, ультразвуковое исследование (УЗИ) легких, непрямую фиброэластометрию печени и биоимпедансный векторный анализ при поступлении и при выписке. Для оценки клинического застоя использовали шкалу документа HFA. Оценка долгосрочных клинических исходов проведена методом структурированного телефонного опроса через 1, 3, 6, 12 мес после выписки. Оценивали суммарную частоту смерти от всех причин и повторных госпитализаций.

Результаты. По данным комплексной оценки состояния гидратации с помощью четырех методов, состояние компенсации при выписке было достигнуто у 12% пациентов с ОДХСН, в то время как субклинический и остаточный застой сохранялись у 31% и 57% пациентов соответственно. Пороговое значение количества В линий, позволявшее прогнозировать неблагоприятный исход в течение года после выписки, составило >5, содержания NT-proBNP – >2336 пг/мл, плотности печени – >9,7 кПа и импеданса Z – ⩽479 Ом/м. Результаты лабораторно-инструментальных методов ухудшались, а риск неблагоприятных исходов возрастал при увеличении количества методов, подтверждавших наличие застоя, с 1 до 4. Комбинации УЗИ легких + непрямой эластометрии (два метода), УЗИ легких + непрямой эластометрии + NT-proBNP (три метода) и особенно всех четырех методов имели наилучшую прогностическую ценность в отношении риска неблагоприятных исходов

Заключение. Пациентам, госпитализированным с ОДХСН, для оценки остаточного и субклинического застоя при выписке целесообразно использовать различные методы. Внедрение интегральной оценки застоя в рутинную практику позволит выявить группу пациентов с повышенным риском смерти и повторных госпитализаций и интенсифицировать медикаментозную терапию и наблюдение пациентов на амбулаторном этапе.

Ключевые слова. *Острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, субклинический застой, остаточный клинический застой, комплексная оценка застоя.*

Ведущим патофизиологическим механизмом декомпенсации сердечной недостаточности и причиной госпитализации является системный застой [1], наличие которого ассоциировано с неблагоприятным прогнозом [2]. По данным ряда исследований, в том числе DOSE-AHF и CARESS-HF, признаки периферического застоя крови при выписке наблюдаются примерно у половины пациентов [3-5]. Остаточный застой – одна из причин повторных госпитализаций пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ОДХСН), частота которых достигает 18% в первые 30 дней после выписки. Наличие остаточного застоя крови ассоциировалось с повышением смертности и частоты повторных госпитализаций в течение 60 дней [3], а застоя на 7-й день госпитализации – с повышением риска повторных госпитализаций по поводу сердечной недостаточности в течение 180 дней после выписки [6].

Достаточно часто застойные явления остаются незамеченными, так как в ряде

случаев не проявляются клинически, а могут быть выявлены только лабораторными и/или инструментальными методами. Данные наблюдательных исследований свидетельствуют о том, что у существенной части пациентов перед выпиской из стационара сохраняются клинические или инструментальные признаки застоя, которые приводят к увеличению риска повторной госпитализации по поводу сердечной недостаточности и смерти от всех причин [6-8]. В связи с этим в современных рекомендациях указывается на необходимость тщательного обследования пациентов с ОДХСН перед выпиской из стационара для выявления клинических и параклинических признаков застоя с целью оптимизации терапии [9].

Методы оценки застоя, которые по данным литературы имеют прогностическую ценность, включают измерение концентрации мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), определение количества В-линий при УЗИ легких и плотности печени методом непрямой эластометрии, а также оценку гидратации методом биоимпедансного векторного анализа (БИВА). В ряде исследований показана высокая частота остаточного застоя при использовании отдельных инструментальных методов [8,10,11]. Однако изучению комплексной оценки остаточного и субклинического застоя лабораторно-инструментальными методами и ее влияния на прогноз посвящены единичные работы [2, 12].

Целью исследования было изучить клиническое и прогностическое значение комплексной оценки статуса гидратации у пациентов с ОДХСН.

Материал и методы

В исследование включали пациентов, госпитализированных с ОДХСН в Центр сердечной недостаточности на базе ГКБ им. В.В. Виноградова (Москва). ОДХСН диагностировали на основании общепринятых критериев [13]. В исследование не включали больных с острым коронарным синдромом, тяжелыми соматическими и злокачественными заболеваниями, отечным синдромом иной этиологии, острым гепатитом с повышением активности аминотрансфераз более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы, иммобилизацией, а также пациентов, которым нельзя было выполнить БИВА. Все пациенты перед проведением процедур исследования подписали информированное согласие. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Всем пациентам, включенным в исследование, в первые 24 часа от момента госпитализации и при выписке, проводили стандартное физическое, лабораторное и инструментальное обследование, включая УЗИ легких, NT-proBNP, фиброэластометрию печени и БИВА.

В отдаленном периоде клинические события оценивали методом структурированного телефонного опроса через 1, 3, 6 и 12 мес после выписки. В качестве конечной точки определяли суммарную частоту смерти от всех причин и повторных госпитализаций.

Застой крови оценивали с помощью клинической шкалы Heart Failure Association (HFA) [14]. Каждый клинический симптом и признак оценивали в день поступления и выписки. Критерием наличия клинического застоя при поступлении и остаточного застоя с клиническими проявлениями при выписке служило значение суммарного балла ⩾1.

NT-proBNP в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа ELISA с использованием тест систем NT-proBNP-ИФА-БЕСТ (Россия, ЗАО “Вектор-Бест”).

УЗИ легких (VIVID iq, GE) с подсчетом суммы В-линий выполняли в 8 областях (II и IV межреберья между парастернальной и среднеключичной линиями и между передней и средней подмышечными линиями с обеих сторон).

Непрямую эластометрию печени проводили с помощью аппарата FibroScan 502 touch (Echosens, Франция) в проекции правой доли печени на уровне VIII или IX межреберьев по передней или средней подмышечной линии. Определяли показатель плотности (эластичности) печени в килопаскалях (кПа) и интерквартильный размах в процентах (%).

Для оценки статуса гидратации выполняли БИВА (АВС-01 “Медасс”). Электрический импеданс биологических тканей имеет два компонента – активное (R) и реактивное (Xc) сопротивление. Более низкие значения активного и реактивного сопротивления соответствовали большей степени гидратации. Импеданс рассчитывается по формуле $Z = \sqrt{(R^2 + Xc^2)}$.

УЗИ легких расценивали как метод оценки застоя по малому кругу кровообращения, непрямую эластометрию печени – по большому кругу кровообращения, БИВА и NT-proBNP – как методы оценки системного застоя. При наличии клинических и отсутствии инструментальных данных фиксировали остаточный застой с клиническими проявлениями, обусловленный застоем по-другому кругу кровообращения. О субклиническом застое свидетельствовали отсутствие клинических и наличие инструментальных его признаков, об эуволемии – отсутствие признаков застоя как при клиническом, так и дополнительном исследовании.

Для статистической обработки данных использовали программное обеспечение MedCalc Software’s VAT Version 19.0 и SPSS (версия 22.0). Количественные переменные описывали как среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение среднего значения (SD) (при нормальном распределении) или как медиану (Me) и интерквартильный размах (IQR) (при асимметричном распределении). Определение пороговых значений выживаемости для каждого из методов производили с помощью построения ROC кривых. Значимым считали $p<0,05$. Для оценки влияния результатов разных методов на риск наступления переменных интереса использовали одно- и многофакторные модели регрессионного анализа Кокса. Переменные, включенные в модуль, выбирали с учетом их значимости. Вероятность выживания оценивали методом построения кривых выживаемости Каплана-Мейера, сравнение производили с помощью лог-рангового критерия.

Результаты

В исследование были включены 171 пациент с ОДХСН, в том числе 105 мужчин (табл. 1). На амбулаторном этапе пациенты получали петлевые диуретики (72,5%), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (53,2%), ингибиторы АПФ/блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БРА)/ингибитор ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (АРНИ) (77,2%), β-адреноблокаторы (70,1%), сердечные гликозиды (17,0%) и оральные

ТАБЛИЦА 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование (n=171)

Показатель	Значение
Мужчины, n (%)	105 (61)
Возраст, годы	69,4±12,3
Индекс массы тела, кг/м²	32,2±7,0
Ожирение, n (%)	77 (58)
Курение, n (%)	58 (34)
Фракция выброса левого желудочка, %	41,6±13,3
Артериальная гипертония, n (%)	158 (92)
Инсульт в анамнезе, n (%)	21 (12)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	92 (54)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	66 (39)
Аортокоронарное шунтирование, n (%)	8 (5)
ЧКВ, n (%)	19 (11)
Фибрилляция/трепетание предсердий, n (%)	107 (62)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	40 (23)
Хроническая болезнь почек, n (%)	25 (15)
Анемия, n (%)	39 (23)
ХОБЛ/бронхиальная астма, n (%)	31 (18)

Примечание: ЧКВ - чрескожное вмешательство на коронарных артериях. Приведены M±SD, если не указано иное

ТАБЛИЦА 2. Динамика показателей застоя у пациентов с ОДХСН (n=171)

Показатели	Поступление	Выписка	p
Клинические, n (%)			
Ортопное	131,0 (77,0)	44 (25,7)	<0,001
Гепатомегалия	86 (50,3)	46 (27,0)	<0,001
Набухание шейных вен	68,0 (39,7)	27,0 (15,7)	<0,001
Отеки	155 (90,6)	53 (31,0)	<0,001
Дополнительные методы			
Плотность печени, кПа	12,3 (7,0; 23,6)	7,4 (5,0; 14,0)	<0,001
Сумма B-линий	35 (23; 51)	9 (3; 24)	<0,001
Импеданс Z, Ом/м	416 (351; 481)	484 (418; 536)	<0,001
NT-proBNP, пг/мл	2332 (1130; 4528)	1901 (765; 3437)	<0,001

Примечание: Данные представлены как Me (IQR)

антикоагулянты (55,0%), а в стационаре – петлевые диуретики (100%), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (72,5%), ингибиторы АПФ/БРА/АРНИ (92,3%), β-адреноблокаторы (96,4%), сердечные гликозиды (17,0%) и оральные антикоагулянты (62,0%). Динамика застоя, который оценивали клинически и с помощью лабораторных и инструментальных параметров, приведена в табл. 2.

Плотность печени при поступлении и при выписке коррелировала с суммой B-линий (r=0,16; p=0,034 и r=0,24; p=0,002, соответственно) и показателем импеданса Z (r=-0,46; p<0,001 и r=-0,28; p<0,001), сумма B-линий – с показателем импеданса Z (r=-0,34; p=0,001 и r=-0,16; p=0,038), шкала клинической оценки – с плотностью печени (r=0,35; p<0,001 и r=0,46; p<0,001) и показателем импеданса Z (r=-0,46; p<0,001 и r=-0,50; p<0,001). Концентрация NT-proBNP при поступлении коррелировала с плотностью печени (r=0,30; p<0,001), количеством B-линий (r=0,27; p<0,001) и показателем импеданса Z (r=-0,18; p=0,016), а при выписке – только с плотностью печени (r=0,30; p<0,001).

Частота остаточного застоя, выявленного с помощью различных методов (фиброэластометрии печени, УЗИ легких, БИВА и NT-proBNP), составляла от 33 до 39%, субклинического – от 12 до 24%, а доля пациентов, достигших эуволемии, – от 19 до 32% (рис. 1).

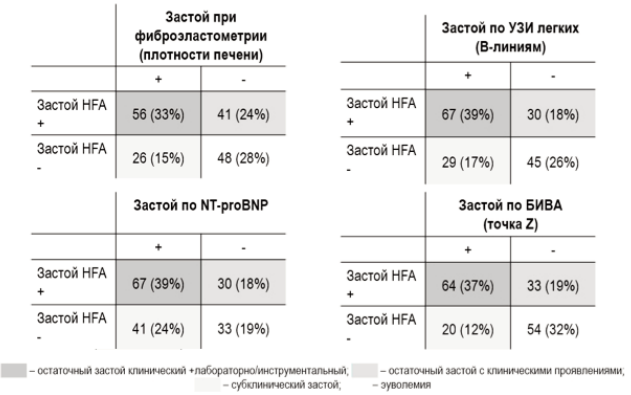


Рис. 1. Распределение пациентов по наличию/отсутствию застоя при выписке при использовании отдельных методов

У пациентов с остаточным застоем с клиническими проявлениями, у которых признаки его не были выявлены при фиброэластометрии печени, отсутствовала гепатомегалия и определялись признаки застоя по малому кругу кровообращения, в то время как у пациентов с клиническими проявлениями остаточного застоя, у которых не было увеличено число B-линий, отсутствовало ортопное, но имелись признаки застоя по большому кругу кровообращения (гепатомегалия, набухание шейных вен, отеки) (табл. 3).

У пациентов без клинических проявлений застоя при выписке были нормальными плотность печени и количество B-линий и определялись максимальные значения импеданса Z (медиана 521 Ом/м) и более низкие уровни NT-proBNP (медиана 1634 пг/мл). У пациентов с клиническими проявлениями застоя по малому кругу кровообращения медиана количества B-линий составила 25,5, в то время как остальные лабораторно-инструментальные показатели были сопоставимы с таковыми в группе пациентов без застоя. Пациенты с клиническим застоем по большому кругу кровообращения характеризовались отсутствием ортопноэ и нормальным количеством B-линий (<5), более высокими показателями плотности печени (медиана 11,1 кПа) и NT-

ТАБЛИЦА 3. Оценка пациентов с остаточным застоем с клиническими проявлениями при выписке, у которых отсутствовали признаки застоя при УЗИ легких (n=30) или фиброэластометрии печени (n=41)

Показатели	Без застоя при УЗИ легких (n=30)	Без застоя при фиброэластометрии печени (n=41)	p
Клинические, n (%)			
Ортопное	0 (0)	24 (59)	<0,001
Гепатомегалия	13 (43)	0 (0)	<0,001
Набухание шейных вен	11 (37)	7 (17)	0,03
Отеки	18 (60)	23 (56)	нд
Дополнительные методы			
Плотность печени, кПа	8,0 (6,0; 14,0)	5,5 (4,6; 6,9)	<0,001
Сумма B-линий	3 (2; 5)	16 (3; 33)	<0,001
Импеданс Z, Ом/м	443 (408; 498)	473 (419; 502)	0,06
NT-proBNP, пг/мл	1888 (562; 2834)	1363 (539; 2518)	0,03

Примечание: Данные представлены как Me (IQR)

ТАБЛИЦА 4. Лабораторно-инструментальная оценка застойных явлений у пациентов с ОДХСН при выписке в зависимости от наличия/отсутствия событий (n=171)

Показатели	Все пациенты (n=171)	Нет событий (n=112)	Событие (n=59)	p
Плотность печени, кПа	7,4 (5,0; 14,0)	6,3 (4,7; 10,0)	11,4 (6,7; 19,1)	<0,001
Сумма В-линий	9 (3; 24)	5 (3; 22)	16 (5; 25)	0,045
Импеданс Z, Ом/м	484 (418; 536)	492 (430; 544)	456 (375; 522)	0,025
NT-proBNP, пг/мл	1901 (765; 3437)	1445 (536; 2514)	2876 (1519; 5120)	<0,001

Примечание: данные представлены как Me (IQR)

ТАБЛИЦА 5. Пороговые значения показателей застоя, позволявшие предсказать неблагоприятные исходы

Показатели	Значения	Чувств.	Спец.	AUC	p
Плотность печени, кПа	>9,7	64,4	75,0	0,716	<0,001
Сумма В-линий	>5	74,5	53,5	0,611	0,013
Импеданс Z, Ом/м	⩽479	57,6	62,5	0,616	0,013
NT-proBNP, пг/мл	>2336	64,4	72,3	0,716	<0,001

proBNP (2154 пг/мл) и более низкими значениями импеданса Z (медиана 439 Ом/м). У пациентов с клиническим застоем по обоим кругам кровообращения наблюдались высокая плотность печени (медиана 13,2 кПа), максимальные количество В-линий (медиана 26) и NT-proBNP (медиана 2398 пг/мл) и минимальное значение импеданса Z (медиана 395 Ом/м).

При использовании комплексной оценки статуса гидратации с помощью дополнительных методов частота остаточного застоя, определявшегося и клинически, составила 57%, субклинического – 31%, компенсации – 12%. Таким образом, комплексная оценка застоя обладает преимуществом перед отдельными методами и позволяет выявить большее количество пациентов с остаточным и субклиническим застоем.

У пациентов с остаточным застоем по данным комплексной оценки имелись более выраженные изменения изученных показателей по сравнению с таковыми у пациентов с субклиническим застоем и компенсацией, в том числе более высокие значения медианы плотности печени (10,0, 7,3 и 5,1 кПа, соответственно), количества В-линий (20, 6 и 3) и NT-pro-BNP (2348, 2143 и 450 пг/мл) и более низкие значения медианы показателя Z (447, 511 и 531 Ом/м).

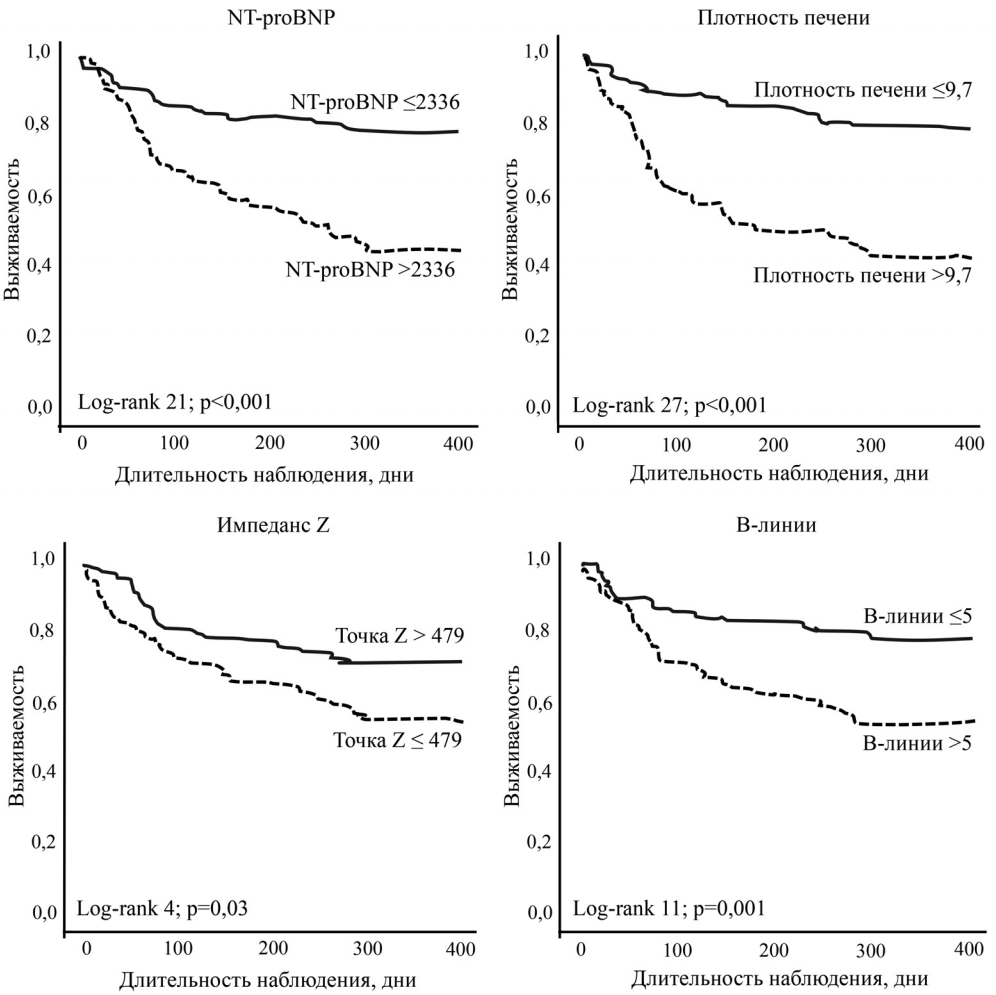


Рис. 2. Кривые Каплана-Мейера кумулятивной вероятности выживания без событий в зависимости от показателей лабораторных и инструментальных методов (выше и ниже пороговых значений, рассчитанных с помощью ROC-анализа)

ТАБЛИЦА 6. Лабораторно-инструментальные параметры статуса гидратации при выписке в зависимости от количества методов, подтверждавших наличие застоя

Показатели	Нет застоя (n=21)	1 метод (n=29)	2 метода (n=49)	3 метода (n=45)	4 метода (n=27)	p
Плотность печени, кПа	5,1 (3,7; 6,0)	5,4 (4,5; 6,4)	7,0 (4,4; 10,5)	11,0 (8,0; 16,2)	17,0 (13,0; 22,0)	<0,001
Сумма В-линий	3 (2; 3)	4 (3; 5)	16 (3; 31)	16 (6; 24)	21 (17; 28)	<0,001
Импеданс Z, Ом/м	531 (500; 578)	521 (457; 543)	490 (443; 520)	479 (396; 545)	383 (349; 432)	<0,001
NT-proBNP, пг/мл	450 (127; 949)	1054 (367; 2496)	1649 (868; 2766)	2685 (1621; 5291)	2795 (2121; 5191)	<0,001

Примечание: данные представлены как Me (IQR).

В течение года после выписки у 171 пациентов зарегистрировали 59 событий, в том числе 10 случаев смерти и 49 повторных госпитализаций. Неблагоприятные исходы отсутствовали у пациентов, которые достигли компенсации при выписке, и наблюдались у 42 (43,3%) из 97 пациентов с остаточным застоем и 17 (32,1%) из 53 пациентов с субклиническим застоем. У пациентов с неблагоприятными событиями значения комплексной оценки застоя при выписке были хуже, чем у выживших пациентов, которым не потребовалась повторная госпитализация (табл. 4). По данным ROC-анализа, пороговые значения показателей, позволявшие прогнозировать неблагоприятный исход, были следующими: количество В линий >5, NT-proBNP>2336 пг/мл, плотность печени >9,7 кПа и импеданс Z ⩽479 Ом/м (табл. 5, рис. 2).

Пациенты, у которых был выявлен застой с помощью всех четырех методов (фиброэластометрия, УЗИ легких, БИВА и NT-proBNP), лабораторно-инструментальные показатели были хуже, чем у пациентов, у которых застой определялся с помощью 1-3 методов (табл. 6). При наличии застоя, выявленного двумя, тремя или четырьмя методами при выписке, наблюдается достоверное повышение риска неблагоприятных исходов у пациентов с ОДХСН. Комбинации УЗИ легких + непрямой эластометрии (два метода), УЗИ легких + непрямой эластометрии + NT-proBNP (три метода) и особенно всех четырех методов имеют наилучшую прогностическую ценность в отношении риска неблагоприятных исходов (табл. 7).

Обсуждение

Системный застой при сердечной недостаточности характеризуется более сложной патофизиологией, чем просто накопление избыточной воды в организме [15]. Отсутствие универсальных критериев его оценки и методов, подтверждающих достижение так называемой “эуволемии” [16], подчеркивают актуальность исследований по сопоставлению клинической и прогностической ценности различных методов диагностики и лабораторных показателей застоя.

ТАБЛИЦА 7. Отношения рисков (ОР) неблагоприятных исходов в зависимости от количества методов, подтверждавших налиие застоя

Количество методов	ОР (95% ДИ)	p
Два метода		
УЗИ легких + эластометрия	21,0 (2,2-205,0)	0,008
УЗИ легких + БИВА	2,6 (0,4-14,6)	0,880
УЗИ легких + NT-proBNP	15,7 (1,7-140,0)	0,014
Три метода		
УЗИ легких +эластометрия+NT-proBNP	28,2 (3,6-219,0)	0,001
УЗИ легких + эластометрия + БИВА	23,3 (2,7-200,0)	0,004
УЗИ легких + БИВА + NT-proBNP	12,2 (1,3-110,0)	0,025
Четыре метода	33,1 (4,2-255,0)	0,001

В данном исследовании продемонстрировано прогностическое значение лабораторных и инструментальных методов, отражающих разные компоненты застойных явлений при ОДХСН, в отношении суммарного риска смерти и повторных госпитализаций. Оценка “гемодинамического” застоя проводилась на основании содержания NT-proBNP, “легочного” – методом УЗИ легких, “печеночного” – путем оценки плотности печени с помощью непрямой фиброэластометрии, периферической гидратация – методом БИВА. Несомненно, на практике главным инструментом оценки застоя остается физический осмотр. Однако точность традиционных клинических симптомов и признаков застоя, отражающих увеличение внутрисердечного давления наполнения и/или, как следствие, избыточное накопление внесосудистой жидкости, относительно невелика по сравнению с внутрисердечной оценкой гемодинамики [16].

У всех обследованных нами пациентов с ОДХСН при поступлении в стационар были выявлены как лабораторно-инструментальные, так и клинические признаки застоя. Определялась достоверная корреляция содержания NT-proBNP с результатами всех инструментальных методов оценки застоя, таких как непрямая фиброэластометрия, УЗИ легких и БИВА. При выписке уровень NT-proBNP прямо коррелировал только с плотностью печени, достоверных взаимосвязей с количеством В-линий и значениями импеданса Z по БИВА выявлено не было.

В результате лечения было отмечено достоверное уменьшение как клинических, так и лабораторно-инструментальных признаков застоя. Однако частота остаточного застоя, который определялся клинически и с помощью дополнительных методов, составляла от 33 до 39%, а субклинического застоя – от 12 до 24%. Соответственно, доля пациентов, достигших компенсации, варьировалась от 19 до 32%. Частота выявления остаточного застоя при использовании УЗИ легких составила 39%, определения содержания NT-proBNP – 39%, БИВА – 37%, непрямой фиброэластометрии – 33%, субклинического застоя – 17%, 24%, 15% и 12%, соответственно. При комплексной оценке результатов различных методов частота выявления остаточного и субклинического застоя была выше – 57% и 31%, соответственно. Таким образом, комплексный подход к оценке застоя обладает преимуществом перед отдельными методами и позволяет выявить большее количе-

ство пациентов с остаточным и субклиническим застоем в результате анализа различных его компонентов (гемодинамического, сосудистого и т.д.), а также застоя по малому и большому кругам кровообращения. Так, застой по малому кругу кровообращения отражают результаты УЗИ легких и положение ортопное, по большому кругу − данные непрямой фиброэластометрии и БИВА, отеки, гепатомегалия и набухание шейных вен, в то время как содержание NT-proBNP представляет собой "системный" маркер застоя, уровень которого не зависит от вовлеченности того или иного кругов кровообращения. У пациентов, у которых застой определялся с помощью всех четырех методов (фиброэластометрия, УЗИ легких, БИВА, NT-proBNP), лабораторно-инструментальные показатели были хуже, чем у пациентов, у которых он был выявлен с помощью 1-3 методов.

Наличие застоя при выписке у пациентов с ОДХСН сопровождалось увеличением риска неблагоприятных событий в течение года наблюдения. Так, у пациентов с эуволемией случаи смерти или повторной госпитализации зарегистрированы не были, в то время как у пациентов с субклиническим и остаточным застоем их частота составила 32,1% и 43,3%, соответственно. При этом содержание NT-proBNP, количество B-линий, плотность печени и импеданс Z при выписке из стационара имели независимую ценность в оценке риска неблагоприятных исходов в отдаленном периоде.

Учитывая необходимость исследования обоих кругов кровообращения, любая комбинация УЗИ легких с методом оценки застоя по большому кругу кровообращения будет максимально эффективной. Более высоким прогностическим значением характеризовались комбинации УЗИ легких с непрямой эластометрией (ОР 21,0, 95% ДИ 2,2− 205,0; p=0,008) и УЗИ легких с непрямой эластометрией и содержанием NT-proBNP (ОР 28,2, 95% ДИ 3,6−219,0; p=0,001), а максимальной ценностью обладала комбинация всех четырех методов (ОР 33,1, 95% ДИ 4,2−255,0; p=0,001). Опубликованы единичные исследования, в которых оценивалось прогностическое значение различных методов выявления застоя у пациентов с сердечной недостаточностью. Так, F. Massari и соавт. показали, что совместное определение уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP), расчетного объема плазмы, показателя импеданса и отношения азота мочевины крови к креатинину при поступлении имеют независимое и взаимодополняющее прогностическое значение [12]. В другом исследовании при многофакторном регрессионном анализе установлено, что содержание BNP и индекс гидратации при поступлении были значимыми предикторами продолжительности пребывания пациентов в больнице (p<0,0001) [17].

Таким образом, клинические проявления остаточного застоя и концентрация NT-proBNP при выписке пациентов с ОДХСН могут быть недостаточно информативными. Комбинация объективных методов диагностики застоя в дополнение к клинической оценке помогает оценить его наличие и выбрать рациональную тактику дальнейшего наблюдения и лечения. При этом УЗИ легких, оценка плотности печени и БИВА обладают доказанной прогностической ценностью. Результаты нашего исследования открывают новые перспективы не только оценки застоя у пациентов с сердечной недостаточностью, но и разработки стратегии "управления" путем интенсификации медикаментозной терапии и наблюдения на амбулаторном этапе, что может привести к снижению частоты повторных госпитализаций и смерти. Однако необходимо дальнейшее изучение диагностической и прогностической ценности комплексной оценки застоя на большей группе пациентов с сердечной недостаточностью.

Конфликт интересов: нет.

1. Dupont M, Mullens W, Tang WH. Impact of systemic venous congestion in heart failure. Curr Heart Fail Rep 2011;8(4):233-41.
2. Girerd N, Seronde MF, Coiro S, et al. Integrative assessment of congestion in heart failure throughout the patient journey. JACC Heart Fail 2018;6(4):273-85.
3. Lala A, McNulty S, Mentz R, et al. Relief and recurrence of congestion during and after hospitalization for acute heart failure: insights from Diuretic Optimization Strategy Evaluation in Acute Decompensated Heart Failure (DOSE-AHF) and Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure (CARESS-HF). Circulation Heart Failure 2015;8(4):741-8.
4. Fonarow G, ADHERE Scientific Advisory Committee. The Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE): opportunities to improve care of patients hospitalized with acute decompensated heart failure. Rev Cardiovasc Med 2003;4 Suppl 7:S21-30.
5. Kirkwood F, Gregg F, Emerman C, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: Rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). Amer Heart J 2005;149(2):209-16.
6. Rubio-Gracia J, Demissei B, Maaten J, et al. Prevalence, predictors and clinical outcome of residual congestion in acute decompensated heart failure. Intern J Cardiol 2018;258:185-91
7. Alvarez-Garcia J, Rivas-Lasarte M, Benedicto A, et al. Subclinical pulmonary congestion: a silent and prevalent killer at heart failure discharge. Amer J Cardiol 2020;75(11):1093.
8. Кобалава Ж.Д., Сафарова А.Ф., Соловьева А.Е. и др. Легочный застой по данным ультразвукового исследования у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности. Кардиология 2019;59(8):5-14 [Kobalava ZD, Safarova AF, Soloveva AE, et al. Pulmonary congestion assessed by lung ultrasound in decompensated heart failure. Kardiologiya 2019;59(8):5-14 (In Russ.)].
9. McDonagh T, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Europ Heart J 2021;42(36):3599-726
10. Соловьева А.Е., Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В. и др. Прогностическое значение плотности печени при декомпенсации сердечной недостаточности: результаты проспективного наблюдательного исследования, основанные на данных непрямой эластометрии. Кардиология 2018;58(10S):20-32 [Solovyeva AE, Kobalava ZhD, Villevalde SV, et al. Prognostic value of liver stiffness in decompensated heart failure: results of prospective observational transient elastography-based study. Kardiologiia 2018;58(10S):20-32 (In Russ.)].
11. Маматов Б.М., Виллевальде С.В., Клименко А.С., Кобалава Ж.Д. Значение биоимпедансного векторного анализа в диагностике субклинического застоя крови у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности. Клин фармакол тер 2016;25(5):45-9 [Mamatov BM, Villevalde SV, Klimenko AS, Kobalava ZhD. Bioimpedance vector analysis for detecting subclinical congestion in patients with decompensated heart failure. Clin Pharmacol Ther 2016;25(5):45-9 (In Russ.)].
12. Massari F, Scicchitano P, Iacoviello M, et al. Multiparametric approach to congestion for predicting long-term survival in heart failure. J Cardiol 2020;75:47-52.
13. Kleiner Shochat M, Fudim M, Shotan A, et al. Prediction of readmissions and mortality in patients with heart failure: lessons from the IMPEDANCE-HF extended trial. ESC Heart Fail 2018;5(5):788-99.
14. Gheorghiade M, Follath F, Ponikowski P, et al. European Society of Cardiology; European Society of Intensive Care Medicine. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the acute heart failure committee of the heart failure association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. Eur J Heart Fail 2010;12(5): 423-33.
15. Piccoli A, Codognotto M, Cianci V, et al. Differentiation of cardiac and noncardiac dyspnea using bioelectrical impedance vector analysis (BIVA). J Card Failure 2012;18(3):226-32.
16. Pivetta E, Goffi A, Lupia E, et al. Lung ultrasound-implemented diagnosis of acute decompensated heart failure in the ED: a SIMEU Multicenter Study. Chest 2015;148(1): 202− 10
17. Massari F, Scicchitano P, Ciccone M, et al. Bioimpedance vector analysis predicts hospital length of stay in acute heart failure. Nutrition 2019;61:56-60.

Comprehensive assessment of the hydration status in patients with acute decompensated heart failure: clinical associations and prognostic significance

M. Vatsik-Gorodetskaya, V. Tolkacheva, F. Cabello-Montoya, B. Sarlykov, L. Nazarov, S. Galochkin, N. Khutsishvili, M. Diane, Zh. Kobalava

Russian People's Friendship University (RUDN University), Moscow, Russia

Aim. To evaluate the clinical and prognostic significance of a comprehensive assessment of the hydration status in patients with acute decompensation of chronic heart failure (ADCHF).

Material and methods. This single-center prospective study included 171 hospitalized patients with ADCHF. All patients underwent a standard physical exam, laboratory and instrumental investigations (NT-proBNP levels, lung ultrasound, transient elastography, bioimpedance vector analysis [BIVA]) on admission and at discharge. Clinical congestion was assessed in accordance with the HFA consensus document. The long-term clinical outcomes were evaluated by a structured telephone survey 1, 3, 6, 12 months after discharge. The combined rate of all-cause mortality and re-admissions was used as the study endpoint.

Results. According to a comprehensive assessment (four methods) the state of euvolemia on standard therapy was achieved in 12% of patients, whereas subclinical and residual congestion persisted in 31% and 57% of patients, respectively. NT-proBNP>2336 pg/ml, the B lines count >5, liver density >9,7 kPa and impedance Z ⩽479 Om/m were independent predictors of death or re-admission. There was a significant increase in the risk of adverse outcomes in patients with congestion detected by two, three and four methods. Combinations of two methods (lung ultrasound + indirect fibroelastometry), three methods (lung ultrasound + indirect fibroelastometry + NT-proBNP) and in particular all four methods had the highest predictive values.

Conclusion. A comprehensive assessment of residual and subclinical congestion at discharge from the hospital is recommended for patients hospitalized with ADCHF. The implementation of an integrated assessment of congestion into routine practice will allow to identify a group of patients with high risk of death and repeated hospitalization who require intensified drug therapy and monitoring.

Keywords. *Acute decompensation of chronic heart failure, subclinical congestion, residual clinical congestion, comprehensive assessment of congestion.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: V. Tolkacheva. Vavilova, 61, Moscow, 117292, Russia. tolkachevav @mail.ru.

To cite: Vatsik-Gorodetskaya M, Tolkacheva V, Cabello-Montoya F, et al. Comprehensive assessment of the hydration status in patients with acute decompensated heart failure: clinical associations and prognostic significance. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2023;32(1):42-48 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2023-1-42-48.

Оценка фармакокинетики, безопасности и переносимости препарата Ранквилон® у здоровых добровольцев: результаты клинического исследования I фазы

О.А. Дорофеева[1], К.А. Захаров[2], А.В. Григорьев[3], В.Б. Василюк[2], А.А. Сидорова[3], А.В. Пивень[3], Н.Ю. Ивашкина[1], А.А. Глобенко[4], А.В. Капашин[4], О.В. Ковчан[4], М.А. Пасько[4]

[1]ФГБНУ "НИИ фармакологии имени В.В. Закусова", [2]ООО "Научно-исследовательский центр "ЭкоБезопасность", [3]ООО "ЦКП "Аналитическая Спектрометрия", [4]АО "Валента Фарм", Москва

Для корреспонденции: М.А. Пасько. 119530, Москва, Рябиновая ул., 26/10. Maksim.Pasko@valentapharm.com

Для цитирования: Дорофеева О.А., Захаров К.А., Григорьев А.В. и др. Оценка фармакокинетики, безопасности и переносимости препарата Ранквилон® у здоровых добровольцев: результаты клинического исследования I фазы. Клин фармакол тер 2023;32(1):49-55 [Dorofeeva OA, Zakharov KA, Grigoriev AV, et al. Evaluation of Ranquilon® pharmacokinetics, safety profile and tolerability in healthy volunteers: a phase I clinical trial. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2023;32(1):49-55 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2023-1-49-55.

Цель. Сравнительная оценка фармакокинетики, безопасности и переносимости препарата Ранквилон® в таблетках 1 мг при однократном применении натощак и после приема пищи у здоровых добровольцев мужского и женского пола.

Материал и методы. Проведено открытое проспективное рандомизированное трехпериодное, перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики препарата Ранквилон® в таблетках 1 мг с тремя последовательными приемами однократной дозы 3 мг (3 таблетки по 1 мг) натощак и после приема пищи у 26 здоровых добровольцев (мужчин и женщин). В каждом периоде исследования отбирали 16 проб крови: непосредственно перед и в течение 10 ч после приема исследуемого препарата. Количественное определение действующего вещества в образцах плазмы крови проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием. Значение влияния приема пищи на фармакокинетику препарата Ранквилон® определяли на основании критериев биоэквивалентности показателей $AUC_{(0-t)}$ и C_{max} до и после приема пищи. Оценивали также безопасность и переносимость препарата Ранквилон®.

Результаты. Прием пищи оказывал существенное влияние на $AUC_{(0-t)}$ исследуемого препарата, так как отношение средних геометрических значений этого показателя натощак и после приема пищи составило 81,75% (90% доверительный интервал [ДИ] 74,25–90,01%), что выходит за пределы 90% ДИ 80,00–125,00%. В то же время прием пищи существенно не влиял на C_{max} препарата: отношение средних геометрических значений этого показателя натощак и после приема пищи составило 89,77% (90% ДИ: 81,82–98,5%), т.е. укладывалось в границы биоэквивалентности 80,00–125,00%. Средние значения $AUC_{(0-t)}$ после однократного приема здоровыми добровольцами препарата Ранквилон® натощак составили 17,502±8,587 нг×ч/мл, а после приема пищи – 21,971 ±13,015 нг×ч/мл. Таким образом, при приеме препарата Ранквилон® после приема пищи показатель $AUC_{(0-t)}$ увеличивается примерно в 1,26 раза по сравнению с приемом препарата натощак. Во время исследования было зарегистрировано одно нежелательное явление у одного добровольца (головная боль).

Заключение. С учетом биодоступности и профиля безопасности препарат Ранквилон® в таблетких 1 мг предпочтительно принимать во время или после приема пищи.

Ключевые слова. *N-(6-фенилгексаноил) глицил-L-триптофан, Ранквилон®, фармакокинетика, прием пищи, здоровые добровольцы, безопасность, переносимость.*

Тревожные расстройства относятся к одним из наиболее распространенных в популяции психических нарушений и являются важной медицинской, социальной и экономической проблемой. Согласно статистическим данным, до 20% взрослого

населения страдает различными расстройствами тревожного спектра [1–3].

Значимую роль в структуре нозологий, сопровождающихся тревогой, играют нарушения адаптации и неврастения. Распространенность диагностированного расстройства адаптации достаточно высока и достигает 10% в общей медицинской и 25% в амбулаторной психиатрической практике. Расстройство адаптации представляет собой состояние субъективного дистресса, сопровождающееся психопатологическими нарушениями с трудностями в социальной и трудовой деятельности, обычно возникающее в периоды значительных изменений в жизни или во время стрессовых событий. При этом самым распространенным вариантом (17–29% случаев) является расстройство адаптации с тревожной симптоматикой. Наличие данных расстройств повышает чувствительность пациентов к стрессовым нагрузкам, предрасполагает к формированию депрессии, алкоголизма, декомпенсации личностных расстройств и риску суицида [4].

Распространенность неврастении среди пациентов общей медицинской практики в среднем составляет 1,3–5,2% [5]. Снижая физические и интеллектуальные способности человека, неврастения негативно влияет на качество жизни [6]. Наряду с повышенной утомляемостью, вялостью, слабостью, снижением активности важное место в клинической картине неврастении занимают так называемые гиперестетические расстройства, такие как тревожность, раздражительность, эмоциональная лабильность, что обосновывает применение для терапии таких состояний препаратов с анксиолитическим действием. Однако существующие анксиолитические препараты обладают недостаточной эффективностью и вызывают побочные эффекты, а зачастую и углубление астенический симптоматики.

Таким образом, проблема терапии тревожных расстройств является одной из наиболее важных в психиатрии и психофармакологии. Препарат Ранквилон® представляет собой оригинальное анксиолитическое лекарственное средство пептидной структуры, которое предназначено для применения у взрослых пациентов с тревожными состояниями при неврастении и расстройствах адаптации. Препарат представляет собой антагонист центральных холецистокининовых рецепторов, что подтверждается совокупными данными радиолигандного анализа и исследованиями функционального антагонизма с тетрапептидом холецистокинина [7]. Исходя из важного значения холецистокининовой системы в этиологии и патогенезе тревожных расстройств, можно полагать, что Ранквилон® будет эффективным в лечении состояний, сопровождающихся тревогой. Следует отметить, что у данного препарата отсутствуют разрешенные к медицинскому применению аналоги по механизму действия. Появление нового небензодиазепинового анксиолитика позволит повысить доступность и эффективность терапии у пациентов с тревожными расстройствами.

В соответствии с руководствами по проведению доклинических и клинических исследований лекарственных средств ФГБУ “Научный центр средств медицинского применения” Минздрава России, а также Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26.11.2019 г. № 202 “Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов” и Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 “О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения” [8-11] при разработке препарата Ранквилон® были проведены фармакологические, фармакокинетические и токсикологические доклинические исследования и клинические исследования I, II и III фаз. В настоящей статье приведены результаты исследования влияния приема пищи на фармакокинетику, безопасность и переносимость препарата Ранквилон® у здоровых добровольцев [11].

Цель исследования – сравнительная оценка фармакокинетики, безопасности и переносимости препарата Ранквилон® в таблетках 1 мг при однократном применении натощак и после приема пищи у здоровых добровольцев мужского и женского пола.

Материал и методы

Было проведено открытое рандомизированное, трехпериодное, перекрестное, сравнительное исследование фармакокинетики препарата Ранквилон® в таблетках 1 мг (АО “Валента Фарм”, Россия) с тремя последовательными приемами однократной дозы натощак (*fasting*) и после приема пищи (*fed*) у здоровых мужчин и женщин. Добровольцы были рандомизированы на две группы в зависимости от последовательности приема препарата: 1-я (n=13) – натощак/натощак/после приема пищи, 2-я (n=13) – после приема пищи/после приема пищи/натощак.

Задачами настоящего исследования были определение концентрации амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана в плазме крови добровольцев после однократного применения препарата натощак или после приема пищи в каждом из трех периодов исследования; оценка фармакокинетических параметров и относительной биодоступности препарата Ранквилон® в каждом из трех периодов исследования; сравнение фармакокинетических параметров и относительной биодоступности препарата Ранквилон® при применении натощак и после приема пищи; оценка профиля безопасности препарата Ранквилон® в каждом из трех периодов исследования (частота возникновения нежелательных явлений [НЯ] и серьезных нежелательных явлений [СНЯ], изменения данных лабораторных исследований, физического осмотра, функций жизненно важных органов); оценка переносимости препарата Ранквилон® (доля добровольцев, которые досрочно прекратили участие в исследовании из-за НЯ/СНЯ с оценкой времени до выбывания).

Исследование было начато после получения Разрешения на проведение клинического исследования Министерства здравоохранения РФ (№ 623 от 11 октября 2021 г.), одобрения Совета по Этике при Министерстве здравоохранения РФ (выписка из протокола № 287 от 14 сентября 2021 г.) и одобрения независимого (локального) этического комитета исследовательского центра (выписка из протокола № 179 Этического комитета “БиоЭтика” от 3 ноября 2021 г.).

Участники исследования были отобраны согласно сле-

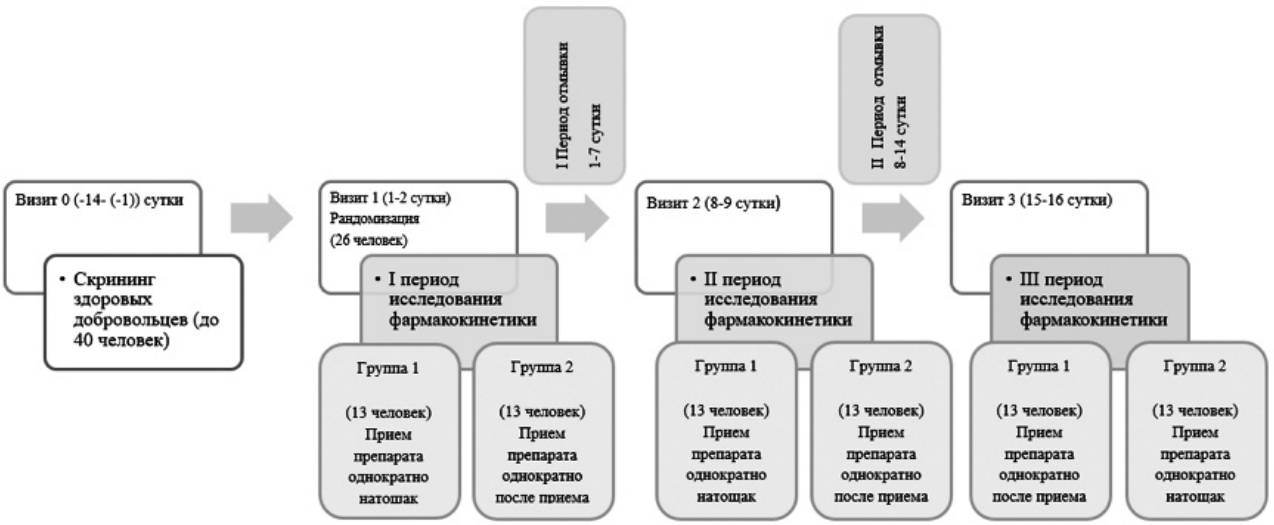


Рис. 1. Графическая схема исследования

дующим критериям включения: подписанное информированное согласие на участие в исследовании; мужчины и женщины в возрасте 18–45 лет с индексом массы тела (ИМТ) от 18,5 до 30 кг/м^2, масса тела у мужчин и женщин >55 кг и >45 кг, соответственно; отсутствие каких-либо острых или хронических заболеваний; отрицательные результаты тестов на ВИЧ, сифилис, гепатит В и С; отказ от приема алкоголя за 2 недели до первого приема препарата и в течение всего исследования; отрицательные тесты на содержание паров алкоголя в выдыхаемом воздухе и содержание наркотических веществ в моче; отрицательный тест на беременность у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом; согласие придерживаться эффективных методов контрацепции на протяжении всего исследования и одного месяца после его завершения.

Критериями невключения были невозможность получения информированного согласия; хирургические вмешательства на желудочно-кишечном тракте в анамнезе (за исключением аппендэктомии); систолическое артериальное давление <100 мм рт. ст. или >130 мм рт. ст.; диастолическое артериальное давление <60 мм рт. ст. или >90 мм рт. ст.; частота сердечных сокращений <60 в минуту или >90 в минуту, температура тела <35,5°С или >36,9°С, частота дыхания <12 или >20 в минуту; наличие в анамнезе острых или хронических заболеваний; активные инфекции, включая локальные, менее чем за 4 недели до скрининга; непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; повышенная чувствительность к любому компоненту исследуемого лекарственного препарата, к гепарину или гепарин-индуцированная тромбоцитопения в анамнезе; отягощенный аллергологический анамнез; прием более 5 единиц алкоголя в неделю в анамнезе и/или анамнестические сведения об алкоголизме, наркомании, злоупотреблении лекарственными препаратами; прием любых лекарственных препаратов, включая витамины, растительные препараты, а также биологически активных добавок менее чем за 30 дней до скрининга; применение гормональных контрацептивов добровольцами женского пола менее чем за 2 мес до скрининга; курение более 10 сигарет в сутки; отклонение лабораторных показателей от референсных значений лаборатории, клинически значимые отклонения на электрокардиограмме (ЭКГ); донорство (450 мл крови и более) менее чем за 2 мес до скрининга; соблюдение любой диеты с низким содержанием натрия либо соблюдение поста и особой диеты, ведение особого образа жизни, которые могут препятствовать проведению исследования; беременность, период грудного вскармливания или планирование беременности в период участия в исследовании и в течение одного месяца после его завершения; участие в любом клиническом исследовании лекарственного препарата или терапевтического устройства в течение 3 мес или как минимум 5 периодов полувыведения препарата в зависимости от того, что дольше, до скрининга.

Схема исследования приведена на рис. 1. Исследование состояло из периода скрининга, периодов исследования фармакокинетики препарата Ранквилон® – I, II и III периоды, соответственно, разделенных I и II периодами “отмывки”. Общая продолжительность клинического исследования для одного добровольца (с учетом периода скрининга) составляла не более 30 сут:

В каждом периоде исследования добровольцы принимали препарат Ранквилон® утром натощак или после приема пищи однократно в дозе 3 мг. В случае применения препарата после приема пищи добровольцы начинали ее прием за 30 минут до приема препарата. Завтрак был высококалорийным (800–1000 ккал) с высоким содержанием жиров (около 50% от общей калорийности). Таблетки проглатывали целиком, не разжевывая и запивая 200 мл воды.

В каждом периоде исследования фармакокинетики производили отбор 16 проб крови: непосредственно перед приемом исследуемого препарата (00:00) (проба 0) и через 00:15, 00:30, 00:45, 01:00, 01:15, 01:30, 01:45, 02:00, 02:30, 03:00, 04:00, 05:00, 06:00, 08:00, 10:00 часов:минут после приема препарата. Образцы крови объемом 6 мл забирали в пробирки (вакутейнеры) с антикоагулянтом (K2 ЭДТА). До центрифугирования образцы крови хранили на ледяной бане (от 0 до +2°С). Образцы крови центрифугировали не позднее, чем через 30 мин после взятия крови в течение 10 мин при 3000 g и температуре +4±2°С. Все образцы полученной плазмы крови делили на две аликвоты. До отправки в лабораторию все образцы плазмы хранили в морозильной камере в исследовательском центре при контролируемой температуре -70°С (±10°С).

Количественное определение амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана в образцах плазмы крови про-

водили валидированным методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС). Нижний предел количественного определения (НПКО) амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана в плазме крови составил 0,2 нг/мл, линейный диапазон – 0,2–20 нг/мл. В качестве метода пробоподготовки использовали жидкость-жидкостную экстракцию метил-трет-бутиловым эфиром. Разработанная методика была валидирована по следующим параметрам: селективность, специфичность, эффект матрицы, калибровочная кривая (линейность), точность, прецизионность, степень извлечения, НПКО, предел обнаружения, перенос пробы, стабильность.

Основными фармакокинетическими параметрами были максимальное измеренное значение концентрации действующего вещества в плазме крови добровольца (C_{max}) и суммарная площадь под фармакокинетической кривой, начиная с нулевого значения времени (момент приема препарата) до времени отбора последнего образца крови с концентрацией выше НПКО ($AUC_{(0-t)}$).

Также анализировали дополнительные фармакокинетические параметры: время достижения максимальной концентрации действующего вещества в плазме крови добровольца (t_{max}), время от точки 0 до первой точки с концентрацией выше НПКО (t_{lag}), площадь под фармакокинетической кривой "плазменная концентрация – время", экстраполированная до бесконечности ($AUC_{(0-\infty)}$); доля (в %) $AUC_{(0-t)}$ от $AUC_{(0-\infty)}$; константа элиминации, которую рассчитывали по значениям фармакокинетического профиля на терминальном участке кривой с использованием не менее 3 значений (последние 3 значения); период полувыведения ($t_{1/2}$); среднее время удержания препарата в крови (MRT_{last}); кажущийся объем распределения (Vd); клиренс (CL); относительная биодоступность, рассчитанная по формуле $f'=AUC_{(0-t)(fasting)}/AUC_{(0-t)(fed)}$; относительная скорость всасывания, рассчитанная по формуле $f'' =C_{max(fasting)}/C_{max(fed)}$.

Оценка влияния приема пищи на фармакокинетику препарата Ранквилон® осуществлялась на основании критериев биоэквивалентности показателей $AUC_{(0-t)}$ и C_{max} до и после приема пищи.

Безопасность исследуемого препарата оценивали по следующим параметрам:

• НЯ и СНЯ (собирали всю информация о НЯ/СНЯ, а также сопутствующей терапии по поводу НЯ/СНЯ).

• Изменения данных рутинных лабораторных обследований (клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови), ЭКГ, данных физического исследования и жизненно-важных показателей.

Переносимость исследуемого препарата оценивали на основании доли добровольцев, которые досрочно прекратили участие в исследовании из-за НЯ/СНЯ, и времени до выбывания.

Статистические методы. Популяция для статистического анализа состояла из всех добровольцев, которые завершили три периода исследования фармакокинетики. Популяция безопасности в настоящем исследовании включала всех добровольцев, принявших исследуемый препарат хотя бы один раз.

Для анализа фармакокинетики использовали программу WinNonlin 8.0 (Pharsight® Corporation, Certara USA, Inc., Princeton, NJ, USA). Для описательной статистики исходных параметров и других зарегистрированных клинических данных была использована программа WinNonlin 8.0.

Результаты

Характеристика добровольцев. Из 36 здоровых добровольцев, прошедших скрининг, 26 были рандомизированы для участия в исследовании: 13 добровольцев (5 мужчин и 8 женщин, средний возраст 29±7 лет) получали препарат в последовательности натощак/натощак/после приема пищи (1-я группа) и 13 добровольцев (6 мужчин и 7 женщин, средний возраст 28±5 лет) – после приема пищи/после приема пищи/натощак (2-я группа). Все добровольцы были представителями европеоидной расы. Средний ИМТ составил 23,1±2,4 кг/м² в 1-й группе и 23,0±2,4 кг/м² во 2-й группе.

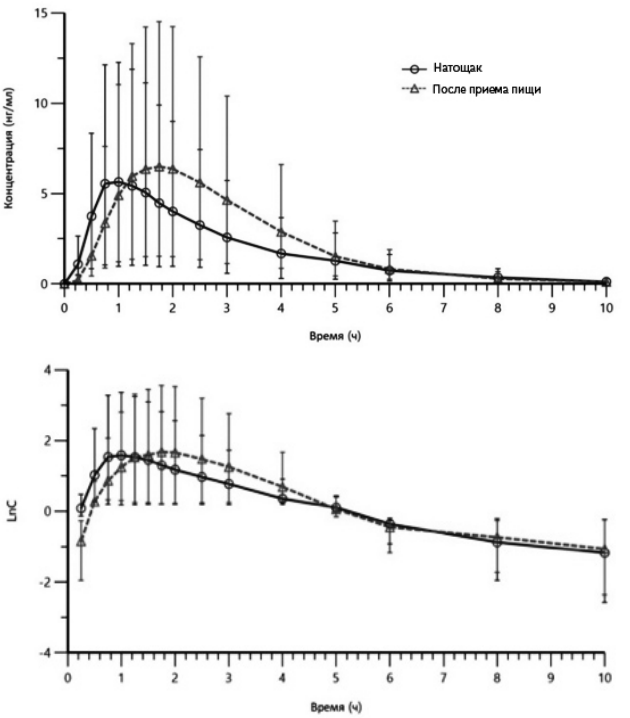


Рис. 2. Усредненные фармакокинетические профили концентрации амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана в плазме крови после однократного приема препарата Ранквилон® в таблетках 1 мг натощак и после приема пищи в линейных (вверху) и полулогарифмических (внизу) координатах. Величина ошибки соответствует 90% ДИ

Все добровольцы завершили исследование по протоколу и были включены в анализ фармакокинетики.

Результаты анализа фармакокинетики. Полученные усредненные фармакокинетические кривые зависимости концентрации амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана от времени представлены на рис. 2.

Средние значения фармакокинетических параметров амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана после однократного применения препарата натощак или после приема пищи приведены в табл. 1.

Относительная биодоступность амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана после однократного приема препарата натощак и после приема пищи составила: показатель степени абсорбции $\ln(AUC_{(0-t)})$ [fasting]/$\ln(AUC_{(0-t)})$ [fed] (f') – 88,042±42,328%, показатель скорости абсорбции $\ln(C_{max})$ [fasting]/$\ln(C_{max})$ [fed] –

ТАБЛИЦА 1. Фармакокинетические параметры амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана после однократного перорального приема здоровыми добровольцами в дозе 3 мг

Параметр	Натощак	После приема пищи
C_{max} (нг/мл)	7,329±3,708	8,482±4,781
$AUC_{(0-t)}$ (ч×нг/мл)	17,502±8,587	21,971±13,015
$AUC_{(0-\infty)}$ (ч×нг/мл)	18,448±8,653	22,682±13,229
$AUC\%_{inf}$ (%)	94,037±7,011	96,414±2,216
t_{lag} (ч)*	0 (0−0,25)	0,25 (0−0,75)
t_{max} (ч)*	1,0 (0,5−3,0)	1,5 (0,75−4,0)
$t_{1/2}$ (ч)	1,811±0,902	1,396±0,582
Kel (ч-1)	0,455±0,179	0,561±0,179
MRT_{last} (ч)	2,564±0,622	2,645±0,694
Vz (Vd) (л)	173,891±143,708	111,427±72,881
Cl (л/ч)	67,885±35,375	59,548±34,37

Примечания: данные представлены как среднее ± стандартное отклонение; *данные представлены в виде медианы и диапазона (минимум − максимум).

95,571±38,272%.

Был проведен дисперсионный анализ, в модель которого следующие переменные включали в качестве фиксированных эффектов (согласно Правилам ЕАЭС): “Последовательность”, “Период”, “Лекарственный препарат” и случайный фактор “Субъект последовательности”.

Влияние приема пищи на биодоступность препарата Ранквилон® оценивали на основании критериев биоэквивалентности показателей $AUC_{(0-t)}$ и C_{max} до и после приема пищи. Прием пищи оказывал статистически значимое влияние на $AUC_{(0-t)}$, так как относительная биодоступность препарата Ранквилон® выходит за пределы 90% доверительного интервала (ДИ) 80,00−125,00%. Групповые оценки отношений среднего значения относительной биодоступности препарата Ранквилон® f’ = $AUC_{(0-t)}$ [fasting]/$AUC_{(0-t)}$ [fed] (GeoLSM) составили 81,75% (90% ДИ 74,25−90,01%).

В то же время влияние приема пищи на C_{max} препарата оказалось несущественным, так как относительная биодоступность препарата Ранквилон® не выходила за пределы 90% ДИ 80,00−125,00%. Групповые оценки отношений среднего значения f” = C_{max}[fasting]/C_{max} [fed] (GeoLSM) составили 89,77% (90% ДИ 81,82−98,5%).

По результатам проведенного анализа мы не выявили статистически значимого вклада факторов “Прием пищи” и “Последовательность” на дисперсию логарифмически преобразованных фармакокинетических данных lnC_{max} и фактора “Последовательность” на дисперсию логарифмически преобразованных фармакокинетических данных $lnAUC_{(0-t)}$. Основными факторами, вносящими значимый вклад в наблюдаемую вариабельность данных, являются “Испытуемые” ($p<0,0001$ для $lnAUC_{(0-t)}$ и lnC_{max} $p<0,0001$), “Этап (период) исследования” ($p=0,0077$ для lnC_{max}) и “Прием пищи” ($p=0,001$ для $lnAUC_{(0-t)}$).

Среднее значение $AUC_{(0-t)}$ после однократного приема здоровыми добровольцами препарата Ранквилон® натощак составило 17,502±8,587 нг×ч/мл, после приема пищи − 21,971±13,015 нг×ч/мл. Таким образом, при приеме препарата Ранквилон® после приема пищи $AUC_{(0-t)}$ увеличивается примерно в 1,26 раза по сравнению с приемом препарата натощак.

Безопасность и переносимость. В анализ безопасности и переносимости исследуемого препарата включили данные всех 26 рандомизированных добровольцев. Все добровольцы приняли исследуемый препарат согласно протоколу в целом 9 мг за все исследование (3 таблетки по 1 мг в каждом периоде). Во время исследования зафиксировано одно НЯ (головная боль) у одного добровольца. НЯ было легкой степени тяжести, связь с исследуемым препаратом − возможная, завершилось выздоровлением и не потребовало медицинского вмешательства. НЯ наблюдалось после применения исследуемого препарата после приема пищи. Таким образом, общая частота НЯ в данном исследовании составила 3,8% (1/26).

Клинически значимых отклонений жизненно важных показателей и результатов физического обследования в ходе исследования не зарегистрировали. Все параметры ЭКГ и показатели лабораторных исследований (клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови) были в пределах нормальных референсных значений при проведении анализов на скрининге и при завершении исследования.

Доля добровольцев, которые досрочно прекратили участие в исследовании из-за возникновения НЯ/СНЯ, была равна 0. Единственное зарегистрированное в ходе исследования НЯ (головная боль) не соответствовало критериям досрочного выбывания добровольца из исследования.

Обсуждение

Прием пищи является одним из наиболее значимых факторов, оказывающих влияние на биодоступность лекарственных средств. На этапе всасывания лекарственного препарата в желудочно-кишечном тракте пища может изменять скорость растворения действующего вещества, значение pH в желудке и двенадцатиперстной кишке, удельную площадь всасывания лекарственного средства за счет перераспределения химуса в просвете кишечника и другие физиологические параметры. Лекарственный препарат может также конкурировать с компонентами пищи за белки-переносчики и мембранные рецепторы, которые влияют на абсорбцию препарата. Помимо этого, содержащиеся в пище молекулы белков, жиров и углеводов могут образовывать комплексы с лекарственным средством, что также может изменять фармакокинетические и фармакодинамические параметры препарата. На этапе метаболизма в печени пищевые продукты могут как индуцировать, так и ингибировать ферменты системы цитохрома P450 и P-гликопротеина [12]. Вышеописанные взаимодействия могут значительным образом изменять биодоступность вводимого препарата, что следует учитывать при разработке новых препаратов и особенно их пероральных лекарственных форм.

Фармацевтической компанией АО "Валента Фарм" в сотрудничестве с ФГБНУ "НИИ фармакологии имени В.В. Закусова" был разработан новый оригинальный препарат Ранквилон® в лекарственной форме таблетки по 1 мг. Проведенное исследование позволило установить, что прием препарата вместе с пищей в 1,26 раза увеличивает значение $AUC_{(0-t)}$ по сравнению с приемом препарата натощак.

Заключение

В проведенном исследовании изучались фармакокинетические параметры препарата Ранквилон® в форме таблеток по 1 мг в дозе 3 мг при однократном применении натощак и после приема пищи. Было установлено, что прием пищи статистически значимо повышает экспозицию препарата (значение $AUC_{(0-t)}$), но не оказывает значимого влияния на показатель C_{max}. Препарат показал хороший профиль безопасности – на протяжении всего исследования было зарегистрировано только одно НЯ легкой степени тяжести (головная боль) в группе добровольцев, принимавших препарат после приема пищи. Результаты проведенного исследования позволяют сделать вывод о том, что с учетом биодоступности и профиля безопасности препарат Ранквилон® в таблетках 1 мг предпочтительно принимать во время или после приема пищи.

Конфликт интересов: авторы статьи являются сотрудниками фармацевтической компании АО "Валента Фарм", исследовательского центра и биоаналитической лаборатории, на базе которых проводилось данное исследование. Статья опубликована при финансовой поддержке АО "Валента Фарм".

1. Munir S, Takov V. Generalized anxiety disorder. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Dec 24]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441870/
2. Сиволап Ю.П. Систематика и лечение тревожных расстройств. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2020;120(7):121-7 [Sivolap YuP. Systematics and treatment of anxiety disorders. Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova. 2020;120(7):121-7. (In Russ.)].
3. Bandelow B, Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. Dialogues Clin Neurosci 2015 Sep;17(3):327–35.
4. Вельтищев Д. Ю. Расстройство адаптации как стрессовый синдром: психопатология и терапия. Доктор.Ру 2013;5(83):76–81 [Veltishchev DYu. Adjustment disorder as stress syndrome: psychopathology and treatment. Doctor.Ru 2013;5(83):76–81 (In Russ.)].
5. Добрушина О.Р., Медведев В.Э. Сочетанная терапия неврастении в общей медицинской практике. Consilium Medicum 2016;18(2):95–9 [Dobrushina OR, Medvedev VE. Combined therapy of neurasthenia in general medical practice. Consilium Medicum 2016;18(2):95–9 (in Russ.)].
6. Дадашева К.Н., Агафонов Б.В., Дадашева М.Н., Подрезова Л.А. Неврастенический синдром в общеврачебной практике. Возможности терапии. РМЖ. Медицинское обозрение 2019;3(4(II)):91-5 [Dadasheva KN, Agafonov BV, Dadasheva MN, Podrezova LA. Asthenic syndrome in general practice: therapy possibilities. RMJ. Medical Review 2019;4(II):91–5 (in Russ.)].
7. Колик Л.Г., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. Об участии холецистокининовой системы в реализации анксиолитических эффектов дипептида ГБ-115. Бюллень экспериментальной биологии и медицины 2012;153(6):828-32 [Kolik LG, Gudasheva TA, Seredenin SB. Role of the cholecystokinin system in anxiolytic activity of dipeptide GB-115. Bullen Experimental Biology and Medicine 2012;153(6):828-32 (In Russ.)].
8. Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26.11.2019 г. № 202 "Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов".
9. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 "О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения".Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 "О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения".
10. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Миронов А.Н. Том 1. Гриф и К. 2012.
11. Отчет о клиническом исследовании № РАН-01-02-2021 "Открытое клиническое исследование I фазы по изучению влияния приема пищи на фармакокинетику препарата Ранквилон®, таблетки, 1 мг, у здоровых добровольцев при однократном применении" 2021.
12. Кирилюк А.А., Петрище Т.Л. Особенности влияния пищевых продуктов и их компонентов на фармакологическую активность лекарственных средств. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики 2017;1:51-63 [Kirilyuk AA, Petrishche TL. Characteristics of the influence of food products and their components for pharmacological activity of drugs. Current problems of health care and medical statistics 2017;1:51-63 (In Russ.)].

Evaluation of Ranquilon® pharmacokinetics, safety profile and tolerability in healthy volunteers: a phase I clinical trial

O. Dorofeeva[1], K. Zakharov[2], A. Grigoriev[3], V. Vasilyuk[2], A. Sidorova[3], A. Piven[3], N. Ivashkina[1], Globenko[4], A. Kapashin[4], O. Kovchan[4], M. Pasko[4]

[1]V.V. Zakusov Research Institute of Pharmacology, Moscow, [2]Research Center "EcoSafety" LLC, Moscow, [3]Research Center "Analytical Spectrometry" LLC, Moscow, [4] "Valenta Pharm" JSC, Moscow, Russia

Aim. Comparative evaluation of the pharmacokinetics, safety profile and tolerability of Ranquilon® 1 mg tablets with a single administration under fasting and fed conditions among healthy male and female volunteers.

Material and methods. In the open, prospective, randomized, three-period, crossover study, pharmacokinetics of the Ranquilon® 1-mg tablets was studied with three sequential doses of 3 mg (3 tablets) under fasting and fed conditions in 26 healthy female and male volunteers. In each study period, 16 blood samples were taken immediately before and within 10 hours after study drug administration. Quantitative determination of active ingredient of Ranquilon® in blood plasma samples was performed with high performance liquid chromatography-tandem mass-spectrometry method. The effect of food intake on the Ranquilon® pharmacokinetics was evaluated using the bioequivalence parameters $AUC_{(0-t)}$ and C_{max} obtained before and after food intake. We also assessed safety profile and tolerability of Ranquilon®.

Results. The impact of food intake on the study drug $AUC_{(0-t)}$ was statistically significant, since its geometric mean ratio under fasting and fed conditions was 81.75% (90% CI 74.25–90.01%), which is beyond the 90% CI of 80.00–125.00%. However, food intake had no impact on C_{max}, since its geometric mean ratio under fasting and fed conditions was 89.77% (90% CI: 81.82–98.5%) and fitted completely into the 80.00–125.00% interval. The average values of $AUC_{(0-t)}$ after a single dose of Ranquilon® in healthy volunteers under fasting and fed conditions were 17.502±8.587 ng×h/mL and 21.971±13.015 ng×h/mL, respectively. Therefore, the $AUC_{(0-t)}$ value increases by 1.26 times after Ranquilon® administration under fed condition compared with the fasting condition. During the study, one adverse event was reported in one volunteer (headache).

Conclusion. Our findings suggest that Ranquilon® 1 mg tablets should be taken during or after meals given its bioavailability and safety profile.

Key words: *N-(6-phenylhexanoyl)glycyl-L-tryptophan, Ranquilon®, pharmacokinetics, food intake, healthy volunteers, safety, tolerability.*

Conflict of interest: authors are employees of JSC Valenta Pharma, study center or analytical laboratory. Publication was supported by JSC Valenta Pharm.

Correspondence to: Pasko MA. Ryabinovaya, 26/10 Moscow 119530, Russia. Maksim.Pasko@valentapharm.com

To cite: Dorofeeva OA, Zakharov KA, Grigoriev AV, et al. Evaluation of Ranquilon® pharmacokinetics, safety profile and tolerability in healthy volunteers: a phase I clinical trial. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2023;32(1):49-55 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2023-1-49-55.

Новое в лечении сердечной недостаточности: верицигуат

В.Н. Хирманов

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

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

В обзоре рассмотрены фармакологические свойства и результаты клинических исследований верицигуата, который является стимулятором растворимой гуанилатциклазы и предназначен для лечения больных с хронической сердечной недостаточностью. Препарат уменьшает последствия эндотелиальной дисфункции и других нарушений, связанных с дефицитом биодоступного оксида азота и подавленной активностью растворимой гуанилатциклазы. Эффективность верицигуата при хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса доказана в клинических испытаниях SOCRATES-REDUCED и VICTORIA.

Ключевые слова. *Верицигуат, растворимая гуанилатциклаза, оксид азота, эндотелиальная дисфункция, сердечная недостаточность, лечение.*

Верицигуат является первым и пока единственным представителем нового класса лекарств – стимуляторов растворимой гуанилатциклазы (ГЦ), нашедшим клиническое применение. Препарат предназначен для лечения больных с выраженными проявлениями сердечной недостаточности (СН). Его действие направлено на коррекцию последствий эндотелиальной дисфункции, воспаления, оксидативного стресса и других нарушений, свойственных сердечной недостаточности и связанных с дефицитом биодоступного оксида азота (NO) и подавлением активности биохимического каскада NO–рГЦ–цГМФ. Эффективность верицигуата при хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса (СНнФВ) была доказана в клинических исследования SOCRATES-REDUCED и VICTORIA [1,2], а в исследованиях SOCRATES-PRESERVED и VITALITY оценивали возможность применения препарата при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) [3,4].

Для цитирования: Хирманов В.Н. Новое в лечении сердечной недостаточности: верицигуат. Клин фармакол тер 2023;32(1):56-63 [Khirmanov V. Vericiguate: a new treatment for chronic heart failure. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2023;32(1):56-63 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2023-1-56-63.

Гуанилатциклаза как мишень фармакологического воздействия

ГЦ – внутриклеточный фермент, служащий катализатором образования сигнальной молекулы – циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) – посредника при передаче регуляторных сигналов к специфическим протеинам, управляющим каскадами важнейших биохимических превращений и физиологических процессов в сосудах, сердце, почках и в организме в целом. Существуют две разновидности ГЦ – растворимая (рГЦ) и связанная с мембраной клетки (мГЦ), причем их функциональная активность настраивается разными регуляторами. Продукция мГЦ активируется извне циркулирующим в крови гормоном – натрийуретическим пептидом (ANP/BNP), рецептором к которому она служит, обеспечивая заданную эндокринную регуляцию. Стимулом к образованию рГЦ, структурно связанной с гемом, служит газообразная молекула NO. Эта молекула либо образуется внутри клетки, либо проникает в нее (благодаря своим малым размерам и липофильности) из ближайшего окружения (в основном из эндотелия) и обеспечивает ауто- и паракринную регуляцию. Опосредованные мембраносвязанной и растворимой ГЦ пути превращений расположены в пространстве клеток и функционируют автономно [5].

Гуанилатциклазы, как и биохимические каскады, которые ими запускаются, уже несколько десятилетий вызывают пристальный интерес ученых – биохимиков, физиологов, фармакологов и клиницистов, работающих в сфере кардиологии. Накопленные факты свидетельствуют о значимых нарушениях в этих каскадах при ряде пато-

логических процессов в сердечно-сосудистой системе (эндотелиальная дисфункция, артериальная гипертония, ишемия, гипертрофия и фиброз миокарда), а также при СН, к которой эти процессы приводят.

Эти научные данные стали стимулом к разработке подходов к фармакологической коррекции нарушений в системе NO–рГЦ–цГМФ для лечения СН [6-9]. Последовательная работа в этом направлении увенчалась успехами. За последние годы врачи успели оценить пользу клинического применения валсартана/сакубитрила, корректирующего процессы, которые запускаются натрийуретическим пептидом и мГЦ. Новейшим достижением стал верицигуат, который регулирует параллельный каскад, инициируемый оксидом азота и рГЦ.

NO и рГЦ в физиологической регуляции системы кровообращения

Регуляторная роль NO стала проясняться относительно недавно благодаря открытию, сделанному Феридом Мьюрэдом, Робертом Ферчготтом и Луисом Игнарро и отмеченному в 1998 году Нобелевской премией [10]. К настоящему времени известно, что NO обеспечивает не только ауторегуляцию тонуса в сосудах, но и выполняет множество других специфических функций в клетках тканей и органов, где зарождается эта молекула: иммунные реакции в сосудистом русле, клеточные механизмы свертывания крови, а также нейротрансмиссия. Сфокусируем внимание на сосудах, сердце и почках, повреждение которых имеет наибольшее значение в патогенезе СН.

NO в основном (более чем на 90%) образуется в клетках из L-аргинина и молекулярного кислорода при участии НАДФН и ключевого фермента – NO-синтазы. Наряду с синтезом из аргинина существует альтернативный путь образования NO – восстановление этой молекулы из нитратов и нитритов, эндогенных или поступающих с пищей. Этот путь, в отличие от основного, не зависит от напряжения кислорода и может даже усиливаться при гипоксии, ишемии и ацидозе [11,12]. NO – короткоживущая биомолекула. Важным механизмом ее инактивации является окисление в нитрит (NO_2), нитрат (NO_3), а также перекисное окисление – реакция с супероксидным анионом (O_2^{2+}), приводящая к образованию мощного оксиданта – пероксинитрита ($ONOO^-$). Биосинтез и деградация NO взаимосвязаны с состоянием клеток.

В тканях сосудов и сердца основным источником биодоступного NO являются эндотелиоциты сосудов и эндокарда (более чем 90%), в меньшей степени – кардиомиоциты, нейроны и клетки крови [13-15]. Интенсивность синтеза NO в эндотелиоцитах зависит от механического напряжения, возникающего на их поверхности в условиях пульсирующего кровотока [16-18]. Рецепторами этих стимулов в эндотелиальных клетках служат гликокаликсный каркас их поверхности, обращенной к просвету сосуда, и связанные с ним механочувствительные ионные каналы [19,20]. Посредством специализированных трансмембранных молекул (синдеканов) и ионных токов они регулируют активность эндотелиальной NO-синтазы, т.е. продукцию NO [21,22]. Чем выше в физиологических условиях давление пульсирующего тока крови на эндотелий сосудов и сердца, тем больше вырабатывается здесь NO. Проникая в прилегающие слои гладкомышечных клеток, NO стимулирует в них растворимую ГЦ, которая обеспечивает релаксацию этих клеток, т.е. дилатацию сосудов.

В клетках миокарда и почек синтез NO тоже поддерживает локальную ауторегуляцию. В кардиомиоцитах продукция NO зависит от диастолического заполнения и систолического напряжения миокарда. Эти параметры в кардиомиоцитах, как и в эндотелиоцитах, детектируются механорецепторами (Piezo1/2), раздражение которых вызывает усиление активности NO-синтазы [16,23]. NO, в свою очередь, регулирует электромеханические процессы в кардиомиоцитах [17], быстро включая механизм Франка-Старлинга, способствуя диастолической релаксации [14,15,24-27], а в долгосрочном плане сдерживая процессы патологического ремоделирования миокарда [7,28,29].

В эпителиоцитах юкстагломерулярного аппарата почек (*macula densa*) интенсивность синтеза NO зависит от концентрации натрия, pH, а также от давления со стороны прилегающих к этим клеткам приносящих и выносящих артериол клубочков [12,30]. NO посредством рГЦ участвует в физиологической регуляции кровообращения в почках, а также водно-электролитного гомеостаза в организме. Кроме того, NO существенно ограничивает в почках гипертрофию, фиброз и избыточное накопление межклеточного вещества [31-33].

Роль дефицита NO и рГЦ в развитии дисфункции эндотелия и сердечной недостаточности

Непосредственной причиной ослабления активности рГЦ в сердце является дефицит продукции NO. В механизмах биопревращений этой молекулы много уязвимых мест. Ими являются кровоснабжение сердца, состояние эндотелия эндокарда и коронарного русла, регуляция синтеза и деградации NO.

Функциональное состояние сердца зависит от его магистрального и микроциркуляторного кровоснабжения. Не только атеросклеротическое поражение крупных эпикардиальных артерий при ишемической болезни сердца, но и микроваскулярные повреждения при многих кардиомиопатиях приводят к развитию СН [34-36]. Существенную роль при этом играют нарушения продукции NO и его доставки к миоцитам вследствие микроциркуляторных и эндотелиальных нарушений [37,38].

Эндотелий, располагающийся на границе крови и стенки сосуда, подвержен воздействию множества повреждающих факторов – физических (гемодинамических) и гемических (обусловленных присутствием в крови агрессивных агентов – инфекционных, клеточных, иммунных, химических). Повреждение эндотелия

ТАБЛИЦА. 1. Нарушения в системе NO–рГЦ–цГМФ при сердечной недостаточности [7]

Хроническая сердечная недостаточность
- Повышенный уровень цитокинов, в частности фактора некроза опухоли-α.
- Дисфункция и апоптоз эндотелиоцитов.
- Подавление активности или выключение эндотелиальной NO-синтазы и продукция оксидантов.
- Инактивация NO супероксид-анионом.
- Нарушение вследствие оксидативного стресса окислительно-восстановительного состояния рГЦ к снижение ее чувствительности к NO.
- Нарушение вазомоторной регуляции коронарного кровотока.
- Нарушения перфузии миокарда и функции желудочков.
- Увеличение жесткости сосудов и неадекватная перфузия субэндокарда.
- Снижение способности к NO-зависимой релаксации гладкой мускулатуры сосудов.
- Нарушение растяжимости артерий и диастолической релаксации левого желудочка.
- Усиленная экспрессия и активность матриксных металлопротеиназ.
- Нарушение высвобождения NO при нагрузках и их переносимости.
- Истощение энергетических ресурсов миокарда вследствие нарушения регуляции энергетики миокарда, включая митохондриальное дыхание, потребление кислорода и утилизацию субстратов.
- Снижение парасимпатического тонуса и вариабельности частоты ритма сердца вследствие дефицита NO.
- Увеличение продукции альдостерона надпочечниками, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и усиление нейрогуморальной стимуляции.
- Снижение вызванного рГЦ фосфорилирования тропонина I, разрыв Са-зависимых процессов диастолическое перекрестного связывания и укорочения миоцитов, что приводит к увеличению ригидности миокарда.

Острая сердечная недостаточность
- Разобщение регуляции NO нормального взаимодействия функции желудочков и сосудистого тонуса.
- Снижение перфузии миокарда при повышении его сократительной работы.
- Увеличение симпатического тонуса и высвобождения катехоламинов.
- Усиленная вазоконстрикция под действием эндотелина-1.
- Ослабление регуляции NO адгезии лейкоцитов и миграции моноцитов
- Ослабление экскреции натрия почками.

Легочная гипертензия и функция правого желудочка
- Нарушение NO-зависимого базального тонуса сосудов.
- Ослабление NO-стимулируемой вазодилатации в ответ на стимуляцию эндотелия.
- Расстройство регуляции тонуса гладкой мускулатуры и ремоделирование легочных сосудов.
- Повышение легочного сосудистого сопротивления.
- Ослабление регуляции NO секреторной активности тромбоцитов, их агрегации и тромбообразования.
- Увеличенная проницаемость сосудов.

Функция почек
- Нарушение NO-зависимой релаксации афферентных и эфферентных артериол.
- Расстройство медуллярного почечного кровотока.
- Нарушение почечной клубочковой гемодинамики.
- Нарушение канальцевого транспорта и тубуло-гломерулярного взаимодействия.
- Изменение реабсорбции воды и бикарбоната, регулируемых NO.
- Ослабление ингибирования NO обмена Na^+/H^+ и Na^+/K^+-АТФазной активности.
- Нарушение регуляции NO реабсорбции Na+ и воды в собирательных канальцах.
- Нарушение водно-солевого баланса.
- Дисбаланс NO может приводить к вазомоторной нефропатии.

чаще всего связано с теми же патологическими процессами, которые вызывают СН: артериальной гипертонией, атеросклерозом, сахарным диабетом, оксидативным стрессом, клапанными пороками, кардиомиопатиями [39]. Инфекционные болезни, такие как COVID-19, грипп и многие другие, тоже вызывают как эндотелиальную дисфункцию, так и повреждение миокарда [40-42]. Существуют и генетически обусловленные формы предрасположенности к эндотелиальной дисфункции [43-46].

Снижение активности NO-синтазы закономерно для ишемии, оксидативного стресса, воздействия многих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [47]. При этом возникает дефицит биодоступного L-аргинина и накопление его токсичных метаболитов – ADMA и L-NMMA [48-50], подавляющих активность NO-синтазы. Многочисленные причины и следствия нарушений в системе NO–рГЦ–цГМФ при сердечной недостаточности обобщены M. Gheorghiade и соавт. (табл. 1) [7].

Влияние NO и эндотелиальной дисфункции на течение СН и возможности лечения

В ряде исследований было доказано, что дефицит NO и дисфункция эндотелия ассоциированы с вероятностью возникновения, выраженностью клинических проявлений и исходами острой и хронической СН [51-57]. В связи с этим стала актуальной задача рациональной фармакологической коррекции последствий дисфункции эндотелия и дефицита NO с целью лечения СН. Существует несколько возможностей косвенного фармакологического влияния на эти процессы с помощью препаратов, которые уже успешно применяются для лечения СН (ингибиторы АПФ и блокаторы ангиотензиновых рецепторов, валсартан/сакубитрил и ингибиторы SGLT2) [58-62], а также атеросклероза (статины) [63]. Что касается заместительной терапии в форме применения нитратов и донаторов NO, то их положительное влияние на гемодинамику, ремоделирование, а в некоторых группах пациентов (у афроамериканцев с тяжелой СН) – на выживаемость [58,64] обычно с течением времени нивелируется в результате возникновения побочных эффектов (чаще артериальной гипотензии), толерантности и оксидативного стресса.

Препараты, созданные для целенаправленного усиливающего воздействия на рГЦ (-цигуаты), образуют два класса: стимуляторы рГЦ и активаторы рГЦ. Они различаются по месту приложения (цельная молекула фермента, включающая гем, т.е. голоструктура, или только его пептидный фрагмент – апоструктура) и типу воздействия на эти субстраты.

Механизм действия верицигуата. Препарат является стимулятором рГЦ, фармакологический эффект достигается увеличением ее чувствительности к NO, а при его дефиците – непосредственной стимуляцией голоструктуры рГЦ [7]. Такое двойное действие стимулятора рГЦ удачно подходит для регулируемой фармакологической коррекции СН, при которой имеются как дефицит биодоступного NO, так и оксидативный стресс,

причем в окисленном состоянии гема (-Fe^{3+}), входящего в голоструктуру фермента, его чувствительность к NO подавлена.

Альтернативой фармакологической коррекции рГЦ может быть активация ее апоструктуры (т.е. молекулы вне гема). Однако этот путь представляется менее успешным, так как препараты с таким действием – активаторы рГЦ, исключают регуляторные влияния эндогенного NO, избыточно снижают АД и плохо переносятся [65].

Верицигуат обладает высокой биодоступностью, при приеме с пищей отлично (на 93%) всасывается в кишечнике [7,66], при этом его фармакокинетика довольно стабильна [67,68]. К тому же она не зависит от возраста, пола, расы, уровня в крови билирубина и альбумина, скорости клубочковой фильтрации, а также от функционального класса СН, фракции выброса левого желудочка и уровня в крови NT-proBNP. Единственный фактор, влияющий на фармакокинетику верицигуата, – это масса тела и ее изменения [69]. В плазме верицигуат на 98% связан с протеином (в основном альбумином), клиренс медленный (1,6 л/ч у здоровых людей), объем распределения в среднем составляет около 44 л. У здоровых людей примерно 53% дозы выводится с мочой и 45% – с калом. Препарат можно принимать без коррекции дозы при снижении скорости клубочковой фильтрации вплоть до 15 мл/мин/1,73 $м^2$ или при наличии умеренного заболевания печени [68]. Длительный период полувыведения (18–22 ч) позволяет назначать верицигуат внутрь один раз в сутки [68,70,71].

В организме верицигуат превращается в основном в N-глюкуронид, который инертен в отношении ГЦ. Лишь малая часть верицигуата (<5%) метаболизируется под действием CYP. Препарат и его глюкуронид не подавляют основные изоформы CYP и UGT, а также ключевые транспортные белки и не являются индукторами CYP, поэтому верицигуат слабо взаимодействует с другими лекарственными средствами [66,70].

В клинических исследования первой фазы (на здоровых добровольцах) при приеме верицигуата не были выявлены клинически значимые нарушения лабораторных параметров, а также опасные нежелательные явления [68]. Наиболее частыми побочными эффектами были симптомы, связанные с релаксацией гладкой мускулатуры как сосудов, так и желудочно-кишечного тракта: головная боль и постуральное головокружение (то и другое с частотой 7,2%), а также гипотензия и диспептические нарушения.

Исследования эффективности и безопасности верицигуата при СНсФВ. С учетом фармакологических свойств верицигуата, хорошей переносимости и обнадеживающих результатов применения при экспериментальной сердечной недостаточности с сохраненным сердечным выбросом [72] препарат был изучен в двух рандомизированных клинических исследованиях. Их результаты оказались противоречивыми и в целом не подтверждают эффективность верицигуата при данной форме сердечной недостаточности.

В исследовании II фазы SOCRATES-PRESERVED в течение 12 недель оценивали безопасность, переносимость и фармакологические свойства четырех доз верицигуата у 477 пациентов с хронической СН II–IV функционального класса (фракция выброса левого желудочка не менее 45%), перенесших декомпенсацию СН в течение 4 предшествующих недель, в связи с чем им потребовалась госпитализация или проведение в амбулаторных условиях внутривенной диуретической терапии (табл. 2) [3]. Главные показатели эффективности (динамика концентрации NT-proBNP и объема левого предсердия) не различались между группами пациентов, которые принимали верицигуат или плацебо. Тем не менее у пациентов, получавших максимальные дозы верицигуата, отмечено улучшение показателей качества жизни и состояния здоровья, оцененных по шкале KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score) [3,73]. Верицигуат хорошо переносился, частота побочных эффектов была несколько ниже, чем при приеме плацебо; артериальная гипотензия возникала не чаще даже при приеме максимальной суточной дозы в 10 мг, а необходимость отмены исследуемого препарата отмечалась редко [3].

В исследовании IIb фазы VITALITY изучалось влияние верицигуата на качество жизни (шкала KCCQ) и переносимость нагрузок (тест с 6-минутной ходьбой – T6MX) у 789 пациентов с СН и фракцией выброса левого желудочка не менее 45% с эпизодом декомпенсации на протяжении предыдущего полугода, при которой потребовалась госпитализация или внутривенное введение диуретика (табл. 2). Дозу верицигуата титровали до 15 или 10 мг/сут. Спустя 24 недели по обоим показателям эффективности не выявлено существенных различий между группами верицигуата и плацебо [4]. Следует отметить, что возможные побочные эффекты (тенденция к систолической гипотензии, обмороки, анемия) не выглядели столь благополучно, как в исследовании SOCRATES-PRESERVED, хотя и не сообщалось о достоверных отличиях частоты этих явлений по сравнению с таковой в группе плацебо [4].

Исследования эффективности и безопасности верицигуата при СНнФВ. В исследовании II фазы SOCRATES-REDUCED оценивали переносимость и оптимальную дозу верицигуата у 456 пациентов с хронической СНнФВ II–IV функционального класса (фракция выброса левого желудочка менее 45%, в среднем – 29,6%) и повышенными уровнями BNP или NT-proBNP (табл. 2). Все они перенесли декомпенсацию СН в течение предыдущих 4 недель несмотря на стандартную терапию. В течение 12 недель уровень NTproBNP (первичная конечная точка) в группах верицигуата и плацебо в целом достоверно не изменился, хотя он снизился при приеме более высоких доз верицигуата [1,74]. По данным эхокардиографии, у пациентов, получавших верицигуат в дозе 10 мг/сут, отмечено умеренное, но статистически значимое увеличение фракции выброса левого желудочка, не сопровождавшееся существенным снижением конечных диастолического или систоличе-

ТАБЛИЦА 2. Клинические исследования верицигуата

Критерии включения	Число пациентов	Лечение (дозы)	Длительность лечения	Результаты (эффективность)
SOCRATES REDUCED (II фаза, СНнФВ) [1]				
• СН, ФВ ЛЖ<45% • <4 недель после декомпенсации	Включены: 456, завершили: 351	Верицигуат 1,25/2,5/5/10 мг/сут или плацебо	12 недель	• Через 12 недель NTproBNP не изменился по сравнению с исходным
VICTORIA (III фаза, СНнФВ) [2]				
• СН, ФВ ЛЖ<45%, II-IV ФК • BNP⩾300 нг/л или NTproBNP ⩾1000 нг/л (ФП: ⩾500 и 1600 нг/л) • Госпитализация из-за СН <6 мес назад • Ухудшение СН и внутривенные диуретики <3 мес назад	Включены 5050 (1175 прервали лечение, но включены в анализ)	Верицигуат 1,25/2,5/5/10 мг/сут (целевая доза 10 мг/сут достигнута у 89,2%) или плацебо	В среднем около 11 мес	• Смерть от сердечно-сосудистых причин или госпитализация по поводу СН: ОР 0,90. • Госпитализация по поводу СН: ОР 0,91. • Смерть по любой причине: ОР 0,95.
SOCRATES-PRESERVED (II фаза, СНсФВ) [3]				
• СН, ФВ ЛЖ⩾45%, II-III ФК • Госпитализация по поводу СН<4 недель • BNP⩾100 нг/л или NTproBNP⩾1000 нг/л (ФП: ⩾200 и ⩾600 нг/л) • ГЛЖ или дилатация ЛП	477 включены, 325 завершили лечение	Верицигуат (фиксированные дозы 1,25 или 2,5 мг/сут или титрование дозы 2,5-5 мг или 2,5-10 мг/сут) или плацебо	12 недель	• NTproBNP и объем ЛП через 12 недель не изменились по сравнению с исходными • Значительное улучшение KCCQ через 24 недели при лечении верицигуатом по сравнению с плацебо
VITALITY (IIb фаза, СНсФВ) [4]				
• СН, ФВ ЛЖ⩾45%, II-III ФК • Госпитализация из-за СН или ухудшение СН и внутривенные диуретики <6 мес • BNP⩾100 нг/л или NTproBNP⩾1000 нг/л (ФП: ⩾200 и ⩾600 нг/л) • Дилатация ЛП	789 включены, 761 вошли в анализ	Верицигуат (дозу титровали до 15 или 10 мг/сут) или плацебо	12 недель	• Значительное изменение KCCQ через 12 недель • Отсутствие изменений показателя теста с шестиминутной ходьбой через 24 недели

Примечание: ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка, ЛП - левое предсердие, ФК - функциональный класс, ГЛЖ - гипертрофия ЛЖ, ФП - фибрилляция предсердий

ского объемов левого желудочка. Частота госпитализаций по поводу СН (вторичная конечная точка) была сходной в группах сравнения, однако она была ниже при использовании наиболее высоких доз верицигуата, что могло свидетельствовать о большей их эффективности. АД и частота сердечных сокращений не изменились по сравнению с исходными значениями [1]. Переносимость верицигуата была хорошей у пациентов, получавших несколько других препаратов. Частота серьезных побочных эффектов (острое повреждение почек, требующее лечения, обмороки или артериальная гипотензия) у пациентов, получавших верицигуат, оказалась даже ниже, чем у пациентов группы плацебо [1].

VICTORIA − крупное исследование III фазы, в котором эффективность и безопасность верицигуата изучали у 5050 взрослых пациентов с хронической СН II−IV функционального класса со сниженной фракцией выброса левого желудочка (<45%) и повышенным уровнем BNP или NT-proBNP, получавших стандартную терапию после эпизода декомпенсации СН (в пределах 30 дней до рандомизации) (табл. 2). Фракция выброса левого желудочка в среднем составила 29% [75,76]. Верицигуат назначали в стартовой дозе 2,5 мг/сут, которую постепенно увеличивали до 5 или 10 мг/сут, причем в 89,2% случаев удалось достичь эти целевые дозы [2]. Длительность наблюдения составила в среднем 10,8 мес. Отношение рисков смерти от сердечно-сосудистых причин или госпитализации по поводу СН, которые служили главным показателем эффективности, в группе верицигуата было на 10% ниже, чем в группе плацебо. Абсолютное снижение числа таких исходов составило 4,2 случая на 100 пациенто-лет. Это означает, что для предотвращения одного осложнения в течение одного года необходимо пролечить верицигуатом 24 пациентов, получающих стандартную терапию. Частота смерти по любой причине или первой госпитализации по поводу СН (комбинированная вторичная точка) в группе верицигуата также достоверно снизилась на 3% по сравнению с плацебо [2,76]. Риск смерти по любой причине не различался между двумя группами [2]. Результаты анализа первичной точки были сходными в различных подгруппах пациентов.

В недавних крупных клинических исследованиях новых лекарственных препаратов для лечения СНнФВ − верицигуата, валсартана/сакубитрила и дапаглифлозина (VICTORIA, PARADIGM-HF и DAPA-HF, соответственно) главным показателем эффективности была комбинация случаев смертей по сердечно-сосудистым причинам и госпитализации по поводу СН [77,78]. Снижение абсолютного риска этих событий оказалось сопоставимым при лечении верицигуатом и дапаглифлозином и было больше при применении верицигуата, чем валсартана/сакубитрила [67,79]. При этом в исследовании VICTORIA пациенты были старше, менее стабильны, а их состояние было более тяжелым, чем в исследованиях PARADIGM-HF [77] и DAPA-HF [78].

Всем пациентам, включенным в исследование VICTORIA, из-за декомпенсации СН потребовалась госпитализация незадолго до рандомизации, в то время как в исследованиях PARADIGM-HF и DAPA-HF частота госпитализаций по поводу СН составила 62,5% и 47,5%, соответственно. Более того, у пациентов, включенных в исследование VICTORIA, средний уровень NT-proBNP/BNP был выше, чем в иследованиях PARADIGM-HF и DAPA-HF, и была больше доля пациентов с III-IV функциональными классами СН (41%) [77-80].

В когорте тяжелых пациентов, включенных в исследование VICTORIA, побочные эффекты наблюдались часто. Серьезные нежелательные явления в группах верицигуата и плацебо отмечены у 32,8% и 34,8% пациентов, соответственно, а любые нежелательные явления – у 80,5% и 81,0% [2]. Структура нежелательных явлений у пациентов с СНсФВ мало отличалась от таковой у здоровых добровольцев. Особое внимание исследователей было привлечено к оценке вероятности возникновения артериальной гипотензии и обмороков, особенно среди пациентов, предрасположенных к этим реакциям [81]. Клинически явная артериальная гипотензия наблюдалась у 9,1% и 7,9% пациентов, получавших верицигуат и плацебо, соответственно, а обмороки – у 4,0% и 3,5%. Разница в обоих случаях была недостоверной. Вероятность артериальной гипотензии в обеих группах была выше во время титрования доз (в пределах от 4 до 16 недель). У пациентов старше 75 лет в это время систолическое АД при лечении верицигуатом снижалось в большей степени, чем при приеме плаебо, однако затем оно возвращалось к исходному уровню. У пациентов с исходным систолическим АД менее 110 мм рт. ст. не выявлено увеличения частоты развития артериальной гипотензии и обмороков при лечении верицигуатом. Таким образом, лечение верицигуатом можно считать достаточно безопасным как в общей популяции больных с СНсФВ, недавно перенесших декомпенсацию СН, так и у потенциально уязвимых пациентов.

Привлек к себе внимания и вопрос о переносимости верицигуата в комбинации с валсартаном/сакубитрилом. Это связано с тем, что оба препарата действуют на каскады, в которых участвуют гуанилатциклазы (рГЦ и мГЦ). При анализе 731 пациента, включенного в исследование VICTORIA, было установлено, что совместное применение двух препаратов в течение более 3 мес не влияет на эффективность верицигуата и не ухудшает его переносимость, в частности не сопровождается увеличением частоты развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии или дисфункции почек. Характерно, что валсартан/сакубитрил чаще потребовалось назначать на фоне приема плацебо, а не верицигуата [82].

Дополнительного внимания заслуживает и анемия, которая к моменту включения в исследование имелась более чем у трети пациентов (35,7%) и сопровождалась повышением вероятности развития неблагоприятных исходов. При лечении верицигуатом анемия развивалась чаще, чем при приеме плацебо (7,6% и 5,7%, соответственно). Генез такой анемии не ясен. Лишь у 1,6% пациентов с анемией, возникшей при приеме верицигуата, она была расценена как серьезное нежелательное явление [2]. Анемия развивалась только в первые 16 недель лечения, в дальнейшем не нарастала и не повлияла на эффективность верицигуата [84].

С учетом предварительных данных о возможных благоприятных нефротропных эффектах [85,86] и хорошей клинической переносимости верицигуата допускалось включение в исследование VICTORIA пациентов со сниженной скоростью клубочковой фильтрацией (до 15 мл/мин/1,73 м^2), а гиперкалиемия не была критерием исключения [75]. Полученная благодаря этому информация представляет ценность для клинической практики, так как подобные нарушения часто встречаются у пациентов с СН и негативно влияют на прогноз, а возможности лечения при этом очень ограничены как из-за побочных эффектов, так и малой изученности лекарственных средств в таких ситуациях. До недавнего времени пороговой величиной скорости клубочковой фильтрации для участия пациентов в исследованиях лекарств для лечения СН было 30 мл/мин/1,73 м^2, что соответствует повышению сывороточного уровня креатинина до 220-265 мкмоль/л. Только в одно крупное клиническое исследование EMPEROR-Reduced (в нем изучался эмпаглифлозин) включали пациентов со скоростью клубочковой фильтрации, сниженной до 20 мл/мин/1,73 м^2 [87]. В исследовании VICTORIA было установлено, что верицигуат не вызывает значимых расстройств электролитного баланса и нарастание азотемии и эффективен у пациентов с различным функциональным состоянием почек [88].

В исследовании VICTORIA доля пациентов, перенесших инфаркт миокарда и/или реваскуляризацию коронарных артерий, составила 54%. В этой группе больных, отличавшихся наличием множественных дополнительных факторов рисков (сахарный диабет, почечная недостаточность, более старший возраст, более частое использование имлантируемых устройств), верицигуат оказался безопасным и эффективным, хотя и в меньшей степени, чем у остальных пациентов [89].

В исследование VICTORIA включали пациентов с тяжелой хронической СН, недавно перенесших ее декомпенсацию. В связи с этим у них часто определялись очень высокие исходные уровни NT-proBNP. В среднем этот показатель составил 2816 пг/мл и значительно превышал таковой в других рандомизированных исследованиях лекарственных средств для лечения СН [83,90]. В четвертом квартиле этот показатель превышал 5314 пг/мл [83]. В группе верицируата уровень NT-proBNP снижался значительно в большей степени, чем в группе плацебо, и реже повышался в дальнейшем (после 16-й недели). Преимущества верицигуата перед плацебо проявлялись главным образом при значениях этого параметра <8000 пг/мл и еще более отчетливо при уровне <4000 пг/мл [91,92]. Пациенты, у которых значения NT-proBNP находились в четвертом квартиле, отличались рядом неблагоприятных особенностей: у них были ниже исходные скорость клубочковой фильт-

рации и уровень гемоглобина, чаще встречалась фибрилляция предсердий, реже удавалось достичь целевую дозу верицигуата, таких пациентов чаще включали в исследование в момент госпитализации по поводу декомпенсации СН [83].

Заключение

Итак, в арсенале средств лечения больных хронической СН появилось еще один эффективный препарат – верицигуат. Он действует на важное, но до сих пор недоступное для фармакологической коррекции звено патогенеза СН – стимулирует рГЦ и восстанавливает функционирование биохимического каскада рГЦ–цГМФ, ослабленного дефицитом биологической продукции NO вследствие воспаления, оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции. Верицигуат неплохо переносится, обладает удобными для применения фармакокинетическими свойствами и не вызывает нежелательных взаимодействий с другими лекарствами. При назначении верицигуата больным тяжелой хронической СН со сниженной фракцией выброса левого желудочка, недавно перенесших декомпенсацию СН несмотря на стандартное лечение, можно рассчитывать на значительный дополнительный эффект: снижение вероятности сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу СН. Верицигуат одобрен к клиническому применению в 2021 году в США (Управлением по контролю за продуктами и лекарствами, FDA) и в Европейском Союзе (Европейским агентством по лекарственным средствам, EMA). В России подобное решение Министерства здравоохранения ожидается в ближайшее время.

Конфликт интересов: нет.

1. Gheorghiade M, Greene SJ, Butler J, et al. Effect of vericiguat, a soluble guanylate cyclase stimulator, on natriuretic peptide levels in patients with worsening chronic heart failure and reduced ejection fraction: the SOCRATES-REDUCED randomized trial. JAMA 2015;314(21):2251-62.
2. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2020;382(20):1883-93.
3. Pieske B, Maggioni AP, Lam CSP, et al. Vericiguat in patients with worsening chronic heart failure and preserved ejection fraction: results of the SOluble guanylate Cyclase stimulatoR in heArT failurE patientS with PRESERVED EF (SOCRATES-PRESERVED) study. Eur Heart J 2017;38(15):1119-27.
4. Armstrong PW, Lam CSP, Anstrom KJ, et al. Effect of vericiguat vs placebo on quality of life in patients with heart failure and preserved ejection fraction: the VITALITY-HFpEF randomized clinical trial. JAMA 2020;324(15):1512-21.
5. Piggott LA, Hassell KA, Berkova Z, et al. Natriuretic peptides and nitric oxide stimulate cGMP synthesis in different cellular compartments. J Gen Physiol 2006;128(1):3-14.
6. Tsai EJ, Kass DA. Cyclic GMP signaling in cardiovascular pathophysiology and therapeutics. Pharmacol Ther 2009;122(3):216-38.
7. Gheorghiade M, Marti CN, Sabbah HN, et al. Soluble guanylate cyclase: a potential therapeutic target for heart failure. Heart Fail Rev 2013;18(2):123-34.
8. Mann DL, Felker GM. Mechanisms and models in heart failure: a translational approach. Circ Res 2021;128(10):1435-50.
9. Jeson Sangaralingham S, Kuhn M, Cannone V, et al. Natriuretic peptide pathways in heart failure - further therapeutic possibilities. Cardiovasc Res 2022 Aug 25:cvac125.
10. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 1980;288:373–6.
11. Gautier C, van Faassen E, Mikula I, et al. Endothelial nitric oxide synthase reduces nitrite anions to NO under anoxia. Biochem Biophys Res Commun 2006;341(3):816-21.
12. CarlstrЂm M. Nitric oxide signalling in kidney regulation and cardiometabolic health. Nat Rev Nephrol 2021;17 (9):575-90.
13. Ursell PC, Mayes M. Anatomic distribution of nitric oxide synthase in the heart. Int J Cardiol 1995;50(3):217-23.
14. Drexler H, KKstner S, Strobel A, et al. Expression, activity and functional significance of inducible nitric oxide synthase in the failing human heart. J Am Coll Cardiol 1998;32(4):955-63.
15. Dedkova EN, Wang YG, Ji X, et al. Signalling mechanisms in contraction-mediated stimulation of intracellular NO production in cat ventricular myocytes. J Physiol 2007;580 (Pt 1):327-45.
16. Wong TY, Juang WC, Tsai CT, et al. Mechanical stretching simulates cardiac physiology and pathology through mechanosensor Piezo1. J Clin Med 2018;7:410.
17. Boycott HE, Nguyen MN, Vrellaku B, et al. Nitric oxide and mechano-electrical transduction in cardiomyocytes. Front Physiol 2020;11:606740.
18. He L, Zhang CL, Chen Q, et al. Endothelial shear stress signal transduction and atherogenesis: From mechanisms to therapeutics. Pharmacol Ther 2022;235: 108152.
19. Fang Y, Wu D, Birukov KG. Mechanosensing and mechanoregulation of endothelial cell functions. Compr Physiol 2019;9(2):873-904.
20. Fels J, Kusche-Vihrog K. Endothelial nanomechanics in the context of endothelial (dys)function and Inflammation. Antioxid Redox Signal 2019;30(7):945-59.
21. Dragovich MA, Chester D, Fu BM, et al. Mechanotransduction of the endothelial glycocalyx mediates nitric oxide production through activation of TRP channels. Am J Physiol Cell Physiol 2016;311(6):C846-53.
22. Milusev A, Rieben R, Sorvillo N. The endothelial glycocalyx: a possible therapeutic target in cardiovascular disorders. Front Cardiovasc Med 2022;9:897087.
23. Cheng TH, Chen JJ, Shih NL, et al. Mechanical stretch induces endothelial nitric oxide synthase gene expression in neonatal rat cardiomyocytes. Clin Exp Pharmacol Physiol 2009;36(5-6):559-66.
24. Paulus WJ, Vantrimpont PJ, Shah AM. Acute effects of nitric oxide on left ventricular relaxation and diastolic distensibility in humans. Assessment by bicoronary sodium nitroprusside infusion. Circulation.1994;89(5):2070-8.
25. Mohan P, Brutsaert DL, Paulus WJ, Sys SU. Myocardial contractile response to nitric oxide and cGMP. Circulation 1996;93(6):1223-9.
26. Paulus WJ, Bronzwaer JG. Nitric oxide's role in the heart: control of beating or breathing? Am J Physiol Heart Circ Physiol 2004;287(1):H8-13.
27. Kohlhaas M, Nickel AG, Bergem S, et al. Endogenous nitric oxide formation in cardiac myocytes does not control respiration during β-adrenergic stimulation. J Physiol 2017;595 (12):3781-98.
28. Fraccarollo D, Galuppo P, Motschenbacher S, et al. Soluble guanylyl cyclase activation improves progressive cardiac remodeling and failure after myocardial infarction. Cardioprotection over ACE inhibition. Basic Res Cardiol 2014;109: 421.
29. RЯdebusch J, Benkner A, Nath N, et al. Stimulation of soluble guanylyl cyclase (sGC) by riociguat attenuates heart failure and pathological cardiac remodelling. Br J Pharmacol 2022;179(11):2430-42.
30. Lu D., Fu Y, Lopez-Ruiz A, et al. Salt-sensitive splice variant of nNOS expressed in the macula densa cells. Am J Physiol Renal Physiol 2010;298(6):F1465-71.
31. Wang-Rosenke Y, Neumayer HH, Peters H. NO signaling through cGMP in renal tissue fibrosis and beyond: key pathway and novel therapeutic target. Curr Med Chem 2008;15(14):1396-406.
32. Nagasu H, Satoh M, Kidokoro K, et al. Endothelial dysfunction promotes the transition from compensatory renal hypertrophy to kidney injury after unilateral nephrectomy in mice. Am J Physiol Renal Physiol 2012;302(11):F1402-8.
33. Schinner E, Wetzl V, Schlossmann J. Cyclic nucleotide signalling in kidney fibrosis. Int J Mol Sci 2015;16(2):2320-51.
34. Mathier MA, Rose GA, Fifer MA, et al. Coronary endothelial dysfunction in patients with acute-onset idiopathic dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 1998;32(1):216-24.
35. Treasure CB, Vita JA, Cox DA, et al. Endothelium-dependent dilation of the coronary microvasculature is impaired in dilated cardiomyopathy. Circulation 1990;81(3):772-9.
36. Tio RA, Slart RH, de Boer RA, et al. Reduced regional myocardial perfusion reserve is associated with impaired contractile performance in idiopathic dilated cardiomyopathy. Neth Heart J 2009;17(12):470-4.
37. Godo S, Takahashi J, Yasuda S, Shimokawa H. Endothelium in coronary macrovascular and microvascular diseases. J Cardiovasc Pharmacol 2021;78(Suppl 6):S19-29.
38. Heusch G. Coronary blood flow in heart failure: cause, consequence and bystander. Basic Res Cardiol 2022;117(1):1.
39. Pancaldi E, Tedino C, Riccardi M, et al. Endothelial function evaluation in idiopathic vs. ischemic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiovasc Dis 2022;12:136-42.
40. Armstrong SM, Darwish I, Lee WL. Endothelial activation and dysfunction in the pathogenesis of influenza A virus infection. Virulence 2013;4(6):537-42.
41. Bogdanov VY, Khirmanov VN. SARS-CoV-2, platelets, and endothelium: coexistence in space and time, or a pernicious ménage à trois? Vasc Biol 2022;4(1):R35-43.
42. Hattori Y, Hattori K, Machida T, Matsuda N. Vascular endotheliitis associated with infections: Its pathogenetic role and therapeutic implication. Biochem Pharmacol 2022;197:114909.
43. Alvarado-Vasquez N, Zapata E, Alcazar-Leyva S, et al. Reduced NO synthesis and eNOS mRNA expression in endothelial cells from newborns with a strong family history of type 2 diabetes. Diabetes Metab Res Rev 2007;23(7):559-66.
44. Kose M, Akpinar TS, Bakkaloglu OK, et al. Association of genetic polymorphisms with endothelial dysfunction in chronic heart failure. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2014;18(12):1755-61.
45. Terzi S, Emre A, Yesilcimen K, et al. The endothelial nitric oxide synthase (NOS3-786T>C) genetic polymorphism in chronic heart failure: effects of mutant -786C allele on Long-term mortality. Acta Cardiol Sin 2017;33(4):420-8.
46. Полунина Е.А., Воронина Л.П., Севостьянова И.В. и др. Ассоциация полиморфизма 4a/4b и 4b/4b гена эндотелиальной синтазы оксида азота с маркерами дисфункции эндотелия у больных ХСН. Кардиология. 2018;58(4S):4-9 [Polunina EA, Voronina LP, Sevostyanova IV, et al. Association of polymorphism 4a/4b and 4b/4b in endothelial nitric oxide synthase gene and markers of endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure. Kardiologiia 2018;4:4-9 (In Russ.)].
47. Cyr AR, Huckaby LV, Shiva SS, Zuckerbraun BS. Nitric oxide and endothelial dysfunction. Crit Care Clin 2020;36(2):307-21.

48. Tang WH, Shrestha K, Wang Z, et al. Diminished global arginine bioavailability as a metabolic defect in chronic systolic heart failure. J Card Fail 2013;19:87-93.
49. Rajapakse NW, Nanayakkara S, Kaye DM. Pathogenesis and treatment of the cardiorenal syndrome: Implications of L-arginine-nitric oxide pathway impairment. Pharmacol Ther 2015;154:1-12.
50. Liu X, Xu X, Shang R, Chen Y. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as an important risk factor for the increased cardiovascular diseases and heart failure in chronic kidney disease. Nitric Oxide 2018;78:113-20.
51. ArnlЪv J, Sang Y, Ballew SH, et al. Endothelial dysfunction and the risk of heart failure in a community-based study: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. ESC Heart Fail 2020;7(6):4231-40.
52. Bank AJ, Lee PC, Kubo SH. Endothelial dysfunction in patients with heart failure: relationship to disease severity. J Card Fail 2000;6(1):29-36.
53. Prasad A, Higano ST, Al Suwaidi J, et al. Abnormal coronary microvascular endothelial function in humans with asymptomatic left ventricular dysfunction. Am Heart J 2003;146(3):549-54.
54. Fischer D, Rossa S, Landmesser U, et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalization, cardiac transplantation, or death. Eur Heart J 2005;26(1):65-9.
55. Katz SD, Hryniewicz K, Hriljac I, et al. Vascular endothelial dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure. Circulation 2005;111:310-4.
56. Meyer B., MЪrtl D, Strecker K, et al. Flow-mediated vasodilation predicts outcome in patients with chronic heart failure: comparison with B-type natriuretic peptide. J Am Coll Cardiol 2005;46(6):1011-8.
57. Taher R, Sara JD, Toya T, et al. Peripheral endothelial dysfunction is a novel risk factor for systolic dysfunction and heart failure progression. Int J Cardiol Heart Vasc 2020;30:100584.
58. Singh P, Vijayakumar S, Kalogeroupoulos A, Butler J. Multiple avenues of modulating the nitric oxide pathway in heart failure clinical trials. Curr Heart Fail Rep 2018;15(2):44-52.
59. Campeau MA, Leask RL. Empagliflozin mitigates endothelial inflammation and attenuates endoplasmic reticulum stress signaling caused by sustained glycocalyx disruption. Sci Rep 2022;12(1):12681.
60. Li X, Preckel B, Hermanides J, Hollmann MW, et al. Amelioration of endothelial dysfunction by sodium glucose co-transporter 2 inhibitors: pieces of the puzzle explaining their cardiovascular protection. Br J Pharmacol 2022 179(16):4047-62.
61. Nathaniel S, McGinty S, Witman MAH, et al. Impact of angiotensin receptor-neprilysin inhibition on vascular function in heart failure with reduced ejection fraction: A pilot study. Physiol Rep 2022;10(5):e15209.
62. Peyton KJ, Behnammanesh G, Durante GL, Durante W. Canagliflozin Inhibits human endothelial cell inflammation through the Induction of heme oxygenase-1. Int J Mol Sci 2022;23(15):8777.
63. Laufs U. Beyond lipid-lowering: effects of statins on endothelial nitric oxide. Eur J Clin Pharmacol 2003;58(11):719-31.
64. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. N Engl J Med 2004;351(20):2049-57.
65. NHьsheim T, How OJ, Myrmel T. Hemodynamic effects of a soluble guanylate cyclase stimulator, riociguat, and an activator, cinaciguat, during NO-modulation in healthy pigs. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2021;26(1):75-87.
66. Boettcher M, Gerisch M, Lobmeyer M, et al. Metabolism and pharmacokinetic drug-drug interaction profile of vericiguat, a soluble guanylate cyclase stimulator: results from preclinical and phase I healthy volunteer studies. Clin Pharmacokinet 2020;59(11):1407-18.
67. Aimo A, Pateras K, Stamatelopoulos K, et al. Relative efficacy of sacubitril-valsartan, vericiguat, and SGLT2 inhibitors in heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review and network meta-analysis. Cardiovasc Drugs Ther 2021;35(5):1067-76.
68. Boettcher M, Thomas D, Mueck W, et al. Safety, pharmacodynamic, and pharmacokinetic characterization of vericiguat: results from six phase I studies in healthy subjects. Eur J Clin Pharmacol 2021;77(4):527-37.
69. Trujillo ME, Arrington L, Patel Y, et al. Population pharmacokinetics of vericiguat in patients with heart failure with reduced ejection fraction: an integrated analysis. Clin Pharmacol Ther 2022;112(5):1061-9. d
70. Vyas A, Onteddu N. Vericiguat. 2022 Sep 2. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
71. https://www.bayer.com/media/bayers-new-symptomatic-chronic-heart-failure-treatment-verquvotm-vericiguat-approved-in-eu/
72. Wilck N, MarkЧ L, Balogh A, et al. Nitric oxide-sensitive guanylyl cyclase stimulation improves experimental heart failure with preserved ejection fraction. JCI Insight 2018;3(4):e96006.
73. Filippatos G, Maggioni AP, Lam CSP, et al. Patient-reported outcomes in the SOluble guanylate Cyclase stimulatoR in heArT failurE patientS with PRESERVED ejection fraction (SOCRATES-PRESERVED) study. Eur J Heart Fail 2017;19(6):782-791.
74. Pieske B, Butler J, Filippatos G, et al. Rationale and design of the SOluble guanylate Cyclase stimulatoR in heArT failurE Studies (SOCRATES). Eur J Heart Fail 2014;16(9):1026-38.
75. Armstrong PW, Roessig L, Patel MJ, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of the oral soluble guanylate cyclase stimulator: the VICTORIA trial. JACC Heart Fail 2018;6(2):96-104.
76. Pieske B, Patel MJ, Westerhout CM, et al. Baseline features of the VICTORIA (Vericiguat Global Study in Subjects with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction) trial. Eur J Heart Fail 2019;21(12):1596-604.
77. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med 2014;371(11):993-1004.
78. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2019;381:1995-2008.
79. Butler J, Anstrom K, Armstrong P. Comparing the benefit of novel therapies across clinical trials: insights from the VICTORIA trial. Circulation 2020;142:717-9.
80. Gonzalez-Juanatey JR, Anguita-Sanchez M, Bayes-Genís A, et al. Vericiguat in heart failure: From scientific evidence to clinical practice. Rev Clin Esp (Barc) 2022;222(6):359-69.
81. Lam CSP, Mulder H, Lopatin Y, et al. Blood pressure and safety events with vericiguat in the VICTORIA trial. J Am Heart Assoc 2021;10(22):e021094.
82. Senni M, Alemayehu WG, Sim D, et al. Efficacy and safety of vericiguat in patients with heart failure with reduced ejection fraction treated with sacubitril/valsartan: insights from the VICTORIA trial. Eur J Heart Fail 2022;24(9):1614-22.
83. Senni M, Lopez-Sendon J, Cohen-Solal A, et al. Vericiguat and NT-proBNP in patients with heart failure with reduced ejection fraction: analyses from the VICTORIA trial. ESC Heart Fail 2022;9(6):3791-803.
84. Ezekowitz JA, Zheng Y, Cohen-Solal A, et al. Hemoglobin and clinical outcomes in the vericiguat global study in patients with heart failure and reduced ejection fraction (VICTORIA). Circulation 2021;144(18):1489-99.
85. Stasch JP, Schlossmann J, Hocher B. Renal effects of soluble guanylate cyclase stimulators and activators: a review of the preclinical evidence. Curr Opin Pharmacol 2015;21:95-104.
86. Hu L, Chen Y, Zhou X, et al. Effects of soluble guanylate cyclase stimulator on renal function in ZSF-1 model of diabetic nephropathy. PLoS One 2022;17(1):e0261000.
87. Packer M, Butler J, Filippatos GS, et al. Evaluation of the effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality of patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Reduced trial. Eur J Heart Fail 2019;21:1270-8.
88. Voors AA, Mulder H, Reyes E, et al. Renal function and the effects of vericiguat in patients with worsening heart failure with reduced ejection fraction: insights from the VICTORIA (Vericiguat Global Study in Subjects with HFrEF) trial. Eur J Heart Fail 2021;23(8):1313-21.
89. Saldarriaga C, Atar D, Stebbins A, et al. Vericiguat in patients with coronary artery disease and heart failure with reduced ejection fraction. Eur J Heart Fail 2022;24(5):782-90.
90. Pagnesi M, Baldetti L, Aimo A, et al. Prognostic benefit of new drugs for HFrEF: a systematic review and network meta-analysis. J Clin Med 2022;11(2):348.
91. Ezekowitz JA, O'Connor CM, Troughton RW, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and clinical outcomes: Vericiguat Heart Failure With Reduced Ejection Fraction Study. JACC Heart Fail 2020;8(11):931-9.
92. Armstrong PW, Zheng Y, Troughton RW, et al. Sequential evaluation of NT-proBNP in heart failure: insights into clinical outcomes and efficacy of vericiguat. JACC Heart Fail 2022;10(9):677-88.

Vericiguate: a new treatment for chronic heart failure

V.N. Khirmanov

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

The author reviews the pharmacological properties and clinical trials of vericiguate, a stimulant of soluble guanylate cyclase, that is intended for use in patients with chronic heart failure. The new medicine alleviates unfavorable effects of endothelial dysfunction and other disorders associated with a deficiency of bioavailable nitric oxide and suppressed activity of soluble guanylate cyclase. The efficacy of vericiguate in chronic heart failure with a reduced ejection fraction was established in clinical trials SOCRATES-REDUCED and VICTORIA.

Keywords. *Vericiguate, soluble guanylate cyclase, nitric oxide, endothelial dysfunction, heart failure treatment.*

Conflict of interest: none declared.

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

To cite: Khirmanov V. Vericiguate: a new treatment for chronic heart failure. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2023;32(1):56-63 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2023-1-56-63.

Гранулематоз с полиангиитом и микроскопический полиангиит — сходства и различия

М.А. Литвинова[1], Н.М. Буланов[1], П.И. Новиков[1], Н.В. Власенко[2], Е.Е. Филатова[1], К.В. Кургинян[1], А.В. Скворцов[1,3], С.В. Моисеев[1,3]

[1]Клиника им. Е.М. Тареева, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, [2]Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, [3]МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва

Для корреспонденции: М.А. Литвинова. Москва, 119435, Россолимо, 11/5. maria.litvinova.2015@yandex.ru.

Для цитирования: Литвинова М.А., Буланов Н.М., Новиков П.И. и др. Гранулематоз с полиангиитом и микроскопический полиангиит — сходства и различия. Клин фармакол тер 2023;32(1):64-72 [Litvinova M, Bulanov N, Novikov P, et al. Granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis: common features and differences. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2023;32(1):64-72 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2023-1-64-72.

Клинические проявления АНЦА-ассоциированных васкулитов (ААВ) сходные (лихорадка, боли в суставах, изменения в легких, мочевой синдром, кожная пурпура и т.д.), однако признаком гранулематоза с полиангиитом (ГПА), отличающим его от микроскопического полиангиита (МПА), является наличие гранулематозного воспаления верхних и нижних дыхательных путей, легких и/или орбиты. Важную роль в диагностике ААВ играют АНЦА, хотя они определяются не у всех больных и могут быть выявлены у пациентов с другими заболеваниями. ГПА чаще ассоциирован с АНЦА к протеиназе-3, а МПА — к миелопероксидазе, хотя эта закономерность прослеживается не всегда. В клиническом разборе на примере двух клинических наблюдений обсуждаются сходства и различия между ГПА и МПА и новые критерии, предложенные для классификации двух заболеваний.

Ключевые слова. *АНЦА-ассоциированные васкулиты, гранулематоз с полиангиитом, микроскопический полиангиит.*

С.В. Моисеев. Васкулиты, ассоциированные с антителами к цитоплазме нейтрофилов (ААВ), — это группа системных аутоиммунных заболеваний, характеризующихся некротизирующим воспалением стенок преимущественно мелких, реже — средних и крупных сосудов. Основной лабораторный признак ААВ — наличие циркулирующих антител к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА), направленных против миелопероксидазы (МПО) или протеиназы-3 (ПР3), хотя они определяются не у всех пациентов [1]. В соответствии с современной номенклатурой, принятой в 1994 г. на Международной конференции в Чапел-Хилл и пересмотренной в 2012 г., в группу ААВ объединяют гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) [1,2], которые отличаются друг от друга по ряду клинических, морфологических и патофизиологических особенностей. Для всех ААВ характерно развитие васкулита с поражением мелких сосудов различной локализации, однако при ГПА также наблюдаются очаги гранулематозного воспаления в пораженных органах, а при ЭГПА — бронхиальная астма, эозинофильная инфильтрация тканей и эозинофилия в периферической крови. Существенное влияние на особенности течения заболевания оказывает тип АНЦА, частота выявления которых при различных ААВ отличается.

На примере двух клинических случаев мы хотели бы продемонстрировать типичную клиническую картину ГПА и МПА, сходства и различия проявлений заболеваний, их течения и подходов к терапии.

А.В. Скворцов. Пациентка Е., 42 года. В 2008 г. в возрасте 28 лет появились заложенность носа, затруднение носового дыхания и сухие корочки в носовых ходах, позднее — заложенность правого уха. По поводу предполагаемого евстахиита проведены антибактериальная терапия и физиотерапевтическое лечение в течение 2 недель с положительным эффектом. В августе 2011 г. повышение температуры тела до 38,5°С, усиление заложенности носа, выделение кровянистых корочек из носа. Диагностированы острый гайморит и искривление носовой перегородки. Назначена антибактериальная терапия, которая

была неэффективной. В октябре 2011 г. выявлена перфорация носовой перегородки. При гистологическом исследовании биоптата ткани слизистой оболочки носа определялись признаки гранулематозного воспаления, в связи с чем пациентка госпитализирована в ревматологическое отделение. При обследовании выявлены повышение содержания С-реактивного белка (СРБ) до 11,4 мг/л и титра ПР3-АНЦА до 3 норм, при рентгенографии – левосторонний гайморит. Диагностирован ГПА. Учитывая изолированное поражение верхних дыхательных путей при отсутствии других проявлений заболевания, проводилась терапия метотрексатом в дозе 7,5 мг/нед, которая привела к нормализации температуры тела и лабораторных маркеров активности и исчезновению симптомов со стороны ЛОР-органов. В декабре 2013 г. самочувствие вновь ухудшилось: усилилась заложенность носа и начали отделяться кровянистые корочки из носа. При компьютерной томографии органов грудной клетки обнаружены изменения по типу "матового стекла" в обоих легких, в связи с чем были отменен метотрексат и назначена индукционная терапия циклофосфамидом в дозе 1000 мг внутривенно каждые 3 недели и глюкокортикостероидами (метилпреднизолон 1000 мг внутривенно, а затем преднизолон 40 мг/сут внутрь).

В феврале 2014 г. впервые госпитализирована в клинику им. Е.М. Тареева. При компьютерной томографии инфильтративные изменения в легких не определялись, кровянистых выделений из носа нет. Титр ПР3-АНЦА – 20,1 Ед/мл (в норме до 5), СРБ – 3,6 мг/л. Подтвержден диагноз ГПА, ассоциированного с ПР3-АНЦА, с поражением верхних дыхательных путей (полисинусит, язвенно-некротический ринит), легких (инфильтраты анамнестически) и органа слуха (евстахиит анамнестически). Индукционная терапия была завершена в апреле 2014 г., когда циклофосфамид (кумулятивная доза 6,2 г) был заменен на азатиоприн в дозе 50 мг/сут с постепенным повышением до 150 мг/сут. Продолжено постепенное снижение дозы преднизолона до 2,5 мг/сут к осени 2014 г.

В декабре 2014 г. усилилась заложенность носа, вновь появились кровянистые отделения из носа. Титр ПР3-АНЦА увеличился до 26 Ед/л. Учитывая отсутствие признаков поражений легких и других внутренних органов, было решено не возобновлять терапию циклофосфамидом, однако доза преднизолона была увеличена до 10 мг/сут, а азатиоприна – до 200 мг/сут. С 2015 г. – стойкая ремиссия заболевания, в связи с чем преднизолон был постепенно отменен в августе 2017 г., а азатиоприн – в апреле 2018 г.

В апреле 2019 г. отмечено нарастание активности ГПА, проявлявшееся заложенностью носа, выделением кровянистых корочек из носа, увеличением концентрации СРБ до 10,7 мг/л и титра ПР3-АНЦА, в связи с чем возобновлена терапия преднизолоном в дозе 10 мг/сут и азатиоприном в дозе 100 мг/сут. При ультразвуковом исследовании и мультиспиральной компьютерной томографии выявлено образование левой почки. В августе 2021 г. выполнены нефрэктомия и удаление парааортальных лимфатических узлов. При гистологическом исследовании – папиллярный рак. После операции продолжала прием преднизолона в дозе 5 мг/сут.

В мае 2022 г. – очередное легкое обострение ГПА, проявлявшееся выраженной слабостью, сухостью в носу, повышением концентрации СРБ до 20,7 мг/л и титра ПР3-АНЦА. При компьютерной томографии легких и пазух носа отрицательной динамики не выявлено. Начата терапия микофенолата мофетилом в дозе 1000 мг/сут.

Е.Е. Филатова. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует классическую картину ГПА, проявлявшегося язвенно-некротическим ринитом, поражением органа слуха и легких и повышением титра ПР3-АНЦА. Классификационные критерии этого заболевания были впервые предложены экспертами Американской коллегии ревматологов (АКР) в 1990 г. и включали в себя гематурию, изменения на рентгенограммах грудной клетки (узелки, полости или фиксированные инфильтраты), язвенно-некротический ринит и гранулематозное воспаление при гистологическом исследовании (при наличии по крайней мере двух критериев их чувствительность и специфичность составили 88,2% и 92,0%, соответственно) [3]. Таким образом, у обследованной нами пациентки имелись 3 из 4 перечисленных критериев ГПА. В первых классификационных критериях не учитывались АНЦА, так как их роль в патогенезе и диагностике ГПА была установлена позднее. Наличие ПР3- или МПО-АНЦА в качестве классификационного критерия ААВ было включено в алгоритм диагностики, разработанный группой экспертов в 2004-2006 г. по предложению Европейского агентства по лекарствам [4]. В этих рекомендациях были выделены также "суррогатные" маркеры гранулематозного воспаления, отличающего ГПА от МПА (рис. 1):

- инфильтраты, узелки или полости в легких, сохраняющиеся ⩾1 мес;
- стеноз бронхов;
- кровянистые выделения из носа и корочки ⩾1 мес или язвы в носу;
- хронический синусит, средний отит или мастоидит в течение ⩾3 мес
- псевдоопухоль орбиты;
- подскладочный стеноз трахеи;
- седловидная деформация носа/деструктивные изменения пазух.

Целесообразность выделения указанных маркеров определялась тем, что гистологическое исследование биоптатов у пациентов с предполагаемым ААВ проводится не всегда и не считается обязательным для установления диагноза. Оно необходимо в тех случаях, когда диагноз системного васкулита вызывает сомнение, например, при изолированном поражении верхних дыхательных путей или псевдоопухоли орбиты, не сопровождающихся повышением титра АНЦА, а также при наличии поражения почек, так как результаты нефробиопсии имеют важное значение для оценки прогно-

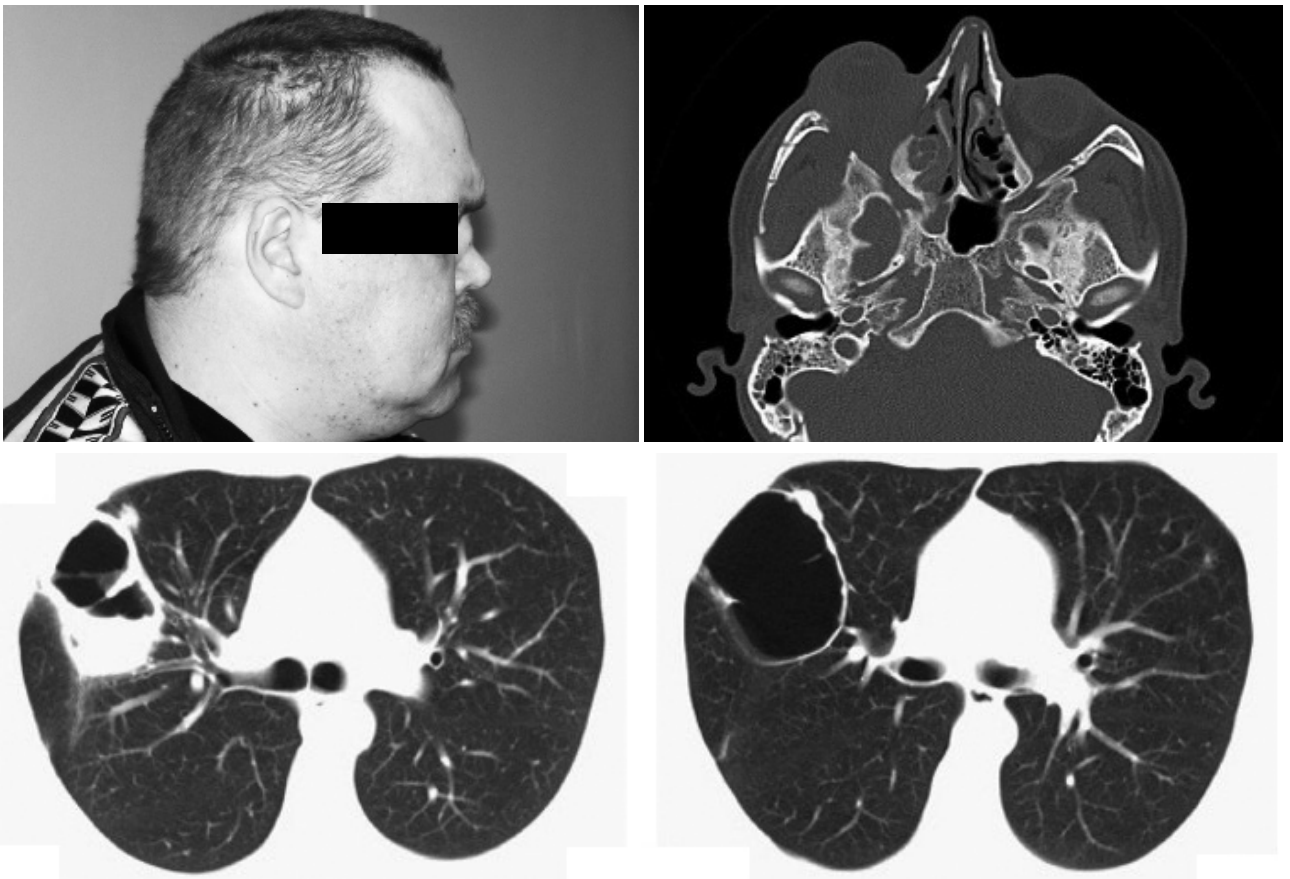


Рис. 1. "Суррогатные" признаки гранулематозного воспаления, характерного для ГПА (слева вверху - седловидная деформация носа, справа вверху - псевдоопухоль орбиты, внизу - инфильтрат легкого с распадом)

за и выбора тактики лечения.

Учитывая изолированное поражение верхних дыхательных путей в дебюте заболевания, с целью индукции ремиссии пациентке был назначен метотрексат, который в рандомизированном клиническом исследовании у 100 пациентов с впервые выявленным ААВ, не сопровождавшимся поражением жизненно важных органов, по эффективности не уступал циклофосфамиду в дозе 2 мг/кг/сут внутрь [5]. Терапия метотрексатом не позволила избежать последующего прогрессирования ГПА, что, вероятно, стало следствием применения препарата в низкой дозе (7,5 мг/нед), которую в клиническом исследовании увеличивали до 20-25 мг/нед. Развитие поражения легких потребовало проведения стандартной индукционной терапии циклофосфамидом в дозе 15 мг/кг и глюкокортикостероидами с последующим переходом на поддерживающую терапию азатиоприном в сочетании с преднизолоном в низкой дозе [6]. В результате иммуносупрессивной терапии была достигнута стойкая ремиссия ГПА, которая продолжалась около 5 лет. Тем не менее, после отмены как преднизолона, так и азатиоприна у пациентки отмечались рецидивы ГПА, которые проявлялись нарастанием симптомов со стороны носа и титра ПР3-АНЦА. В настоящее время поддерживающую терапию рекомендуют продолжать в течение по крайней мере 2 лет после достижения стойкой ремиссии ААВ, хотя длительность ее может быть увеличена, особенно при наличии циркулирующих ПР3-АНЦА. В рандомизированном клиническом исследовании REMAIN увеличение длительности терапии азатиоприном и глюкокортикостероидами до 48 мес после достижения ремиссии ААВ сопровождалось снижением риска любых и тяжелых обострений по сравнению с таковым при проведении поддерживающей терапии в течение 24 мес (22% и 63%, $p<0,0001$, и 14% и 35%, $p<0,007$, соответственно) [7]. В последние годы в качестве альтернативы циклофосфамиду и/или азатиоприну широко применяют ритуксимаб, который можно назначать как для индукции ремиссии ААВ, так и поддерживающей терапии [8,9].

К.В. Кургинян. Пациентка А., 72 лет. Осенью 2017 г. в возрасте 67 лет появились общая слабость, утомляемость, повышение АД до 160/100 мм рт. ст., снижение массы тела на 5 кг. В мае 2018 г. выявлены нормохромная нормоцитарная анемия легкой степени тяжести (гемоглобин 94 г/л), повышение СОЭ до 54 мм/ч, острый нефритический синдром (протеинурия до 0,3 г/л, микрогематурия, повышение сывороточного уровня креатинина до 142 мкмоль/л). Исключена плазмаклеточная дискразия, антифосфолипидные антитела не

определялись. В июле 2018 г. госпитализирована в клинику им. Е.М. Тареева. При обследовании картина быстропрогрессирующего гломерулонефрита (сывороточный уровень креатинина 253 мкмоль/л, мочевина 11,9 ммоль/л) в сочетании с прогрессирующей анемией (гемоглобин 84 г/л) и поражением легких ("матовое стекло" в S2 справа). Титр МПО-АНЦА – 8,29 ЕД/мл (норма 0-5). Выполнена биопсия почки. По данным светооптической микроскопии и иммуногистохимического исследования биоптата – экстракапиллярный малоиммунный гломерулонефрит с 63% преимущественно фиброзно-клеточных полулуний. Диагностирован МПА, ассоциированный с МПО-АНЦА, с поражением почек (быстропрогрессирующий гломерулонефрит, морфологически – экстракапиллярный гломерулонефрит III типа) и легких, хроническая болезнь почек С3б стадии (скорость клубочковой фильтрации [СКФ], рассчитанная по формуле по CKD-EPI 38 мл/мин/1,73 м^2).

В течение 3 мес проводилась индукционная терапия циклофосфамидом (600 мг внутривенно с учетом возраста и функции почек; всего 4 инфузии) и глюкокортикостероидами (три инфузии метилпреднизолона в дозе 500 мг, а затем преднизолон в стартовой дозе 40 мг/сут внутрь), которая привела к исчезновению мочевого синдрома и изменений в легких, снижению сывороточного уровня креатинина до 109 мкмоль/л и нормализации АД. Учитывая достигнутую ремиссию ААВ, в сентябре 2018 г. циклофосфамид был заменен на азатиоприн в дозе 100 мг/сут, продолжено постепенное снижение дозы преднизолона до 5 мг/сут. Иммуносупрессивная терапия сопровождалась частыми инфекциями дыхательной и мочевыделительной систем. Пациентка переведена на поддерживающую терапию азатиоприном в дозе 100 мг/сут, продолжено снижение суточной дозы преднизолона до 5 мг/сут.

При повторной госпитализации в клинику в феврале 2020 г. отмечена ремиссия ААВ: анализ мочи в норме, изменений в легких при компьютерной томографии не выявлено, сывороточный уровень креатинина – 120 мкмоль/л (расчетная рСКФ – 39 мл/мин/1,73 м^2). Преднизолон был отменен. Летом 2020 г. прекратила также прием азатиоприна в связи с отсутствием препарата в продаже.

В декабре 2020 г. перенесла новую коронавирусную инфекцию в легкой форме, подтвержденную методом ПЦР. В январе 2021 г. отметила нарастающую слабость. При обследовании выявлены острый нефритический синдром (сывороточный уровень креатинина – 183 мкмоль/л, микрогематурия, протеинурия 0,3 г/л) и снижение содержания гемоглобина до 95 г/л. В дальнейшем сывороточный уровень креатинина увеличился до 398 мкмоль/л, появилась гиперкалиемия (до 6,8 ммоль/л). Учитывая обострение МПА, проведена индукционная терапия циклофосфамидом (400 мг внутривенно; суммарная доза 5,7 г) и глюкокортикостероидами (три инфузии метилпреднизолона 500 мг, а затем преднизолон в стартовой дозе 40 мг/сут внутрь), которая привела к частичному восстановлению азотвыделительной функции почек (сывороточный уровень креатинина –139 мкмоль/л). С июня 2021 г. переведена на поддерживающую терапию азатиоприном 100 мг/сут в сочетании с преднизолоном в дозе 5 мг/сут. В последующем сохранялась ремиссия ААВ. В амбулаторных анализах креатинин сыворотки в пределах 147 мкмоль/л, анализ мочи без особенностей. Азотовыделительная функция почек стабильная – сывороточный уровень креатинина 142 мкмоль/л (СКФ – 32 мл/мин/1,73 м^2). МПО-АНЦА не определялись, мочевой синдрома отсутствовал. Продолжает поддерживающую терапию азатиоприном 50 мг/сут и преднизолоном 5 мг/сут и нефропротективную терапию. С учетом снижения минеральной плотности костной ткани введена золендроновая кислота.

М.А. Литвинова. Ведущим в клинической картине заболевания было тяжелое поражение почек по типу быстропрогрессирующего гломерулонефрита (гистологически – экстракапиллярный гломерулонефрит III типа), сочетавшегося с интерстициальными изменениями в легких и повышением титра МПО-АНЦА. Эти клинические и лабораторные проявления типичны для МПА, в пользу диагноза которого свидетельствовало также отсутствие "суррогатных" маркеров гранулематозного воспаления. Как и в первом наблюдении, иммуносупрессивная терапия циклофосфамидом, доза которого была снижена с учетом пожилого возраста и нарушенной функции почек, и глюкокортикостероидами позволила достичь ремиссии ААВ, в том числе частичного восстановления азотвыделительной функции почек. Для индукции ремиссии был использован циклофосфамид, так как данных в пользу сопоставимой эффективности ритуксимаба у пациентов с быстропрогрессирующим гломерулонефритом недостаточно. Повторный курс индукционной терапии циклофосфамидом и глюкокортикостероидами при рецидиве заболевания, спровоцированном COVID-19, также оказался эффективным. Хотя у пациентки было отмечено дальнейшее ухудшение функции почек, тем не менее, она остается стабильной в течение года.

С.В. Моисеев. Представленные клинические наблюдения демонстрируют различия между ГПА и МПА, хотя на практике дифференцировать два варианта ААВ бывает нелегко. При этом схемы иммуносупрессивной терапии в обоих случаях были одинаковыми. Имеет ли смысл различать ГПА и МПА?

М.А. Литвинова. Как указано выше, клинические проявления и течение ААВ, в частности риск развития рецидивов, зависят от типа циркулирующих АНЦА, возможно, даже в большей степени, чем от нозологической принадлежности. В связи с этим обсуждалась возможность внедрения новой классификации, предполагающей выделение ААВ, ассоциированного с ПР3- или МПО-АНЦА, хотя у части пациентов АНЦА не определяются, а их отсутствие не исключает диагноз ААВ. В настоящее время все же нет оснований отказываться от нозологической классификации ААВ, тем

ТАБЛИЦА 1. Классификационные критерии ГПА и МПА

	ГПА		МПА	
Клинические критерии	Поражение носа: кровянистые выделения, язвы, корки, заложенность или перфорация перегородки	+3	Поражение носа: кровянистые выделения, язвы, корки, заложенность или перфорация перегородки	-3
	Поражение хрящей: воспаление уха или носа, охриплость голоса или стридор, эндобронхит или седловидная деформация носа	+2		
	Кондуктивная или нейросенсорная тугоухость	+1		
Лабораторные данные, рентгенография/КТ и биопсия	ПР3-АНЦА или цАНЦА	+5	МПО-АНЦА или пАНЦА	+6
	Узелки, инфильтраты или полости в легких	+2	Фиброз или интерстициальное поражение легких при КТ	+3
	Гранулемы, внесосудистое гранулематозное воспаление или гигантские клетки при биопсии	+2	Олигоиммунный гломерулонефрит при биопсии	+3
	Воспаление или выпот в синусах или мастоидит	+1	ПР3-АНЦА или цАНЦА	-1
	Олигоиммунный гломерулонефрит при биопсии	+1	Эозинофилия ⩾1 × 10^9/л	-4
	МПО-АНЦа или пАНЦА	-1		
	Эозинофилия ⩾1 × 10^9/л	-4		
	Общий балл 10. Необходимо ⩾5 баллов		*Общий балл 12. Необходимо ⩾5 баллов*	

Примечание: Классификационные критерии могут быть использованы только в тех случаях, когда установлен диагноз системного васкулита с поражением с мелких или средних сосудов и исключены другие заболевания, имитирующие васкулит

более что она используется и в Международной классификации болезней 11-го пересмотра. Кроме того, в феврале 2022 года были опубликованы новые классификационные критерии ГПА, МПА и ЭГПА (табл. 1) [10-12], которые были разработаны на основании результатов крупного международного исследования DCVAS. В отличие от предыдущих инструментов, в новых классификационных критериях, предполагающих балльную оценку различных проявлений ААВ, большое значение придается серологическому профилю, т.е. типу циркулирующих АНЦА, однако критерии могут быть использованы и при серонегативных вариантах системного васкулита. Применение новых классификационных критериев ААВ в приведенных клинических случаях подтвердило установленные ранее диагнозы. У первой пациентки суммарный балл составил 10 (отделение кровянистых корочек из носа, ПР3-АНЦА, гранулематозное воспаление при гистологическом исследовании биоптата), а у второй – 12 (МПО-АНЦА, интерстициальное поражение легких, малоиммунный гломерулонефрит по данным биопсии почки), что позволяет классифицировать ААВ как ГПА и МПА, соответственно. Следует учитывать, что новые классификационные критерии не предназначены для диагностики ААВ, должны в первую очередь использоваться для стандартизации отбора пациентов в научных исследованиях и, соответственно, не в полной мере удовлетворяют потребности практикующих врачей [13].

С.В. Моисеев. Какова роль АНЦА в диагностике ААВ? Насколько специфичны эти антитела для системного васкулита? Какой метод предпочтительно применять для определения АНЦА?

Н.В. Власенко. Открытие АНЦА и установление их связи с системным васкулитом существенно облегчило раннюю диагностику заболевания [14,15]. АНЦА обычно определяют методами непрямой иммунофлюоресценции (НИФ) или иммуноферментного анализа (ИФА). С помощью НИФ выделяют два типа свечения: перинуклеарный (пАНЦА) и цитоплазматический (цАНЦА) [15,16]. Первый характерен для антител, мишенью которых является аутоантиген МПО, а цитоплазматический – для антител к ПР3, однако эта закономерность наблюдается не во всех случаях [17-21]. Возможно также атипичное свечение АНЦА, которое в ряде случаев может быть обусловлено наличием МПО-АНЦА [21,22]. С помощью ИФА непосредственно определяют антитела к МПО и ПР3. В настоящее время в клинической практике рекомендовано использовать ИФА, в то время как применение НИФ обосновано только в случае получения отрицательных или сомнительных результатов ИФА у пациентов с подозрением на ААВ [23].

В большинстве европейских исследований у пациентов с ГПА чаще определялись ПР3-АНЦА, а у больных МПА – МПО-АНЦА. В генетических исследованиях у пациентов с ААВ выявлена ассоциация ПР3-АНЦА с носительством HLA-DR, SERPINA1 и PRTN3, кодирующих α_1-антитрипсин и ПР3, соответственно, а МПО-АНЦА – с HLA-DQ [24,25]. Эти данные обычно используются в качестве одного из основных доводов в пользу внедрения новой классификации ААВ, основанной на типе циркулирующих АНЦА. В целом генетические исследования позволяют глубже изучить патогенез ААВ и возможные мишени терапевтического воздействия, в частности, они указывают на возможную роль сигнального пути, связанного с интерфероном-γ, в развитии заболевания [26].

Несмотря на высокую информативность АНЦА в диагностике ААВ, они не являются патогномоничными для этого заболевания и могут определяться при других ревматических иммуновоспалительных заболеваниях, инфекциях, в том числе инфекционном эндокардите, туберкулезе и ВИЧ-инфекции, злокачественных опухолях, аутоиммунных заболеваниях печени, воспалительных заболеваниях кишечника, интерстициальной пневмонии, а также приеме некоторых лекарственных

препаратов, например аллопуринола, антитиреоидных препаратов, ингибиторов фактора некроза опухоли-α и др. Данные обстоятельства были учтены в принятых в 2020 г. международных рекомендациях, в которых подробно рассматривается диагностическая и прогностическая ценность определения АНЦА не только при подозрении на ААВ, но и при ряде других заболеваний. Следует отметить, что в отношении подхода к выбору метода определения АНЦА авторы придерживаются изложенной ранее позиции: ИФА остается предпочтительным в клинической практике у пациентов с предполагаемым ААВ [27].

С.В. Моисеев. Одно из ведущих проявлений ААВ – поражение почек. Как часто гломерулонефрит встречается при ГПА и МПА? Каковы особенности его течения? Всем ли пациентам следует проводить биопсию почек, если лечение ААВ в любом случае предполагает применение иммуносупрессивных препаратов?

Н.М. Буланов. Одним из наиболее частых и прогностически значимых проявлений ААВ остается поражение почечного клубочка – АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит, который нередко сочетается с поражением тубулоинтерстиция, а в ряде случаев – с тромботической микроангиопатией [28-30]. Частота поражения почек зависит от варианта ААВ и варьируется от 20% при ЭГПА до 70% при ГПА и почти 100% при МПА [31-33]. Наиболее тяжелый вариант поражения почек при ААВ, наблюдавшийся у второй пациентки, – быстропрогрессирующий гломерулонефрит, который чаще встречается у пациентов с МПА (или циркулирующими МПО-АНЦА) и характеризуется быстрым (в течение нескольких месяцев) нарастанием сывороточного уровня креатинина и снижением СКФ [34-37]. ААВ являются причиной около половины случаев быстропрогрессирующего гломерулонефрита, поэтому у всех больных с нефритическим синдромом, сопровождающимся быстрым ухудшением функции почек, необходимо исключать этот диагноз, в частности определять АНЦА. Признаками поражения почек при ААВ могут быть также микрогематурия и протеинурия, примерно у 10% больных развивается нефротический синдром [38,39].

Биопсия почки остается основным методом диагностики гломерулонефрита и рекомендуется всем больным ААВ с поражением почек при отсутствии противопоказаний [40-42]. При исследовании биоптатов с помощью светооптической микроскопии, как правило, выявляют картину экстракапиллярной пролиферации с формированием полулуний, некроз капиллярных петель, перигломерулярные и интерстициальные инфильтраты, некротизирующий артериит. При иммуногистохимическом исследовании фиксация иммуноглобулинов и комплемента в стенках сосудов обычно отсутствует или незначительная, поэтому данный тип экстракапиллярного гломерулонефрита получил название малоиммунного [42].

Биопсия почки позволяет не только подтвердить диагноз ААВ, но и оценить почечный прогноз. В соответствии с гистологической классификацией, разработанной при участии Европейской группы по изучению васкулитов (EUVAS), выделяют 4 морфологических класса АНЦА-ассоциированного гломерулонефрита: фокальный (⩾50% нормальных клубочков), с полулуниями (⩾50% клубочков с клеточными полулуниями), склеротический (⩾50% глобально склерозированных клубочков) и смешанный (неоднородные изменения, которые нельзя отнести к вышеперечисленным классам) [42]. Данная классификация используется для стратификации риска прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) у пациентов с ААВ и позволяет оценить почечную выживаемость, которая при склеротическом классе гломерулонефрита значительно ниже, чем при фокальном. Предложены и другие подходы к оценке риска развития хронической почечной недостаточности, в частности индекс ARRS [43].

Если пациенту с АНЦА-ассоциированным гломерулонефритом, особенно быстропрогрессирующим, не проводится адекватная иммуносупрессивная терапия, то возможна необратимая утрата почечной функции, требующая заместительной почечной терапии. Второе клиническое наблюдение демонстрирует эффективность своевременно начатой индукционной терапии циклофосфамидом и глюкокортикостероидами у пациентки с быстропрогрессирующим гломерулонефритом в рамках МПА. Хотя полного восстановления функции почек достичь не удалось, тем не менее, несмотря на длительный анамнез тяжелого поражения почек (около 5 лет) больная не нуждается в заместительной почечной терапии.

С.В. Моисеев. У первой пациентки основным проявлением ГПА было рецидивирующее поражение верхних дыхательных путей, проявлявшееся язвенно-некротическим ринитом и синуситом. Как указано выше, гранулематозное воспаление тканей носа, пазух, трахеи, легких и орбиты является основным отличительным признаком ГПА. Встречаются ли изменения верхних дыхательных путей при МПА?

М.А. Литвинова. Поражение верхних дыхательных путей встречается не только при ГПА, но и других ААВ. По данным исследования, проведенного в клинике им. Е.М. Тареева, самыми частыми клиническими вариантами поражения верхних дыхательных путей при ААВ были синусит и язвенно-некротический ринит, наблюдавшиеся в 73% и 70% случаев соответственно [44]. При ГПА поражение верхних дыхательных путей развивается у 90% больных и, наряду с поражением легких и почек, входит в “классическую триаду”, характерную для этого заболевания. Первое клиническое наблюдение демонстрирует классическое течение ГПА, при котором в 80-95% случаев изменения со стороны ЛОР-органов возникают в начале заболевания и часто предшествуют его “трансформации” в системное заболевание [45]. Изолированное поражение ЛОР-органов и орбиты встречается только при ГПА и обычно не сопровождается повышением титра АНЦА, что затрудняет своевременную диагностику ААВ и задерживает

назначение адекватного лечения, позволяющего предотвратить развитие деструктивных изменений [46]. В таких случаях диагностировать ААВ можно только с помощью гистологического исследования пораженных тканей, например, носа или орбиты.

В отличие от ГПА, при МПА чаще развивается поражение легких, в том числе тяжелое (диффузное альвеолярное кровотечение), в сочетании с почечной патологией. Тем не менее, при МПА также могут наблюдаться изменения со стороны верхних дыхательных путей, в том числе ринит, хронический риносинусит и рецидивирующие носовые кровотечения. По данным J. Wojciechowska и соавт., признаки поражения ЛОР-органов у больных МПА встречались реже, чем у пациентов с ГПА, но были выявлены более чем в половине случаев [45]. Следует еще раз подчеркнуть, что деструктивные и склеротические изменения носа и околоносовых пазух, отражающие наличие гранулематозного воспаления, нехарактерны для МПА и развиваются только при ГПА. Хотя поражение носа и носовых пазух не относится к числу опасных для жизни проявлений ГПА, тем не менее, оно может привести к седловидной деформации носа, а персистирующие симптомы (заложенность носа, выделения и т.п.), которые нередко сохраняются несмотря на достигнутую ремиссию заболевания, являются одной из основных причин снижения качества жизни пациентов.

С.В. Моисеев. Каковы современные подходы к лечению ААВ? Отличаются ли схемы иммуносупрессивной терапии у пациентов с ГПА и МПА?

Н.М. Буланов. Лечение ААВ можно условно разделить на два этапа: индукционная терапия, направленная на достижение ремиссии заболевания, и поддерживающая терапия, обеспечивающая профилактику его обострений. Традиционно в схему индукционной терапии входят глюкокортикостероиды, которые необходимо сочетать с различными иммуносупрессивными препаратами, прежде всего ритуксимабом или циклофосфамидом. Выбор препаратов и их доз зависит в основном не от варианта ААВ, а от наличия и тяжести поражения жизненно важных органов, прежде всего почек и легких. В прошлом глюкокортикостероиды пациентам с ААВ обычно назначали в высоких дозах (до 1 мг/кг в пересчете на преднизолон), однако в последние годы после публикации ряда исследований, продемонстрировавших рациональность снижения объема и продолжительности индукционной терапии, представления об оптимальных дозах и длительности лечения претерпели изменения [47], что нашло отражение в рекомендациях Американской коллегии ревматологов 2021 г. и согласуется с общей тенденцией к ограничению экспозиции глюкокортикостероидов при лечении аутоиммунных заболеваний [48]. В исследовании PEXIVAS было установлено, что применение глюкокортикостероидов в сниженных дозах по эффективности в профилактике терминальной хронической почечной недостаточности и смерти у пациентов с тяжелым ААВ не уступает лечению стандартными дозами, но сопровождается снижением риска инфекционных осложнений [49]. Тем не менее, выбирать стартовую дозу глюкокортикостероидов и темпы ее снижения следует индивидуально с учетом особенностей конкретного пациента и его ответа на лечение.

Рекомендации по индукционной терапии ААВ в значительной степени опираются на результаты двух рандомизированных контролируемых исследований (RAVE и RITUXVAS), подтвердивших сопоставимые эффективность и безопасность ритуксимаба и циклофосфамида (оба препарата применяли в комбинации с глюкокортикостероидами) у пациентов с ГПА и МПА с поражением жизненно важных органов [50,51]. Ритуксимаб по эффективности имел преимущество перед циклофосфамидом у пациентов с рецидивом ААВ, а также у больных, позитивных по ПР3-АНЦА, в то время как при наличии циркулирующих МПО-АНЦА результаты применения двух препаратов были сходными [52]. Результаты этих исследований свидетельствуют о том, что ритуксимаб следует рассматривать в качестве препарата первой линии у пациентов с рецидивом ААВ, особенно при наличии циркулирующих ПР3-АНЦА, а также при невозможности или нежелательности применения циклофосфамида, например, у молодых людей с учетом высокого риска развития бесплодия. Следует отметить, что в последние годы во всем мире, включая Россию, частота применения ритуксимаба для индукции ремиссии ААВ значительно увеличилась. Этому способствовало и снижение затрат на лечение благодаря появлению биоаналогов оригинального ритуксимаба.

П.И. Новиков. При отсутствии поражения жизненно важных органов для индукции ремиссии ААВ могут быть использованы и другие более безопасные иммуносупрессивные препараты, такие как метотрексат или микофенолата мофетил. Так, в первом наблюдении у пациентки с ГПА с изолированным поражением верхних дыхательных путей для индукционной терапии первоначально применялся метотрексат, хотя доза его была низкой (7,5 мг/нед), а глюкокортикостероиды одновременно назначены не были. Вероятно, с этим была связана последующая генерализация ААВ с развитием поражения легких, что потребовало проведения более “агрессивной” иммуносупрессивной терапии циклофосфамидом и глюкокортикостероидами.

В прошлом лечение ААВ предполагало длительный прием циклофосфамида внутрь, однако сегодня этот препарат обычно вводят внутривенно (15 мг/кг; дозу снижают у пациентов пожилого возраста и с нарушенной функцией почек), а после достижения ремиссии заменяют на азатиоприн. Такая схема по эффективности не уступает лечению циклофосфамидом внутрь, но позволяет значительно уменьшить кумулятивную дозу циклофосфамида и, соответственно, риск серьезных нежелательных явлений. Для поддерживающей терапии может применяться и ритуксимаб, который в рандомизированных клинических исследованиях MAINRITSAN (500 мг каждые 6 мес) и RITAZAREM (1000 мг каждые 4 мес) имел преимущества перед азатиоприном [47]. В

исследовании MAINRITSAN2 изучалась также возможность применения ритуксимаба “по требованию”, т.е. при увеличении числа CD19+ клеток и/или удвоении титра АНЦА. Эту схему сравнивали с регулярным введением препарата в дозе 500 мг каждые 6 мес. Эффективность и безопасность двух схем поддерживающей терапии были сходными, однако в первом случае среднее число инфузий ритуксимаба было меньше [53]. Введение ритуксимаба “по требованию” возможно только в случае регулярного контроля указанных выше лабораторных показателей. В противном случае лучше придерживаться стандартной схемы поддерживающей терапии этим препаратом. Доза ритуксимаба может варьировать от 500 до 1000 мкг каждые 4-6 мес.

С.В. Моисеев. Хотя общепринятые критерии диагностики ААВ по-прежнему отсутствуют, заподозрить этот диагноз при наличии типичных системных проявлений обычно не так сложно. Важное диагностическое значение имеет наличие АНЦА, хотя они могут быть выявлены и при других заболеваниях, в том числе имитирующих картину системного васкулита, и нередко не определяются при локальных формах ГПА. В последнем случае подтвердить диагноз можно только путем гистологического исследования биоптата, например, слизистой оболочки носа или орбиты. Клинические проявления ААВ сходные (лихорадка, боли в суставах, изменения в легких, мочевой синдром, кожная пурпура и т.д.), однако отличительным признаком ГПА является наличие гранулематозного воспаления верхних и нижних дыхательных путей, легких и орбиты. Выбор иммуносупрессивных препаратов, их доз и длительность лечения зависит в большей степени не от нозологического диагноза, а от наличия и тяжести поражения жизненноважных органов, а также типа циркулирующих АНЦА. В последние годы отмечается тенденция к ограничению применения глюкокортикостероидов при ААВ (более низкие стартовые дозы, быстрое их снижение), а в качестве альтернативы циклофосфамиду широко применяют ритуксимаб. Учитывая высокий риск рецидива ААВ, особенно при наличии ПР3-АНЦА, все пациенты нуждаются в длительной поддерживающей иммуносупрессивной терапии. На фоне совершенствования схем лечения и улучшения прогноза пациентов с ААВ в настоящее время в структуре причин смертности на первый план выходят нежелательные последствия иммуносупрессивной терапии, в частности инфекции и сердечно-сосудистые осложнения, профилактика которых имеет не меньшее значение, чем лечение самого системного васкулита.

Конфликт интересов: нет.

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum 2013; 65(1):1-11.
2. Новиков П.И., Семенкова Е.Н., Моисеев С.В. Современная номенклатура системных васкулитов. Клиническая фармакология и терапия 2013;22(1):70-4 [Novkov PO, Semenkova EN, Moiseev SV. Modern nomenclature of systemic vasculitis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2013; 22(1):70-4 (In Russ.)].
3. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. Arthritis Rheum 1990;33(8):1101-7.
4. Watts R, Lane S, Hanslik T, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. Ann Rheum Dis 2007;66(2):222−7.
5. De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Arthritis Rheum 2005;52(8): 2461-9.
6. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al; European Vasculitis Study Group. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. N Engl J Med 2003;349(1):36-44.
7. Karras A, Pagnoux C, Haubitz M, et al. Randomised controlled trial of prolonged treatment in the remission phase of ANCA-associated vasculitis. Ann Rheum Dis 2017;76(10):1662−8.
8. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med 2014;371(19):1771−80.
9. Smith RM, Jones RB, Specks U, et al. Rituximab as therapy to induce remission after relapse in ANCA-associated vasculitis. Ann Rheum Dis 2020;79(9):1243−9.
10. Robson J, Grayson P, Ponte C, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. Ann Rheum Dis 2022;81(3):315-20.
11. Suppiah R, Robson J, Grayson P, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis. Ann Rheum Dis 2022;81(3):321-6.
12. Grayson P, Ponte C, Suppiah R, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. Ann Rheum Dis 2022;81:309-14.
13. Буланов Н.М., Новиков П.И., Литвинова М.А., Моисеев С.В. Эволюция классификации системных васкулитов: от эпонимов к современным критериям. Терапевтический архив 2022;94(5):704−8 [Bulanov N, Novikov P, Litvinova M, Moiseev S. Evolution of classication of systemic vasculitides: from eponyms to modern criteria. Terapevticheskii Arkhiv 2022;94(5):704-8 (In Russ.)].
14. Woude F, Rasmussen N, Lobatto S, et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in wegener’s granulomatosis. Lancet 1985;325:425−29.
15. Falk R, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. N Engl J Med 1988;318:1651−7.
16. Kallenberg CG, Brouwer E, Weening JJ, Tervaert JW. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies: current diagnostic and pathophysiological potential. Kidney Int 1994;46:1−15.
17. Niles JL, McCluskey RT, Ahmad MF, Arnaout MA. Wegener’s granulomatosis autoantigen is a novel neutrophil serine proteinase. Blood 1989;74:1888−93.
18. Goldschmeding R, van der Schoot CE, ten Bokkel Huinink D, et al. Wegener's granulomatosis autoantibodies identify a novel diisopropylfluorophosphate-binding protein in the lysosomes of normal human neutrophils. J Clin Invest 1989;84(5): 1577-87.
19. Jenne DE, Tschopp J, LЯdemann J, et al. Wegener's autoantigen decoded. Nature 1990;346(6284):520.
20. Savige JA, Paspaliaris B, Silvestrini R, et al. A review of immunofluorescent patterns associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and their differentiation from other antibodies. J Clin Pathol 1998;51:568−75.
21. Тищенко В.А., Бекетова Т.В., Семенкова Е.Н. и др. Антинейтрофильные цитоплазматические антитела при гранулематозе Вегенера: анализ с помощью иммуноферментного и иммунофлюоресцентного методов. Терапевтический архив 1995;5:48.
22. Guchelaar N, Waling M, Adhin A, et al. The value of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) testing for the diagnosis of ANCA-associated vasculitis, a systematic review and meta-analysis. Autoimmun Rev 2021;20(1):102716.
23. Bossuyt X, Cohen Tervaert J-W, Arimura Y, et al. Revised 2017 international consensus on testing of ANCAs in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. Nat Rev Rheumatol 2017;13(11):683-92.
24. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med 2012;367:214-23.
25. Watts R, Scott DG. ANCA vasculitis: to lump or split? Why we should study MPA and GPA separately. Rheumatology 2012;51:2115−7.
26. Lee KS, Kronbichler A, Pereira Vasconcelos DF, et al. Genetic variants in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A Bayesian approach and systematic review. J Clin Med 2019;8(2):266
27. Moiseev S, Cohen Tervaert JW, Arimura Y, et al. 2020 international consensus on ANCA testing beyond systemic vasculitis. Autoimmun Rev 2020;19(9):102618.
28. de Lind van Wijngaarden RA, Hauer HA, Wolterbeek R, et al. Clinical and histologic determinants of renal outcome in ANCA-associated vasculitis: A prospective analysis of 100 patients with severe renal involvement. J Am Soc Nephrol 2006; 17(8):2264-74.
29. Буланов Н.М., Моисеев С.В., Новиков П.И. и др. Поражение почек при различных вариантах АНЦА-ассоциированного васкулита. Клин фармакол тер 2016;5:23-9 [Bulanov N, Moiseev S, Novikov P, et al. Renal involvement in ANCA-associated vasculitis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2016;5:23-9 (In Russ.)].
30. Томилина Н.А., Бирюкова Л.С., Фролова Н.Д. и др. Клинико-морфологическая характеристика и прогноз разных гистоморфологических вариантов быстропрогрессирующего гломерулонефрита, ассоциированного с АНЦА-васкулитом. Нефрология и диализ 2017;19(4):466-77 [Tomilina N, Biryukova L, Frolova N, et al. Clinical and morphological characteristics and prognosis of different histomorphological variants of rapidly progressing glomerulonephritis associated with ANCA-vasculitis. Nephrology and dialysis 2017;19(4):466-77 (In Russ.)].
31. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, et al. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. Medicine 1999;78:26−37.

32. Lee RW, D'Cruz DP. Pulmonary renal vasculitis syndromes. Autoimmun Rev 2010;10(9):657–60.
33. Villiger PM, Guillevin L. Microscopic polyangiitis: Clinical presentation. Autoimmun Rev 2010;9:812–9.
34. Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B, et al. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. Ann Rheum Dis 2008;67:1004–10.
35. Новиков П.И., Моисеев С.В., Кузнецова Е.И. и др. Изменение клинического течения и прогноза гранулематоза с полиангиитом (Вегенера): результаты 40-летнего наблюдения. Клин фармакол тер 2014;23(1):32–7 [Novikov P, Moiseev S, Kuznetsova E, et al. Changes in the clinical course and prognosis in granulomatosis with polyangiitis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2014;23(1):32–7 (In Russ.)].
36. Couser WG. Rapidly progressive glomerulonephritis: classification, pathogenetic mechanisms, and therapy. Am J Kidney Dis 1988;11:449–64.
37. Little MA, Pusey CD. Rapidly progressive glomerulonephritis: current and evolving treatment strategies. J Nephrol 2004;Suppl 8:S10-9.
38. Savage CO, Winearls CG, Evans DJ, et al. Microscopic polyarteritis: presentation, pathology and prognosis. Q J Med1985;220:467–83.
39. Savage CO, Harper L, Adu D. Primary systemic vasculitis. Lancet 1997;349:553–8.
40. Hauer HA, Bajema IM, van Houwelingen HC, et al. Renal histology in ANCA-associated vasculitis: differences between diagnostic and serologic subgroups. Kidney Int 2002;61:80–9.
41. Falk RJ, Moore DT, Hogan SL, Jennette JC. A renal biopsy in essential for the management of ANCA-positive patients with glomerulonephritis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 1996;13(3):230-1.
42. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol 2010;21(10):1628-36.
43. Brix SR, Noriega M, Tennstedt P, et al. Development and validation of a renal risk score in ANCA-associated glomerulonephritis. Kidney Int 2018;94:1177-88.
44. Смирнова И.Г., Буланов Н.М., Новиков П.И. и др. Варианты поражения верхних дыхательных путей при различных нозологических формах и серотипах АНЦА-ассоциированных васкулитов. Научно-практическая ревматология 2021;59(5):555–62.
45. Wojciechowska J, Kr□cicki T. Clinical characteristics of patients with granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis in ENT practice: A comparative analysis. Acta Otorhinolaryngol Ital 2018;38(6):517-27.
46. Srouji IA, Andrews P, Edwards C, Lund VJ. General and rhinosinusitis-related quality of life in patients with Wegener's granulomatosis. Laryngoscop 2006; 116(9):1621-5.
47. 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. Evidencebased treatment of ANCA-associated vasculitis with kidney involvement. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(4):72-84 (In Russ.)].
48. Chung SA, Langford CA, Maz M, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation guideline for the management of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Arthritis Rheumatol 2021;73:1366-83.
49. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, et al. Plasma exchange and glucocorticoids in severe ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med. 2020;382:622-31.
50. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, et al.; RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med 2010;363(3):221-32.
51. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al.; European Vasculitis Study Group. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. N Engl J Med. 2010;363(3):211-20.
52. Unizony S, Villarreal M, Miloslavsky E, et al. Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type. Ann Rheum Dis 2017;75(6):1166-9.
53. Charles P, Terrier B, Perrodeau F, et al. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: Results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). Ann Rheum Dis 2018;77(8):1144-50.

Granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis: common features and differences

M. Litvinova[1], N. Bulanov[1], P. Novikov[1], N. Vlasenko[2], E. Filatova[1], K. Kurginyan[1], A. Skvortsov[1,3], S. Moiseev[1,3]

[1]Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, [2]Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, [3]Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Patients with ANCA-associated vasculitides usually present with similar clinical manifestations (fever, joint pain, lung and kidney diseases, purpura, etc.). However, signs of granulomatosis inflammation of the upper and lower respiratory tract and/or orbit allow to differentiate granulomatosis with polyangiitis (GPA) from microscopic polyangiitis (MPA). Circulating ANCAs are the key laboratory sign of ANCA-associated vasculitis, although they can be negative in a proportion of patients and can be found in patients with other diseases. GPA is usually associated with ANCAs againts proteinase-3, whereas ANCAs against myeloperoxidase are more common in patients with MPA. The authors present two patients with ANCA-associated vasculitides and discuss the common clinical features and differences between GPA and MPA and new classification criteria.

Key words. *ANCA-associated vasculitis, granulomatosis with polyangiitis, microscopic polyangiitis.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: M. Litvinova. Rossolimo, 11/5, Moscow, 119435, Russia. maria.litvinova.2015@yandex.ru.

To cite: Litvinova M, Bulanov N, Novikov P, et al. Granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis: common features and differences. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2023;32(1):64-72 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2023-1-64-72.

AA-амилоидоз – редкая причина поражения почек у пациентки с артериитом Такаясу

В.Е. Логина[1,2], Н.М. Буланов[1], Е.И. Кузнецова[1], В.В. Рамеев[1], А.А. Ефимова[1], П.И. Новиков[1], С.В. Моисеев[1,2]

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

Для корреспонденции: В.Е. Логина. Москва 119435, Россолимо, 11/5. varyalogina@mail.ru

Для цитирования: Логина В.Е., Буланов Н.М., Кузнецова Е.И. и др. AA-амилоидоз – редкая причина поражения почек у пациентки с артериитом Такаясу. Клин фармакол тер 2023; 32(1):73-78 [Logina V, Bulanov N, Kuznetsova E, et al. AA-amyloidosis as a rare cause of kidney disease in patient with Takayasu's arteritis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2023;32(1):73-78 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2023-1-73-78.

Артериит Такаясу (АТ) – системный васкулит, который чаще встречается у молодых женщин и характеризуется поражением аорты и ее ветвей ("болезнь отсутствия пульса"). При АТ часто развивается стеноз почечных артерий, сопровождающийся реноваскулярной гипертонией и ишемической нефропатией, в то время как иммуноопосредованное поражение клубочков и интерстиция почек нехарактерно для этого заболевания. АТ может осложниться развитием АА-амилоидоза, предшественником которого является острофазовый сывороточный амилоидный белок (SAA). Особенность АА-амилоидоза – преимущественное поражение почек, которое проявляется нарастающей протеинурией и постепенным ухудшением функции почек. Развитие АА-амилоидоза при АТ, как и других ревматических заболеваниях, служит основанием для интенсификации иммуносупрессивной/противовоспалительной терапии, в частности путем применения ингибиторов интерлейкина-6, которые вызывают быстрое снижение содержания острофазовых белков, в том числе SAA.

Ключевые слова. *Артериит Такаясу, АА-амилоидоз, ингибиторы интерлейкина-6, олокизумаб.*

С.В. Моисеев. Артериит Такаясу (АТ) – системный васкулит, характеризующийся гранулематозным воспалением аорты и ее основных ветвей и обычно развивающийся у женщин моложе 50 лет [1]. Длительно персистирующее воспаление приводит к развитию стенозов и окклюзий сосудов, реже образуются аневризматические изменения вследствие разрушения эластической мембраны и медии артерий [2]. Клинически АТ может проявляться системными признаками (лихорадка, утомляемость, снижение массы тела) и симптомами, связанными с локальным сосудистым воспалением и ишемией (сосудистые шумы, ослабление или отсутствие пульса на артериях, разница АД на верхних конечностях, перемежающаяся хромота в конечностях) [3]. Для оценки активности АТ определяют маркеры воспаления – СОЭ и С-реактивный белок (СРБ), а для мониторирования состояния сосудов используют неинвазивные методы, в том числе ультразвуковую допплерографию, компьютерную (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ), позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) [4]. При АТ часто наблюдается реноваскулярная гипертония, возникающая в результате поражения почечных артерий [5], в то время как воспалительное поражение почечной паренхимы нехарактерно для этого заболевания, в отличие от АНЦА-ассоциированных и других васкулитов, поражающих в основном мелкие сосуды. Однако в литературе описано несколько случаев АА-амилоидоза у пациентов с АТ [6]. Мы также наблюдали пациентку с длительным течением АТ, который осложнился поражением почек вследствие АА-амилоидоза.

В.Е. Логина. У пациентки В. в 1995 г. в возрасте 28 лет во время второй беременности была выявлена разница АД на руках более 20 мм рт. ст., ослабление пульса на левой лучевой артерии, повышение АД на правой руке до 160/50 мм рт. ст. Однако дальнейшее обследование проведено не было, в течение длительного времени к врачам не обращалась. В мае 2013 г. в возрасте 47 лет появились лихорадка с потрясающим ознобом, повышение содержания СРБ до 18 мг/л и СОЭ до 50 мм/ч. При допплеровском ультразвуковом исследовании выявлена окклюзия левой подключичной артерии, а при КТ ангиографии – аневризма правой подключичной артерии. В хирургическом отделении больницы по месту жительства диагностирован АТ, однако иммуносупрессивная терапия инициирована не была.

С.В. Моисеев. В представленном наблюдении диагноз АТ был установлен спустя 18 лет после выявления первых признаков заболевания. К сожалению, поздняя диагно-

ТАБЛИЦА 1. Классификационные критерии АТ 2022 г. [8]

	Баллы
Необходимые критерии:	
• Возраст ⩽60 лет на момент установления диагноза	-
• Признаки васкулита с поражением аорты и ее ветвей (КТ, МРТ, ультразвуковая допплерография, ПЭТ)	-
Дополнительные клинические критерии:	
• Женский пол	1
• Стенокардия	2
• Перемежающаяся хромота верхних или нижних конечностей	2
• Патологические сосудистые шумы при аускультации крупных артерий	2
• Снижение или отсутствие пульса на подмышечной, плечевой или лучевой артериях	2
• Снижение или отсутствие пульса на сонной артерии либо болезненность в области сонной артерии	2
• Разница артериального давления между верхними конечностями ⩾20 мм рт. ст.	1
Дополнительные визуализационные критерии:	
• Количество пораженных артериальных зон	
Одна	1
Две	2
Три	3
• Симметричное поражение парных артерий	1
• Вовлечение брюшной аорты с почечными или брыжеечными артериями	3

Сумма баллов ⩾5 позволяет классифицировать системный васкулит как АТ с чувствительностью 93,8% и специфичностью 99,2%.

стика является общей проблемой для любых редких (орфанных) заболеваний вследствие недостаточной информированности врачей об их проявлениях. Кроме того, у данной пациентки на протяжении многих лет отсутствовали типичные симптомы, позволяющие заподозрить ревматическое заболевания, такие как лихорадка, боли в суставах и мышцах и т.п. Необходимо также учитывать, что при АТ отсутствуют какие-либо серологические маркеры, помогающие в диагностике других ревматических болезней (такие как АНЦА, криоглобулины, антинуклеарный фактор и т.д.). Каковы современные критерии диагностики АТ?

П.И. Новиков. Общепринятые критерии диагностики системных васкулитов, в том числе АТ, отсутствуют, однако еще в 1990 г. Американской коллегией ревматологов (ACR) были предложены классификационные критерии этого заболевания [7]. Они предполагают наличие по крайней мере трех критериев из шести возможных: начало заболевания в возрасте до 40 лет, перемежающаяся хромота, особенно в верхних конечностях, ослабление пульса на одной или обеих плечевых артериях, разница АД на руках более 10 мм рт. ст., наличие систолического шума над одной или обеими подключичными артериями или брюшной аортой и ангиографические признаки поражения артерий. Одним из ключевых критериев является молодой возраст на момент появления признаков стеноза крупных артерий, который позволяет исключить его атеросклеротическое происхождение. Однако необходимо учитывать возможность позднего обращения к врачу, особенно при отсутствии клинических и/или лабораторных признаков воспалительной активности.

В 2022 г. были опубликованы новые классификационные критерии ACR/EULAR, которые предлагается использовать у пациентов, у которых установлен диагноз васкулита с поражением крупных и средних артерий и исключены заболевания, которе могут его имитировать (табл. 1) [8].

У пациентки на момент постановки диагноза имелись не только необходимые, но и дополнительные критерии, а общий балл составил 7, что позволяло с высокой степенью достоверности классифицировать заболевание как АТ. Однако следует отметить, что классификационные критерии не были валидированы для применения в клинической практике, в связи с чем в спорных ситуациях окончательное решение о диагнозе должны принимать эксперты на основании клинико-лабораторных данных.

В.Е. Логина. Спустя 6 месяцев, пациентка была повторно госпитализирована в стационар, лабораторно сохранялась воспалительная активность заболевания (СОЭ 56 мм/ч), маркеры других аутоиммунных заболеваний выявлены не были, однако впервые отмечены признаки поражения почек − снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ по CKD-EPI) до 50 мл/мин/1,73 м^2 при отсутствии протеинурии или изменений осадка мочи.

Н.М. Буланов. Как указано выше, в отличие от системных васкулитов с преимущественным поражением мелких сосудов, для АТ нехарактерно развитие воспалительного процесса в паренхиме почек с вовлечением клубочков и тубулоинтерстиция. При этом формирование хронической болезни почек (ХБП) у пациентов с АТ возможно вследствие стеноза почечных артерий и развития ишемической нефропатии. Стеноз и окклюзия являются самыми частыми (по данным разных авторов от 20 до 60%) вариантами поражения почечных артерий, а аневризматические изменения встречаются редко [9]. Изменения стенок артерий коррелируют с активностью АТ и клинической ремиссией [10]. Клинически вовлечение почечных артерий в воспалительный процесс проявляется, как правило, реноваскулярной гипертонией и нарастанием сывороточного уровня креатинина (и снижением СКФ), что в части случаев сопровождается протеинурией. У пациентов с АТ развитие артериальной гипертонии возможно и без поражения почечных артерий, в связи с чем при подозрении на ишемическую нефропатию целесообразна оценка состояния почечных артерий путем их визуализации, которая в представленном наблюдении выполнена не была.

А.А. Ефимова. При допплеровском ультразвуковом исследовании обнаружены стенозы правой общей сонной артерии (30%), правой наружной сонной артерии (70%), левой наружной сонной артерии (60%), а также окклюзия левой позвоночной артерии на уровне устья. При КТ ангиографии дуги аорты и ее ветвей определялись окклюзия левой подключичной артерии, кальциноз дуги аорты, утолщение и кальциноз стенок проксимальных отделов левой общей сонной артерии,

правой общей сонной артерии, циркулярное утолщение стенок наружной сонной артерии с обеих сторон, аневризма левой подключичной артерии до 22 мм, окклюзия левой подключичной артерии. Была проведена пульс-терапия циклофосфамидом (1000 мг) и глюкокортикостероидами (1000 мг №3) с последующим переходом на прием метилпреднизолона внутрь в дозе 16 мг/сут. Получала также гиполипидемические и антигипертензивные препараты. В результате лечения самочувствие улучшилось, температура тела была стойко нормальной, лабораторные показатели воспаления нормализовались. После выписки постепенно снижала дозу метилпреднизолона до полной отмены в 2014 г.

Весной 2017 г. пациентка отметила появление слабости и повышение АД до 200/48 мм рт. ст. При обследовании наблюдались повышение СОЭ (62 мм/ч) и содержания СРБ (18,6 мг/л) и анемия легкой степени тяжести (гемоглобин 111 г/л). Прогрессирования стенозов при ультразвуковом исследовании брахиоцефальных артерий и брюшной аорты выявлено не было. Была возобновлена иммуносупрессивная терапия метилпреднизолоном в дозе 16 мг/сут внутрь. К терапии присоединен микофенолата мофетил в дозе 1 г/сут. К июлю 2019 г. доза метилпреднизолона была постепенно снижена до 4 мг/сут, однако в связи с нарастанием слабости пациентка самостоятельно увеличила ее до 8 мг/сут.

С.В. Моисеев. Каковы подходы к лечению АТ? Следует ли всем пациентам назначать не только глюкокортикостероиды, но и иммуносупрессивные средства, в частности циклофосфамид?

П.И. Новиков. Поздняя диагностика АТ и отсутствие надежных показателей активности заболевания затрудняют его лечение [10]. Наличие множественных стенозов по данным различных методов визуализации и повышение воспалительных маркеров у нашей пациентки были показанием к неотложному началу иммуносупрессивной терапии. По данным рекомендаций ACR по лечению системных васкулитов с поражением крупных артерий, опубликованных в 2021 г., у пациентов с активным АТ для индукции ремиссии целесообразно применять глюкокортикостероиды внутрь в высоких дозах [4]. Конкретные дозы в рекомендациях не указаны, однако обычно лечение начинают с дозы 0,5-1 мг/кг в пересчете на преднизолон в зависимости от активности заболевания и тяжести его проявлений (в большинстве случаев достаточно не более 40 мг). По мнению американских экспертов, пульс-терапия глюкокортикостероидами не имеет преимуществ перед пероральным их применением. Оптимальная продолжительность применения глюкокортикостероидов при АТ не установлена, однако нередко лечение приходится продолжать в течение длительного времени, если у пациента наблюдаются частые рецидивы заболевания [4,11]. У 60-80% пациентов, получающих монотерапию глюкокортикостероидами, развивается рецидив АТ [12], поэтому препараты этой группы уже в начале лечения обычно сочетают с иммуносупрессивными препаратами, прежде всего метотрексатом или азатиоприном. У молодых пациенток с АТ следует избегать назначения циклофосфамида, учитывая высокий риск развития бесплодия. В рекомендациях ACR указана также возможность раннего применения генно-инженерных препаратов, прежде всего ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО) α, в качестве альтернативны метотрексату/азатиоприну или в дополнение к ним [4].

Е.И. Кузнецова. В августе 2019 года выявлено повышение СОЭ до 41 мм/ч, функция почек сохранялась на прежнем уровне (креатинин 136 мкмоль/л, рСКФ 50 мл/мин/1,73 м^2). В сентябре 2019 г. консультирована ревматологом, который рекомендовал снизить дозу метилпреднизолона до 4 мг/сут и заменить микофенолата мофетил на метотрексат в дозе 15 мг в неделю, что привело к снижению воспалительной активности.

В июне 2021 г. при допплеровском ультразвуковом исследовании брахиоцефальных артерий выявлено прогрессирование стенозов: окклюзия левой подключичной артерии, стеноз правой общей сонной артерии (90%), левой общей сонной артерии (90%), правой наружной сонной артерии (85%), левой наружной сонной артерии (80%), левой подключичной артерии (85%) и правой позвоночной артерии (80%). В сентябре 2021 г. впервые возник обморок. При МРТ головного мозга данных за острое нарушение мозгового кровообращения не получено. С этого времени беспокоят боли в левой половине головы и периодическое выпадение полей зрения слева. В ноябре 2021 г. при эхокардиографии обнаружили дилатацию левых предсердия и желудочка и правого предсердия, гипертрофию левого желудочка, недостаточность аортального клапана 3 степени и митрального клапана 2 степени. Впервые выявлена протеинурия 1,05 г/л, которая в последующем увеличилась до 3,15 г/л. Отмечено также дальнейшее снижение рСКФ до 44 мл/мин/1,73 м^2. В марте 2022 г. в связи с недостаточной эффективностью терапии доза метилпреднизолона была увеличена до 8 мг/сут, однако через 2 месяца пациентка самостоятельно снизила ее до 4 мг/сут. Дозу метотрексата не увеличивали в связи с нарушением функции почек.

В июне 2022 г. у пациентки возобновились жалобы на периодическое выпадение полей зрения в левом глазу и головную боль, отметила нарастающую слабость, одышку при физической нагрузке и боли в коленных суставах, в связи с чем была госпитализирована в клинику им. Е.М. Тареева. При обследовании выявлены повышение СОЭ (89 мм/ч) и содержания СРБ (17,2 мг/л), нормохромная нормоцитарная анемия средней степени тяжести (гемоглобин 97 г/л), гиперурикемия (мочевая кислота 438 мкмоль/л). Содержание NT-proBNP составляло 4475,0 пг/мл. Кроме того, сохранялась протеинурия субнефротического уровня (2,2 г/сут). При ультразвуковой допплерографии сосудов почек гемодинамически значимых стенозов не выявлено.

С.В. Моисеев. Чем можно объяснить высокую протеинурию у пациентки с длительным анамнезом АТ, который прогрессировал несмотря на иммуносупрес-

сивную терапию?

Н.М. Буланов. У пациентов с АТ иногда обнаруживают гломерулярные заболевания, хотя протеинурия нефротического уровня и прогрессирующая почечная недостаточность встречаются очень редко. Наиболее распространенной гломерулопатией при АТ является IgA-нефропатия (мезангиопролиферативный гломерулонефрит) [5,13]. Описаны также случаи мембранопролиферативного гломерулонефрита и очагового гломерулосклероза, которые могут быть и не связаны с основным заболеванием [14,15]. Любые воспалительные заболевания, включая АТ, могут также осложниться развитием АА-амилоидоза, в клинической картине которого преобладает поражение почек. "Золотым стандартом" верификации поражения ткани почки у пациентов с подозрением на гломерулярную патологию является биопсия почки, которая была рекомендована пациентке в связи с нарастанием протеинурии и снижением рСКФ.

Е.И. Кузнецова. Была выполнена биопсия левой почки. В препарате 12 клубочков, 2 из которых оказались полностью склерозированы, еще два выглядели ишемизированными. В одном из них определялся крупный участок сегментарного склероза капиллярных петель с образованием сращения с капсулой Боумена. Оставшиеся клубочки были увеличены в размерах, в части из них отмечалось расширение мезангия с сопутствующей мезангиальной пролиферацией до 4-6 клеток в зону мезангия. В двух клубочках определялись небольшие отложения эозинофильных бесклеточных масс в мезангии без сопутствующей гиперклеточности. Отмечались небольшой очаговый склероз интерстиция и атрофия канальцев (15-20% почечной паренхимы), а также неспецифическая инфильтрация интерстиция мононуклеарами в зонах склероза без признаков тубулита. Окрашивание Конго красным материала, инфильтрирующего клубочки, артерии и артериолы, было положительным, а при поляризационной микроскопии выявлено типичное яблочно-зеленое двойное лучепреломление. При ммунофлюоресценции отложения IgA, IgM, IgG, C3, C1q, легких цепей и фибриногена не обнаружено. Гистологическая картина соответствовала амилоидозу почек и фокальному сегментарному гломерулосклерозу.

В.В. Рамеев. Амилоидоз – неоднородная группа заболеваний, характеризующаяся отложением в тканях гликопротеида амилоида. Амилоидные отложения формируются из глобулярных растворимых белков, которые вследствие конформационных изменений агрегируют в нерастворимые фибриллы, что приводит к прогрессирующему повреждению органов [16]. Амилоидоз классифицируют в зависимости от типа белка-предшественника амилоида [17]. Наиболее распространенные варианты амилоидоза – AL-амилоидоз, связанный с экспрессией свободных легких цепей иммуноглобулинов, вторичный АА-амилоидоз, развивающихся при аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваниях, а также наследственный и ненаследственный ATTR-амилоидоз [18]. Для выявления амилоидоза целесообразно проводить биопсию пораженного органа или других тканей [19]. Амилоидные фибриллы связывают широко используемый краситель Конго красный, а окрашенные амилоидные отложения демонстрируют двойное лучепреломление яблочно-зеленого цвета при поляризационной микроскопии [20]. Типирование почечного амилоидоза обычно проводят с помощью прямой иммунофлуоресценции на замороженных тканях или с помощью иммуногистохимии на фиксированных образцах [21].

AL-амилоидоз характеризуется образованием клона плазматических клеток в костном мозге, которые продуцируют моноклональные легкие цепи типа κ или λ, поэтому при подозрении на это заболевание проводят иммунохимическое исследование сыворотки и мочи [22]. Учитывая длительный анамнез хронического воспалительного заболевания рецидивирующего течения и отсутствие отложений κ или λ цепей в биоптате, наиболее вероятной причиной поражения почек является АА-амилоидоз, который развивается при воспалительных заболеваниях любого происхождения. Предшественник тканевого фибриллярного белка АА – острофазовый сывороточный амилоидный белок А (SAA) [6,18]. Почки являются основным органом-мишенью для отложения белка при АА-амилоидозе. Поражение почек проявляется протеинурией с последующим поэтапным присоединением нефротического синдрома и прогрессирующего нарушения функции почек с формированием хронической почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии [23]. Продолжающаяся продукция белка-предшественника и последующее отложение амилоида сопровождаются ухудшением функции почек у большинства пациентов [24]. Выбор схемы лечения АА-амилоидоза зависит от причины хронического воспаления, но цель всегда состоит в том, чтобы подавить выработку SAA до нормального уровня. Если определение SAA недоступно, в качестве показателя эффективности лечения можно использовать уровень СРБ. Длительный контроль воспаления, как правило, сопровождается постепенным регрессом амилоидных отложений и улучшением функции почек, в связи с чем представляется особенно важным верный подбор консервативной терапии [25].

Е.И. Кузнецова. При иммунохимическом исследовании моноклональных иммуноглобулинов не выявлено, а содержание свободных легких цепей иммуноглобулинов и их соотношение были нормальными, что позволило исключить AL-амилоидоз. Учитывая сохраняющуюся воспалительную активность и развитие АА-амилоидоза, доза метилпреднизолона была увеличена до 12 мг/сут, назначен ингибитор интерлейкина-6 олокизумаб в дозе 64 мг каждые в 4 недели. В течение недели после первой инъекции препарата самочувствие улучшилось, уменьшилась слабость, нормализовались СОЭ и содержание СРБ. Доза метилпреднизолона была постепенно снижена до 4 мг/сут. При амбулаторном обследовании по месту жительства через 6 мес после

выписки сохраняется клинико-лабораторная ремиссия АТ. Отмечено снижение протеинурии до 1 г/сут. рСКФ – 51 мл/мин/1,73 м^2. Продолжено снижение дозы метилпреднизолона.

Таким образом, присоединение олокизумаба к терапии метилпреднизолоном позволило быстро добиться улучшения состояния пациентки и нормализации лабораторных показателей, в том числе содержания СРБ. Учитывая короткий срок наблюдения, судить о динамике амилоидоза почек сложно, хотя снижение протеинурии и отсутствие дальнейшего ухудшения функции почек может указывать на его стабилизацию.

С.В. Моисеев. Чем определялся выбор олокизумаба в данном случае? Какова роль ингибиторов ИЛ-6 в лечении АТ?

П.И. Новиков. В двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании GIACTA эффективность тоцилизумаба, блокирующего рецепторы ИЛ-6, была установлена у пациентов с гигантоклеточным артериитом, который, как и АТ, представляет собой системный васкулит с поражением крупных артерий [26]. В Японии было проведено рандомизированное клиническое исследование 3 фазы (TAKT), целью которого было сравнение эффективности тоцилизумаба и плацебо в профилактике рецидивов АТ у 36 больных, достигших ремиссии на фоне терапии глюкокортикостероидами [27]. У всех рандомизированных пациентов (intention-to-treat) риск рецидива АТ при лечении тоцилизумабом снизился, однако этот эффект не достиг статистической значимости (отношение рисков 0,41, 95% доверительный интервал 0,15-1,10, p=0,0596), что, вероятно, было следствием недостаточного размера выборки. Тем не менее, снижение риска рецидива АТ в группе тоцилизумаба оказалось достоверным в выборке пациентов, выполнивших протокол (отношение рисков 0,34, 95% доверительный интервал 0,11-1,00, p=0,0345). После завершения двойной слепой фазы 28 пациентов продолжили лечение тоцилизумабом в течение по крайней мере 96 недель [28]. У 46% из них доза глюкокортикостероидов была снижена до <0,1 мг/кг/сут (более чем вдвое по сравнению с дозой, которая применялась для купирования рецидива). По данным визуализирующих методов, стеноз сосудов уменьшился у 18% пациентов и был стабильным у 68%.

Эффективность ингибиторов ИЛ-6 в лечении АТ подтверждают и результаты наблюдательных исследований [29]. В самом крупном ретроспективном исследовании, в котором принимала участие и клиника им. Е.М. Тареева, были обобщены результаты применения ингибиторов ФНО-α и тоцилизумаба у 209 пациентов с АТ (186 женщин, медиана возраста 29 лет) [30]. Частота полного ответа, который оценивали по критериям Национального института здоровья США, через 6 мес не отличалась при применении препаратов двух групп и составила 66% и 70%, соответственно. Частота прекращения лечения и рецидивов также была сходной.

Хотя лечение АТ не входит в список зарегистрированных показаний к применению ингибиторов ИЛ-6, тем не менее, приведенные данные свидетельствуют о том, что препараты этой группы можно назначать таким пациентами, прежде всего при отсутствии ответа на стандартную терапию глюкокортикостероидами и базисными противовоспалительными препаратами [4]. В представленном наблюдении мы проводили лечение олокизумабом – оригинальным отечественным препаратом, который представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, специфически нейтрализующее ИЛ-6. В мае 2020 г. олокизумаб был зарегистрирован в Российской Федерации под торговым наименованием Артлегиа для лечения взрослых пациентов с РА средней и высокой степени активности [31]. Эффективность олокизумаба была установлена в 24-недельном многоцентровом, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании CREDO 3 у 428 пациентов с активным ревматоидным артритом, не ответивших на монотерапию метотрексатом [32]. В этом исследовании ингибитор ИЛ-6 в дозе 64 мг подкожно каждые 2 или 4 недели в сочетании с метотрексатом достоверно превосходил плацебо в комбинации с метотрексатом по частоте ответа по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR 20; 63,6% и 70,4% против 25,9%; p<0,0001 для обоих сравнений), а также по вторичным показателям эффективности.

С.В. Моисеев. У пациентки с АТ, осложнившимся АА-амилоидозом, необходимо остановить или по крайней мере затормозить его прогрессирование, чтобы избежать развития хронической почечной недостаточности. Имеется ли опыт применения ингибиторов ИЛ-6 при вторичном амилоидозе?

П.И. Новиков. Развитие АА-амилоидоза при любом ревматическом заболевании указывает на недостаточную эффективность проводимой противовоспалительной терапии и является основанием для ее интенсификации, в том числе путем присоединения ГИБП. Ингибиторы ИЛ-6 обладают выраженной противовоспалительной активностью и вызывают быстрое снижение содержания острофазовых белков, в том числе SAA, который является предшественником АА-амилоида. Подавление образования SAA может препятствовать дальнейшему отложению амилоида в почках и других тканях. Влияние ингибиторов ИЛ-6 и других препаратов, оказывающих иммуносупрессивное и противовоспалительное действие, на течение АА-амилоидоза у пациентов с АТ или другими ревматическими иммуновоспалительными заболеваниями в рандомизированных контролируемых исследованиях не изучалось. Тем не менее, опубликован положительный опыт применения ингибиторов ИЛ-6 у пациентов со вторичным амилоидозом [33]. Y. Okuda и соавт. сопоставили результаты применения тоцилизумаба и ингибиторов ФНО-α у 42 пациентов с различными ревматическими иммуновоспалительными заболеваниями, осложнившимися АА-амилоидозом [34]. Медиана содержания SAA снизилась с 219,2 до 5,0 мкг/мл при применении ингибитора ИЛ-6 и со 143,6 до 38,1 мкг/мл при лечении ингибитором ФНО (p=0,0194), а рСКФ увеличилась у

72,7% и 34,4% больных, соответственно (p=0,0062). Приведенные данные указывают на более высокую эффективность ингибиторов ИЛ-6 у пациентов с АА-амилоидозом, что отражает более значительное снижение содержания острофазовых белков, прежде всего SAA, при лечении препаратами этой группы.

С.В. Моисеев. АА-амилоидоз, который в прошлом называли вторичным, может развиться при любых хронических воспалительных заболеваниях, включая АТ, так как предшественником АА-амилоида является острофазовый белок SAA. Хотя отложения амилоида при этом варианте системного амилоидоза обнаруживают в различных тканях, клинически он обычно проявляется изолированным поражением почек (протеинурия, нефротический синдром, хроническая почечная недостаточность). В случае развития АА-амилоидоза у пациента с ревматическим иммуновоспалительным заболеванием необходимо "усилить" противовоспалительную/иммуносупрессивную терапию, чтобы добиться максимального снижения содержания SAA и остановить прогрессирование как основного заболевания, так и амилоидоза. С этой целью могут быть использованы ингибиторы ИЛ-6, которые обладают выраженной противовоспалительной активностью и вызывают быструю нормализацию содержания острофазовых белков.

Конфликт интересов: нет.

1. Jennette JC. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. Clin Exp Nephrol 2013;17:603-6.
2. Kim ESH, Beckman J. Takayasu arteritis: challenges in diagnosis and management. Heart 2018;104:558-65.
3. Kaymaz-Tahra S, Alibaz-Oner F, Direskeneli H. Assessment of damage in Takayasu's arteritis. Semin Arthr Rheum 2020;50:586-91.
4. Maz M, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation guideline for the management of giant cell arteritis and Takayasu arteritis. Arthr Care Rese 2021;73:1071-87.
5. Maritati F, Iannuzzella F, Pavia MP, et al. Kidney involvement in medium-and large-vessel vasculitis. J Nephrol 2016;29:495-505.
6. Brunger AF, Nienhuis HLA, Bijzet J, et al. Causes of AA amyloidosis: a systematic review. Amyloid 2020;27:1-12.
7. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, Het al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. Arthritis Rheum 1990;33(8):1129-34.
8. Grayson PC, et al. 2022 American College of Rheumatology/EULAR classification criteria for Takayasu arteritis. Arthr Rheum 2022;74:1872-80.
9. Mwipatayi BP, Jeffery PC, Beningfield SJ, Matley PJ, Naidoo NG, Kalla AA, Kahn D. Takayasu arteritis: clinical features and management: report of 272 cases. ANZ J Surg 2005;75(3):110-7.
10. Li Cavoli G, MulП G, Vallone MG, Caputo F. Takayasu's disease effects on the kidneys: current perspectives. Int J Nephrol Renovasc Dis 2018;11:225-33.
11. Hellmich B, зgueda AF, Monti S, Luqmani R. Treatment of giant cell arteritis and Takayasu arteritis — current and future. Curr Rheum Rep 2020;22:1-13.
12. Esatoglu SN, Hatemi G. Takayasu arteritis. Curr Opin Rheumatol 2022;34:18-24.
13. Kos I, Stilgenbauer S, Bewarder M. Renal AA amyloidosis leading to early diagnosis and treatment of Takayasu arteritis: a case report and review of the literature. Clin Res Cardiol 2020;109:1438-41.
14. Ito N, Shirai T, Toyohara T, et al. Coexistence of IgA nephropathy and renal artery stenosis in Takayasu arteritis: case report and literature review. Rheumatol Int 2023;43(2):391-8.
15. Li XM, Ye WL, Wen YB, et al. Glomerular disease associated with Takayasu arteritis: 6 cases analysis and review of the literature. Chin Med Sci J 2009; 24(2):69-75.
16. Picken MM. The pathology of amyloidosis in classification: a review. Acta Haematol 2020; 143:322-34.
17. Buxbaum JN, Dispenzieri A, Eisenberg DS, et al. Amyloid nomenclature 2022: update, novel proteins, and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) Nomenclature Committee. Amyloid 2022;29(4):213-9.
18. Bustamante JG, Zaidi SRH. Amyloidosis. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 9, 2022.
19. Tan SY, Pepys MB, Hawkins PN. Treatment of amyloidosis. Amer J Kidney Dis 1995;26:267-85.
20. Dogan A. Amyloidosis: insights from proteomics. Ann Rev Pathol 2017;12:277-304.
21. Herrera GA. Renal amyloidosis with emphasis on the diagnostic role of electron microscopy. Ultrastruct Pathol 2020;44:325-41.
22. Hutchison CA, Harding S, Hewins P, et al. Quantitative assessment of serum and urinary polyclonal free light chains in patients with chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol 2008;3(6):1684-90.
23. Erdogmus S, Kendi Celebi Z, Akturk S, et al. Profile of renal AA amyloidosis in older and younger individuals: a single-centre experience. Amyloid 2018;25(2): 115-9.
24. Dember LM. Amyloidosis-associated kidney disease. J Am Soc Nephrol 2006; 17(12):3458-71.
25. Papa R, Lachmann H. Secondary, AA, amyloidosis. Rheum Dis Clin 2018; 44:585-603.
26. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, et al. Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis. N Engl J Med 2017;377(4):317-28.
27. Nakaoka Y, Isobe M, Takei S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial in Japan (the TAKT study). Ann Rheum Dis 2018;77(3):348-54.
28. Nakaoka Y, Isobe M, Tanaka Y, et al. Long-term efficacy and safety of tocilizumab in refractory Takayasu arteritis: final results of the randomized controlled phase 3 TAKT study. Rheumatology (Oxford) 2020;59(9):2427-34.
29. Misra DP, Singh K, Rathore U, et al. The effectiveness of tocilizumab and its comparison with tumor necrosis factor alpha inhibitors for Takayasu Arteritis: A systematic review and meta-analysis. Autoimmun Rev 2023;22(3):103275.
30. Mekinian A, Biard L, Dagna L, et al. Efficacy and safety of TNF-α antagonists and tocilizumab in Takayasu arteritis: multicentre retrospective study of 209 patients. Rheumatology (Oxford) 2022;61(4):1376-84.
31. Моисеев С.В., Новиков П.И., Чеботарева Н.В. и др. Олокизумаб в лечении ревматоидного артрита. Клин фармакол тер 2021;30(2):67-74 [Moiseev S, Novikov P, Chebotareva N, et al. Olokizumab for treatment of rheumatoid arthritis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(2):67-74 (In Russ.)].
32. Nasonov E, Fatenejad S, Feist E, et al. Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin 6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by methotrexate: efficacy and safety results of a randomised controlled phase III study. Ann Rheum Dis 2022;81:469-79.
33. Miyagawa I, Nakayamada S, Saito K, et al. Study on the safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor antibody, in patients with rheumatoid arthritis complicated with AA amyloidosis. Mod Rheumatol 2014;24(3):405-9.
34. 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.

AA-amyloidosis as a rare cause of kidney disease in patient with Takayasu's arteritis

V. Logina[1,2], N. Bulanov[1], E. Kuznetsova[1], V. Rameev[1], A.A. Efimova[1], Novikov[1], S. Moiseev[1,2]

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

Takayasu's arteritis (TAK) is a systemic large vessel vasculitis that usually develops at young age in females and affects aorta and its branches (pulseless disease). Patients with TAK frequently present with renal artery stenosis associated with renovascular hypertension and ischemic nephropathy, whereas glomerular and interstitial kidney disease is very rare. As any other chronic inflammatory diseases, TAK can be complicated with AA-amyloidosis manifesting by progressive proteinuria, nephrotic syndrome and chronic renal failure. AA-amyloidosis in patients with TAK and other immune-mediated inflammatory disease justifies intensification of immunosuppressive and antiinflammatory therapy (e.g. using interleukin-6 inhibitors) that is essential to prevent progression of kidney amiloidosis.

Key words. *Takayasu's arteritis, AA-amyloidosis, interleukin-6 inhibitors, olokizumab.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: V. Logina. Rossolimo, 11/5, Moscow, 119435, Russia. varyalogina@mail.ru

To cite: Logina V, Bulanov N, Kuznetsova E, et al. AA-amyloidosis as a rare cause of kidney disease in patient with Takayasu's arteritis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2023;32(1):73-78 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2023-1-73-78.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Нефропатический цистиноз: механизмы развития и методы лечения

Н.В. Чеботарева, С.В. Моисеев

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

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

Для цитирования: Чеботарева Н.В., Моисеев С.В. Нефропатический цистиноз: механизмы развития и методы лечения. Клин фармакол тер 2023;32(1):79-85 [Chebotareva N, Moiseev S. Nephropathic cystinosis: pathophysiology and effects of treatment. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2023;32(1): 79-85 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2023-1-79-85.

Нефропатический цистиноз – это редкое наследственное заболевание, связанное с накоплением кристаллов цистина в лизосомах клеток в результате мутации гена CTNS и дефицита транспортного белка цистинозина. Цистиноз характеризуется развитием дисфункции проксимальных канальцев (синдрома Фанкони) на первом году жизни и хронической почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии, в детском или подростковом возрасте. В старшем возрасте у пациентов наблюдаются различные системные проявления, в том числе светобоязнь, гипотиреоз, сахарный диабет, гипогонадизм (у мужчин), миопатия с поражением мышц конечностей и дыхательных мышц, неврологические расстройства. У всех пациентов с цистинозом определяются отложения кристаллов цистина в роговице, которые могут быть выявлены при осмотре с помощью щелевой лампы. Для подтверждения диагноза измеряют концентрацию цистина в лейкоцитах и проводят молекулярно-генетическое исследование. Важность своевременной диагностики нефропатического цистиноза определяется возможностью патогенетической терапии цистеамином, который обеспечивает выведение цистина из лизосом и позволяет задержать прогрессирование хронической почечной недостаточности и поражения других органов.

Ключевые слова. *Нефропатический цистиноз, лизосомная болень накопления, заместительная почечная терапия, цистеамин.*

Цистиноз – это редкая аутосомно-рецессивная лизосомная болезнь накопления, которая является одной из основных причин синдрома Фанкони у детей [1-4]. Причина цистиноза – мутации гена CTNS, кодирующего белок цистинозин, который переносит аминокислоту цистин через мембрану лизосом [5]. Нарушение функции этого транспортного белка приводит к накоплению и кристаллизации цистина в лизосомах клеток и повреждению почек и других органов [6]. Основным клиническим вариантом цистиноза является инфантильная нефропатическая форма, которая сопровождается развитием хронической почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии, в детском возрасте, хотя у небольшой части пациентов (менее 5%) тяжелое поражение почек отмечается в подростковом возрасте или отсутствует [4]. Как и другие лизосомные болезни накопления, цистиноз – это системное заболевание, характеризующееся поражением не только почек, но и других органов и тканей, в том числе глаз, желез внутренней секреции, мышц, нервной системы, поэтому нередко использующийся термин “нефропатический цистиноз” условный.

Цистиноз относится к орфанным заболеваниям – заболеваемость составляет 0,5-1 на 100000 новорожденных, хотя в некоторых популяциях, например, в Бретани (Франция) и Квебеке (Канада), она оказалась в несколько раз выше [5]. Нельзя исключить, что данные эпидемиологических исследований о распространенности цистиноза могут быть заниженными, так как они основываются на числе зарегистрированных случаев, а не результатах скрининга среди новорожденных. В США в 2010 г. доля пациентов с цистинозом составила 1,4% среди детей, получавших лечение диализом, и 2,1% среди детей, перенесших трансплантацию почки [7].

Симптомы нефропатического цистиноза появляются в первые годы жизни, однако это заболевания не следует считать “педиат-

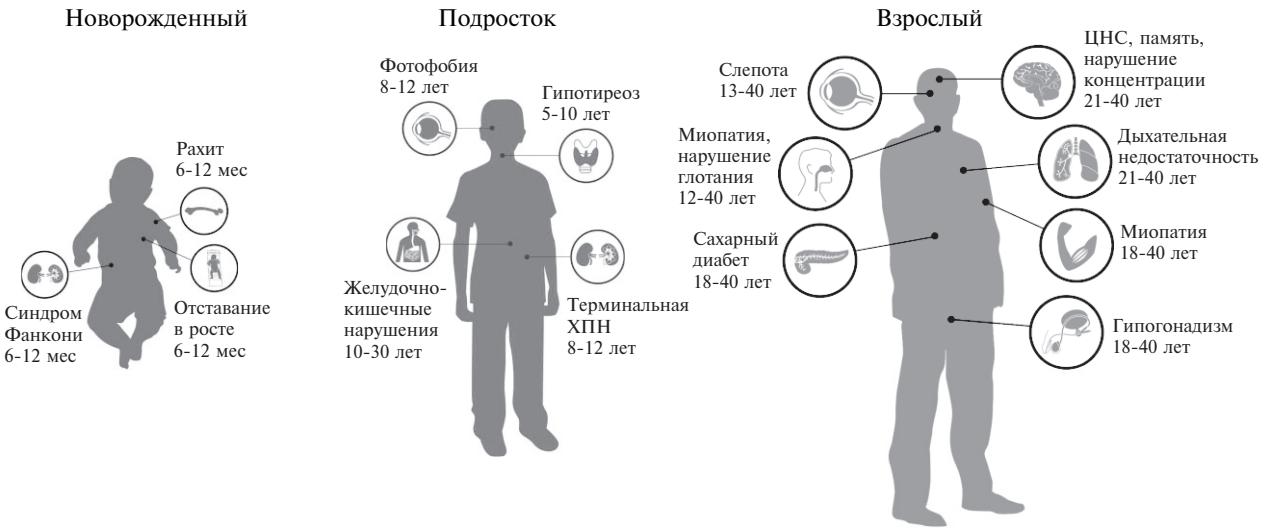


Рис. 1. Клинические проявления нефропатического цистиноза у детей, подростков и взрослых [20]

рической" проблемой, учитывая значительное увеличение выживаемости пациентов благодаря заместительной почечной терапии и патогенетической терапии цистеамином, возможность поздней диагностики заболевания даже при наличии типичных симптомов и системность проявлений, которая обычно проявляется в подростковом или старшем возрасте.

Этиология и патогенез

К настоящему времени описаны более 140 мутаций гена CTNS, расположенного на хромосоме *17p13.2* [8]. В странах Европы и Северной Америки чаще всего встречается делеция 57257 нуклеотидов, которая наблюдается примерно у половины пациентов с цистинозом. В российской популяции та же мутация была выявлена у 25% из 40 детей с цистинозом [9]. Тяжесть течения цистиноза зависит от типа мутаций, в частности инфантильный нефропатический цистиноз обычно развивается при наличии делеций и других мутаций, сопровождающихся полным отсутствием функционального белка [10].

Непосредственной причиной проксимальной канальцевой дисфункции при цистинозе считают образование кристаллов цистина, которое начинается, когда его концентрация в лизосомах превышает пороговый уровень, составляющий около 5 ммоль. Однако результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что патогенез нефропатического цистиноза более сложный и предполагает участие не только прямого повреждения клеток проксимальных канальцев под действием кристаллов цистина, но и других механизмов [11]. Например, во многих клетках, в том числе эпителиальных клетках проксимальных канальцев, фибробластах и подоцитах, при цистинозе определялись усиление апоптоза [12], а также дефицит АТФ и цАМФ, сопровождавшийся дисфункцией митохондрий [13]. Недостаточность цистинозина вызывает нарушение сигнальной системы mTORC1 (*mammalian target of rapamycin complex 1* – мишень рапамицинового комплекса 1 у млекопитающих) и подавление аутофагии [14]. Важное значение в развитии поражения проксимальных канальцев и других тканей при цистинозе придают воспалению [15]. У пациентов с цистинозом и $Ctns^{-/-}$ мышей кристаллы цистина были обнаружены в макрофагах в большинстве органов, включая почки, костный мозг, печень, кожу и желудочно-кишечный тракт. Накопление цистина, связанное с дефицитом цистинозина и фагоцитозом содержимого погибающих клеток, вызывает активацию моноцитов/макрофагов, которые выделяют провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-1β [16]. Полагают, что образование кристаллов, в том числе цистина, может индуцировать клеточный некроптоз, сопровождающийся выделением молекулярных фрагментов, ассоциированных с повреждением (DAMP) [17]. Последние инициируют воспалительный ответ путем активации паттерн-распознающих рецепторов (PRR), в том числе Toll- и Nod-подобных рецепторов, которые экспрессируются в клетках врожденной иммунной системы, и образования инфламмасомы – макромолекулярного комплекса, состоящего из белка NLRP3, вспомогательного белка ASC и прокаспазы-1. Последняя превращается в активную каспазу-1 и вызывает активацию и секрецию провоспалительных цитокинов ИЛ-1β и ИЛ-18 [18]. Кроме того, NLRP3 активирует трансформирующий фактор роста-β, что способствует развитию фиброза [19], причем этот эффект не зависит от секреции провоспалительных цитокинов.

Клиническая картина

Ведущим в клинической картине нефропатического цистиноза является поражение почек, которое приводит к развитию хронической почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии, в детском возрасте (рис. 1). В подростковом или старшем возрасте развивается и постепенно прогрессирует поражение других органов, хотя необходимо учитывать, что

некоторые системные проявления могут быть следствием не только цистиноза, но и хронической почечной недостаточности [20].

Почки. Инфантильный нефропатический цистиноз проявляется дисфункцией проксимальных почечных канальцев (синдром Фанкони), которая отмечается на первом году жизни и приводит к увеличению экскреции с мочой аминокислот, глюкозы, фосфора, бикарбоната, натрия, калия, кальция, мочевой кислоты и карнитина [21]. У детей цистиноз является одной из основных причин синдрома Фанкона, в то время как у взрослых проксимальная канальцевая дисфункция обычно развивается под действием лекарственных средств и тяжелых металлов или при заболеваниях, сопровождающихся диспротеинемией (множественная миелома, синдром Шегрена, амилоидоз). Клинические проявления дисфункции проксимальных почечных канальцев включают в себя жажду, полидипсию и полиурию, эпизоды дегидратации, задержку роста, мышечную слабость и рахит, а лабораторные – аминоацидурию, глюкозурию (при отсутствии гипергликемии, что имеет диагностическое значение), гипокалиемию, метаболический ацидоз, гипофосфатемию, гипоурикемию и реже гипонатриемию. Помимо задержки роста, характерное проявление синдрома Фанкони у детей – гипофосфатемический рахит, который обусловлен потерей фосфора и витамин D связывающего белка с мочой и нарушением конверсии витамина D на фоне снижения активности β_1-гидроксилазы в проксимальных почечных канальцах. Протеинурия обычно минимальная. Со временем отмечается постепенное снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), которое приводит к формированию терминальной стадии хронической болезни почек в возрасте 8-12 лет. По данным ретроспективного исследования у 205 больных цистинозом, обследованных до появления патогенетической терапии, медиана возраста пациентов на момент смерти от уремии или инициации заместительной почечной терапии составила 9,2 года [22]. При ювенильном цистинозе функция почек ухудшается медленнее, а терминальная хроническая почечная недостаточность развивается в старшем возрасте (от 12 до 28 лет) [23].

Орган зрения. Первое внепочечное проявление цистиноза – отложение кристаллов цистина в роговице, которое определяется при осмотре с помощью щелевой лампы к возрасту 16 мес у всех пациентов и является важным диагностическим признаком. Первоначально отложение цистина не сопровождается симптомами, однако в возрасте 8-12 лет появляется фотофобия. Цистин откладывается и в других отделах глазного яблока, в том числе сетчатке, что приводит к слепоте у 10-15% больных [24]. У взрослых в редких случаях фотофобия может быть единственным проявлением цистиноза [23].

Эндокринная система. Накопление цистина в лизосомах клеток различных тканей, в том числе желез внутренней секреции, начинается в детском возрасте и постепенно приводит к их атрофии и фиброзу и нарушению функции органов. Чаще всего наблюдается поражение щитовидной (17-89%) и поджелудочной (7-54%) желез, сопровождающееся развитием первичного гипотиреоза и сахарного диабета, соответственно [25]. Вариабельность частоты поражения этих органов в когортных исследованиях отражает различия медианы возраста обследованных пациентов и доли больных, получавших патогенетическую терапию цистеамином, которая задерживает прогрессирование заболевания. У мальчиков обычно наблюдается первичный гипогонадизм, в то время как у женщин репродуктивная функция, как правило, сохраняется. A. Servais и соавт. описали 19 случаев беременности у 12 пациенток с нефропатическим цистинозом (в большинстве случаев после трансплантации почки) [26]. В 13 (68,4%) случаях беременность завершилась рождением живых детей. Практически у всех пациентов с инфантильным нефропатическим цистинозом определяется низкий рост, который обычно на 2-3 стандартных отклонений ниже среднего для соответствующего возраста. Нарушение линейного роста может быть следствием не только самого заболевания, но и хронической почечной недостаточности, так как улучшение роста отмечалось как на фоне терапии цистеамином, так и после трансплантации почки [25].

W. Gahl и соавт. проанализировали частоту внепочечных проявлений у 100 взрослых пациентов с цистинозом, возраст которых варьировался от 18 до 45 лет [27]. Большинство из них перенесли трансплантацию почки (92%). В этом исследовании частота гипотиреоза составила 92%, гипогонадизма у мужчин – 75%, инсулинзависимого сахарного диабета – 33%. Треть больных умерли в возрасте в среднем 28,5 лет.

Желудочно-кишечный тракт. По данным систематизированного обзора клинических исследований [25], у большинства пациентов с цистинозом наблюдаются тошнота и рвота, которые обычно возникают эпизодически и иногда со временем проходят. Многие больные жалуются на снижение аппетита, запор, диарею и боли в животе. Характерны нарушения глотания и гастроэзофагеальный рефлюкс, которые возникают в результате поражения мышечной ткани. Возможны также увеличение печени и селезенки и развитие портальной гипертензии, не связанной с формированием цирроза печени [28]. При биопсии печени у пациентов с цистинозом обнаруживали отложение цистина в купфферовских клетках, которое может быть причиной нодулярной гиперплазии этого органа.

Нервная система. Тяжелые неврологические нарушения нечасто встречаются при цистинозе, хотя в когортных исследованиях частота поражения центральной нервной системы (ЦНС) составляла от 3 до 27% [25]. Периферическая нервная система при цистинозе не поражается. Проявления энцефалопатии при этом заболевании включают в себя увеличение внутричерепного давления, мозжечковые и пирамидные признаки, когнитивные расстройства и псевдобульбарный паралич [29,30]. Могут наблюдаться и проявления инсульта,

такие как гемиплегия и кома. Развитие поражения ЦНС при цистинозе связывают с отложением цистина, которое приводит к развитию кальциноза и атрофии ткани головного мозга. Следует учитывать, что у пациентов, перенесших трансплантацию почки, длительная иммуносупрессивнная терапия может осложниться оппортунистическими инфекциями, такими как криптококковый менингит.

Миопатия. Частота поражения мышц при цистинозе у взрослых составляет 24-69% [25]. Миопатия в первую очередь проявляется слабостью в дистальных мышцах верхних конечностей, хотя со временем возможно вовлечение и проксимальных мышц, а также мышц нижних конечностей. Активность КФК нормальная или повышена. У 2/3 взрослых пациентов с цистинозом развивается рестриктивная дыхательная недостаточность при отсутствии рентгенологических изменений в легких [27]. Выраженность нарушения функции внешнего дыхания коррелировала с тяжестью миопатии [31], поэтому основной причиной дыхательной недостаточности при цистинозе считают поражение дыхательных мышц, включая диафрагму, хотя определенное значение могут иметь и изменения грудной клетки, связанные с рахитом и задержкой линейного роста. Миопатия сопровождается также нарушением глотания, которое наблюдается у большинства пациентов старшего возраста.

Сердечно-сосудистая система. У взрослых пациентов с цистинозом нередко определяется кальциноз артерий, который может быть причиной сердечно-сосудистых осложнений, развивающихся в молодом возрасте [1]. M. Ueda и соавт. выявили кальциноз артерий, преимущественно коронарных, с помощью компьютерной томографии у 32% из 41 пациента с цистинозом, перенесшего трансплантацию почки [32]. Пацеты с кальцинозом артерий были старше и чаще страдали сахарным диабетом, однако длительность лечения диализом не отличалась между группами больных, у которых определялись или отсутствовали отложения кальция в стенках артерий, что может указывать на роль отложения цистина в патогенезе кальциноза артерий. Причиной сердечно-сосудистых осложнений при нефропатическом цистинозе может быть и хроническая болезнь почек, учитывая многолетний анамнез хронической почечной недостаточности у пациентов даже молодого возраста. Z. Modi и соавт. изучили сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность более чем у 33000 молодых пациентов с различными заболеваниями почек, начавших заместительную почечную терапию в возрасте от 1 до 30 лет [33]. Доля сердечно-сосудистых причин в структуре общей смертности составила 37,7% и была выше всего в группе пациентов в возрасте 21-29 лет (39,1%). Риск сердечно-сосудистой смерти увеличивался с возрастом и у молодых людей был достоверно выше, чем у подростков и детей. Другими факторами риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний были низкий индекс массы тела и различные сопутствующие заболевания, в частности сахарный диабет, в то время как трансплантация почки ассоциировалась с улучшением сердечно-сосудистых исходов по сравнению с лечением диализом.

Диагноз

Предполагать нефропатический цистиноз следует у всех больных с хронической почечной недостаточностью, развившейся в детском или подростковом возрасте, особенно при наличии анамнестических указаний на синдром Фанкони в первые годы жизни. Как указано выше, большинство пациентов с нефропатическим цистинозом начинают заместительную почечную терапию в возрасте до 18 лет. Простым скрининговым методом является осмотр роговицы с помощью щелевой лампы, который позволяет выявить отложения цистина. Последние определяются у всех пациентов с цистинозом (старше 1,5 лет) и отсутствуют при других наследственных заболеваниях, вызывающих синдром Фанкони у детей (тирозинемия, галактоземия, гепаторенальный гликогеноз, болезнь Дента, синдром Лове и др.) [2]. Отложения цистина могут быть выявлены в биоптате почки или других тканей, однако биопсию не считают необходимой для диагностики нефропатического цистиноза. Для подтверждения диагноза определяют содержание цистина в лейкоцитах крови с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии или жидкостной хроматографии/тандемной масс-спектрометрии и проводят молекулярно-генетическое исследование, позволяющее выявить мутации гена CTNS [34].

Быстрое развитие тяжелого и необратимого поражения почек и возможность эффективной патогенетической терапии оправдывают проведение скрининга цистиноза у новорожденных, хотя при обсуждении таких программ приходится учитывать экономические аспекты их внедрения, особенно если речь идет об очень редких заболеваниях. В Германии был проведен скрининг у 257734 новорожденных на основании анализа трех мутаций гена CTNS, которые чаще всего встречаются у немцев (75% случаев цистиноза) [35]. Цистиноз был диагностирован у одного ребенка, которому был назначен цистеамин на 18-й день после рождения. Через 16 мес признаки синдрома Фанкони у ребенка отсутствовали.

При наличии в семье одного ребенка с цистинозом при каждой следующей беременности рекомендуется пренатальная диагностика болезни с помощью измерения уровня свободного цистина в культуре амниоцитов или клетках ворсин хориона или генетического исследования.

Лечение

Цистеамина битартрат. Основа лечения нефропатического цистиноза – применение цистеамина битартрата, который используется при этом заболевании с 80-х гг. прошлого столетия. Цистеамин проникает в лизосомы, в которых он расщепляет цистин на две молекулы цистеина и соединяется с одной из них с помощью

дисульфидного мостика. Цистеин и комплекс цистеина и циастеамина транспортируются через мембрану лизосомы белком PQLC2, т.е. они не нуждаются в цистинозине для выхода из лизосом. Таким образом, лечение цистеамином вызывает выведение цистина из лизосом клеток и предупреждает дальнейшее его накопление. Препарат выпускается в виде капсул для приема внутрь и глазных капель, содержащих 0,55% раствор цистеамина гидрохлорида. Капли применяют для растворения кристаллов цистина в роговице, так как пероральная терапия цистеамином не оказывает на них влияние. В клинических исследованиях регулярное введение капель цистеамина вызывало уменьшение фотобоязни и поддерживало нормальную остроту зрения [36,37].

Пероральная терапия цистеамином позволяет задержать развитие терминальной хронической почечной недостаточности на 6-10 лет и предупреждает или тормозит развитие внепочечных проявлений цистиноза [6]. В ретроспективном исследовании эффективность длительной терапии цистеамином изучали у 86 взрослых больных нефропатическим цистинозом (средний возраст 26,7 лет) [38]. У 75 из них лечение продолжали в течение в среднем 17,4 лет. Терапия цистеамином, начатая в возрасте до 5 лет, значительно задерживала развитие терминальной хронической почечной недостаточности (на 6-7 лет), а также гипотиреоза, сахарного диабета и нейромышечных нарушений. У пациентов, начавших лечение после 5 лет, сроки развития сахарного диабета и гипотиреоза, значительно увеличились по сравнению с таковыми у нелеченных пациентов. Кроме того, терапия цистеамином привела к увеличению продолжительности жизни больных цистинозом. В другом когортном исследовании у больных, продолжавших терапию цистеамином более 20 лет, частота сахарного диабета и миопатии снизилась с 28% до 0% и с 60% до 0%, соответственно, а у больных, получавших препарат в течение более 8 лет, частота гипотиреоза снизилась с 87% до 56% [27].

Хотя пероральная терапия цистеамином обоснована в любые сроки после установления диагноза нефропатического цистиноза, в том числе у взрослых пациентов, у которых она по крайней мере позволяет избежать дальнейшего ухудшения состояния, тем не менее, начинать лечение лучше как можно раньше, когда отсутствует необратимое повреждение органов и тканей. K. Hohenfellner и соавт. показали, что терапия цистеамином, начатая в первые 2 мес жизни у 4 пациентов с инфантильным нефропатическим цистинозом, вызывала значительное уменьшение проявлений синдрома Фанкони [39]. Эти данные не подтверждают общепринятое мнение о том, что патогенетическая терапия не влияет на состояние проксимальных почечных канальцев, которые при цистинозе быстро поражаются уже в первые месяцы после рождения, хотя на практике ранняя диагностика заболевания до развития развернутых проявлений проксимальной канальцевой дисфункции возможна только путем скрининга среди новорожденных.

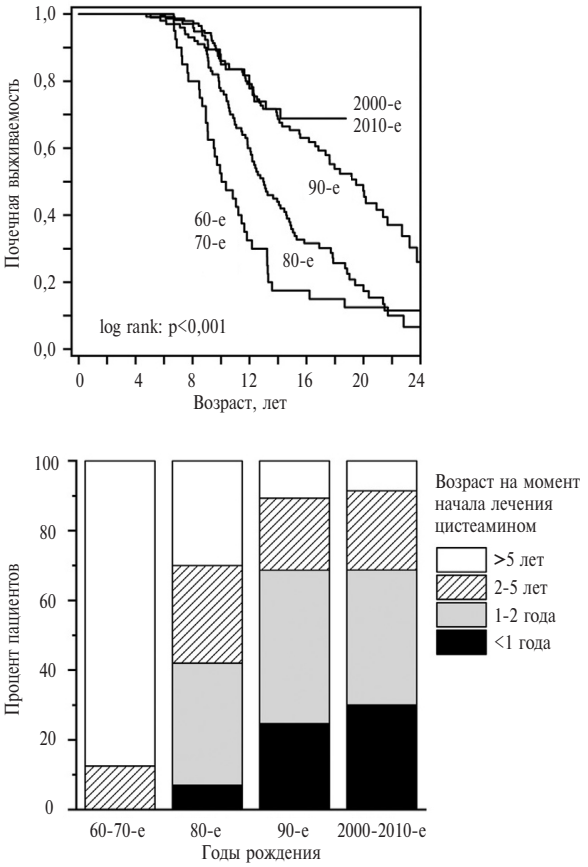


Рис. 2. Изменение почечной выживаемости пациентов с нефропатическим цистинозом и доли больных, начинающих лечение цистеамином в более раннем возрасте

F. Emma и соавт. в международном исследовании, проведенном в странах Европы и Турции, изучили исходы нефропатического цистиноза у 453 пациентов, родившихся в 1964-2016 гг. [40]. Медиана длительности наблюдения составила 15,3 года. У 89% больных лечение цистеамином было назначено (медиана возраста – 1,6 года) до начала заместительной почечной терапии. В качестве "исторического" контроля использовали результаты исследования, в котором оценивали динамику сывороточного уровня креатинина у пациентов с нефропатическим цистинозом до появления цистеамина в Европе [41]. За последние десятилетия авторы выявили значительное увеличение доли пациентов, начавших лечение цистеамином в течение первых 1-2 лет жизни (рис. 2). Параллельно возросла почечная выживаемость пациентов с нефропатическим цистинозом ($p<0,001$). Медиана прироста ее составила 9,1 года. По данным многофакторного регрессионного анализа, только возраст, в котором пациенты начинали лечение цистеамином, и средние уровни цистина в лейкоцитах ассоциировались с более поздним развитием хронической болезни почек 5 стадии. Последний факт подтверждает важность мониторирования эффективности терапии цистеамином путем определения концентра-

ции цистина в лейкоцитах, которая не должна превышать 1 нмоль 1/2 цистина на мг белка [27].

Заместительная почечная терапия. Метод выбора заместительной почечной терапии у детей – трансплантация почки. C. Cohen и соавт. сравнили отдаленные исходы трансплантации почки у 30 взрослых пациентов с цистинозом и 93 больных контрольной группы, подобранных по возрасту и ряду других показателей [42]. В основной группе трансплантация была выполнена в возрасте от 7 до 36,5 лет (медиана – 20,4 года). Выживаемость трансплантата у больных цистинозом была выше, чем в контрольной группе (p=0,013), а многофакторный анализ подтвердил, что наличие этого заболевания ассоциируется со снижением риска его отторжения (отношение рисков 0,11; 95% доверительный интервал 0,02-0,61). Частота посттрансплантационного сахарного диабета в основной группе была выше, чем в контрольной (13,0% и 5,0%), однако различия не достигли статистической значимости. Следует подчеркнуть, что синдром Фанкони в трансплантате не рецидивирует [2].

Блокаторы ренин-ангиотензиновой системы. Ингибиторы АПФ и блокаторы ангиотензиновых рецепторов широко используются для замедления темпа снижения скорости клубочковой фильтрации у пациентов с заболеваниями почек, особенно сопровождающимися протеинурией. Высказано предположение о том, что они могут применяться и у детей с нефропатическим цистинозом [43]. Однако эффективность блокаторов ренин-ангиотензиновой системы у таких больных не доказана. Более того, они могут ухудшить перфузию почек, которая обычно снижена у больных с синдромом Фанкони. В связи с этим применять подобные препараты у пациентов с цистинозом следует с осторожностью.

Индометацин. В международном европейском исследовании у 43% пациентов с нефропатическим цистинозом для уменьшения проявлений синдрома Фанкони применяли индометацин, который уменьшает полиурию и усиливает реабсорцию соли в петле Генле и собирательных канальцах [40]. В этом исследовании не было выявлено ухудшения почечных исходов на фоне длительного приема индометацина, хотя он может вызвать снижение СКФ у пациентов с нарушенной перфузией почек, так как увеличение продукции простагландинов является компенсаторным механизмом. Кроме того, индометацин может оказывать токсическое действие на интерстиций почек и вызывает желудочно-кишечные нарушения. По мнению F. Emma и соавт. [40], индометацин целесообразно применять только в первые годы жизни, когда у пациентов с нефропатическим цистинозом отмечаются выраженная полиурия и потеря электролитов с мочой. Препарат следует отменить в случае развития дегидратации, артериальной гипотонии или ухудшения функции почек [44].

Заключение

Нефропатический цистиноз – это редкое наследственное заболевание, которое следует исключать у всех детей с синдромом Фанкони, а также у больных с терминальной уремией, развивающейся в детском или подростковом возрасте. Помимо поражения почек и органа зрения, проявляющегося светобоязнью, у взрослых пациентов наблюдаются различные системные проявления, в том числе гипотиреоз, сахарный диабет, поражение мышц конечностей и дыхательных мышц и др. У всех пациентов с цистинозом определяются отложения цистина в роговице, которые могут быть выявлены с помощью щелевой лампы. Для подтверждения диагноза измеряют концентрацию цистина в лейкоцитах и проводят молекулярно-генетическое исследование с целью выявления мутации гена CTNS. Всем больным цистинозом показана пожизненная терапия цистеамином для профилактики развития или прогрессирования инвалидизирующих проявлений заболевания.

Конфликт интересов: нет.

1. Чеботарева Н.В., Цыгин А.Н., Буланов Н.М. и др. Цистиноз: патогенез, клинические проявления и лечение. Клин фармакол тер 2021;30(1):80-88. [Chebotareva N, Tsygin A, Bulanov N, et al. Cystinosis: pathogenesis, clinical features and treatment. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(1):80-88 (In Russ.)].
2. Цыгин А.Н., Каган М.Ю., Картамышева Н.Н. и др. Нефропатический цистиноз. Недооцененная проблема детской нефрологии. Клиническая нефрология 2011;4:20-3 [Tsygin AN, Kagan Myu, Kartamysheva NN, et al. Nephropathic cystinosis. An underestimated problem in pediatric nephrology. Clinical Nephrology 2011;4:20-3 (In Russ.)].
3. Чеботарева Н.В., Цыгин А.Н., Буланов Н.М. и др. Синдром Фанкони у взрослых и детей. Клин фармакол тер 2022;31(1): 69-74 [Chebotareva N, Tsygin A, Bulanov N, et al. Fanconi syndrome in adults and children. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(1):69-74 (In Russ.)].
4. Langman CB, Barshop BA, DeschPnes G, et al. Controversies and research agenda in nephropathic cystinosis: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int 2016;89(6): 1192-203.
5. Jamalpoor A, Othman A, Levtchenko EN, et al. Molecular mechanisms and treatment options of nephropathic cystinosis. Trends Mol Med 2021;27(7):673-86.
6. Elmonem MA, Veys KR, Soliman NA, et al. Cystinosis: a review. Orphanet J Rare Dis 2016;11:47.
7. North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies. NAPRTCS Annual Reports. NAPRTCS Online [online]. 2011. https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/annlrept.html.
8. David D, Princiero Berlingerio S, et al. Molecular basis of cystinosis: geographic distribution, functional consequences of mutations in the CTNS gene, and potential for repair. Nephron 2019;141(2):133-46.
9. Savostyanov KV, Pushkov AA, Shchagina OA, et al. Genetic landscape of nephropathic cystinosis in Russian children. Front Genet 2022;13:863157.
10. Attard M, Jean G, Forestier L, et al. Severity of phenotype in cystinosis varies with mutations in the CTNS gene: predicted effect on the model of cystinosin. Hum Mol Genet 1999;8:2507–14.
11. Cherqui S, Courtoy PJ. The renal Fanconi syndrome in cystinosis: pathogenic insights and therapeutic perspectives. Nat Rev Nephrol 2017;13(2):115–31.
12. Park MA, Pejovic V, Kerisit KG, et al. Increased apoptosis in cystinotic fibroblasts and renal proximal tubule epithelial cells results from cysteinylation of protein kinase Cdelta. J Am Soc Nephrol 2006;17(11):3167-75.
13. Bellomo F, Signorile A, Tamma G, et al. Impact of atypical mitochondrial cyclic-AMP level in nephropathic cystinosis. Cell Mol Life Sci 2018;75(18):3411-22.
14. Ivanova EA, van den Heuvel LP, Elmonem MA, et al. Altered mTOR signalling in nephropathic cystinosis. J Inherit Metab Dis 2016;39(3):457-64.
15. Elmonem MA, Veys KRP, Prencipe G. Nephropathic cystinosis: pathogenic roles of inflammation and potential for new therapies. Cells 2022;11(2):190.
16. Prencipe G, Caiello I, Cherqui S, et al. Inflammasome activation by cystine crystals: implications for the pathogenesis of cystinosis. J Am Soc Nephrol 2014; 25:1163-9.
17. Mulay SR, Desai J, Kumar SV, et al. Cytotoxicity of crystals involves RIPK3-MLKL-mediated necroptosis. Nat Commun 2016;7:10274.
18. Mulay SR, Shi C, Ma X, Anders HJ. Novel insights into crystal-induced kidney injury. Kidney Dis 2018;4:49–57.
19. Wang W, Wang X, Chun J, et al. Inflammasome-independent NLRP3 augments TGF-beta signaling in kidney epithelium. J Immunol 2013;190:1239–49.
20. Levtchenko E, Servais A, Hulton SA, et al. Expert guidance on the multidisciplinary management of cystinosis in adolescent and adult patients. Clin Kidney J 2022;15(9):1675–84
21. Foreman J. Fanconi syndrome. Pediatr Clin N Am 2019;66:159–167
22. Gretz N, Manz F, Augustin R, et al. Survival time in cystinosis. A collaborative study. Proc Eur Dial Transplant Assoc 1983;19:582-9.
23. Servais A, Morinière V, Grünfeld JP, et al. Late-onset nephropathic cystinosis: clinical presentation, outcome, and genotyping. Clin J Am Soc Nephrol 2008;3:

27–35.
24. Gahl WA, Kuehl EM, Iwata F, et al. Corneal crystals in nephropathic cystinosis: natural history and treatment with cysteamine eye drops. Mol Genet Metab 2000;71:100–20.
25. Kasimer RN, Langman CB. Adult complications of nephropathic cystinosis: a systematic review. Pediatr Nephrol 2021;36(2):223-36.
26. Servais A, Janssen MCH, Blakey H, et al; Metabolic Nephropathy Workgroup of the European Reference Network for Rare Kidney Diseases (ERKNet) and the ERA working groups on inherited kidney diseases (WGIKD). Pregnancy in cystinosis patients with chronic kidney disease: A European case series. J Inherit Metab Dis 2022;45(5):963-8.
27. Gahl WA, Balog JZ, Kleta R. Nephropathic cystinosis in adults: natural history and effects of oral cysteamine therapy. Ann Intern Med 2007;147(4):242-50.
28. DiDomenico P, Berry G, Bass D, et al. Noncirrhotic portal hypertension in association with juvenile nephropathic cystinosis: case presentation and review of the literature. J Inherit Metab Dis 2004;27(5):693-9.
29. Broyer M, Tête MJ, Guest G, et al. Clinical polymorphism of cystinosis encephalopathy. Results of treatment with cysteamine. J Inherit Metab Dis 1996;19:65–75.
30. Vogel DG,Malekzadeh MH, Cornford ME, et al. Central nervous system involvement in nephropathic cystinosis. J Neuropathol Exp Neurol 1990;49:591–599
31. Anikster Y, Lacbawan F, Brantly M, et al. Pulmonary dysfunction in adults with nephropathic cystinosis. Chest 2001;119:394–401.
32. Ueda M, O'Brien K, Rosing DR, et al. Coronary artery and other vascular calcifications in patients with cystinosis after kidney transplantation. Clin J Am Soc Nephrol 2006;1:555–62.
33. Modi ZJ, Lu Y, Ji N, et al. Risk of cardiovascular disease and mortality in young adults with end-stage renal disease: An analysis of the US Renal Data System. JAMA Cardiol 2019;4(4):353-62.
34. Савостьянов К.В., Мазанова Н.Н., Пушков А.А. и др. Хромато-масс-спектрометрическая и молекулярно-генетическая диагностика цистиноза у российских детей. Педиатрия 2018;97(5):71-8 [Savostyanov KV, Mazanova NN, Pushkov AA, et al. Chromatography-mass spectometry and molecular genetic diagnosis of cystinosis in Russian children. Pediatriya 2018;97(5):71-8 (In Russ.)].
35. Hohenfellner K, Bergmann C, Fleige T, et al. Molecular based newborn screening in Germany: Follow-up for cystinosis. Mol Genet Metab Rep 2019;21:100514.
36. Kaur S, Sarma P, Kaur H, et al. Efficacy and safety of topical cysteamine in corneal cystinosis: a systematic review and meta-analysis. Am J Ophthalmol 2020;S0002-9394(20)30418-9.
37. Liang H, Labbé A, Baudouin C, et al. Long-term follow-up of cystinosis patients treated with 0.55% cysteamine hydrochloride. Br J Ophthalmol 2020;bjophthalmol-2020-316450.
38. Brodin-Sartorius A, TPte MJ, Niaudet P, et al. Cysteamine therapy delays the progression of nephropathic cystinosis in late adolescents and adults. Kidney Int 2012;81(2):179-89.
39. Hohenfellner K, NieIl C, Haffner D, et al. Beneficial effects of starting oral cysteamine treatment in the first 2 months of life on glomerular and tubular kidney function in infantile nephropathic cystinosis. Mol Genet Metab 2022;136:282-8.
40. Emma F, van't Hoff W, Hohenfellner K, et al. An international cohort study spanning five decades assessed outcomes of nephropathic cystinosis. Kidney Int 2021; doi.org/10.1016/j.kint.2021.06.019.
41. Manz F, Gretz N. Progression of chronic renal failure in a historical group of patients with nephropathic cystinosis: European Collaborative Study on Cystinosis. Pediatr Nephrol 1994;8:466–71.
42. Cohen C, Charbit M, Chadefaux-Vekemans B, et al. Excellent long-term outcome of renal transplantation in cystinosis patients. Orphanet J Rare Dis 2015;10:90.
43. Levtchenko E, Blom H, Wilmer M et al. ACE inhibitor enalapril diminishes albuminuria in patients with cystinosis. Clin Nephrol 2003;60:386–9.
44. Emma F, Nesterova G, Langman C, et al. Nephropathic cystinosis: an international consensus document. Nephrol Dial Transplant 2014;29 Suppl 4(Suppl 4):iv87-iv94.

Nephropathic cystinosis: pathophysiology and effects of treatment

N. Chebotareva, S. Moiseev

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

Nephropathic cystinosis is a rare inherited disease characterized by cristallization of cystine in lyzosomes. Cystine accumulation is caused by the mutations in the CTNS gene encoding for cystinosine, a cystine transporter. Cystinosis commonly affects the kidneys leading to renal Fanconi sysnrome during the first year of life, followed by progressive kidney failure that necessitates initiation of renal replacement therapy in childhood or adolescence. In adulthood, patients also present with various systemic manifestations including photophobia, hypothyroidism, diabetes mellitus, hypogonadism (in males), myopathy, neurological disorders. Corneal crystal accumulation can be detected in all patients with cystinosis by slit-lamp examination. A diagnosis of cystinosis can be confirmed by measuring cystine levels in white blood cells and genetic testing. Early diagnosis is of vital importance given the availability of cysteamine, the specific cystine-depleting therapy, that delays the onset of end-stage renal disease and extrarenal manifestations.

Key words. *Nephropathic cystinosis, lyzosomal storage disease, renal replacement therapy, cysteamine.*

Conflict of interest: none declared.

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

To cite: Chebotareva N, Moiseev S. Nephropathic cystinosis: pathophysiology and effects of treatment. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2023;32(1):79-85 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2023-1-79-85.

Тревога, депрессия и нарушения сна у пациентов, перенесших COVID-19

Н.Ю. Ивашкина, О.А. Дорофеева

Лаборатория фармакогенетики ФГБНУ "НИИ фармакологии имени В.В. Закусова", Москва

Для корреспонденции: Н.Ю. Ивашкина. Москва, ул. Балтийская, дом 8, Россия, 2nativa@mail.ru.

В начале 2020 г. вспышка атипичной пневмонии, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, получила название COVID-19. В клинической картине нового инфекционного заболевания были отмечены психоневрологические нарушения – симптомы депрессии, тревоги и нарушения сна, как последствия перенесенной болезни. Вирус проникает в организм человека гематогенным и нейрогенным путями, что вызывает поражение ЦНС. Также факторами повреждения головного мозга при COVID-19 являются гипоксия, гиперкоагуляция, специфическое повреждение эндотелия сосудов. Следует отметить и влияние психологических стрессоров во время пандемии и возможный депрессогенный эффект применяемой терапии на развитие психоневрологических нарушений после перенесенного COVID-19. Более подвержены развитию психических нарушений, а также более выраженных их проявлений, женщины и пациенты, имевшие те или иные психические нарушения в анамнезе. Аффективные, тревожные или психические расстройства наблюдаются у пациентов и через 6 мес после перенесенного заболевания. Эти данные требуют разработки методов фармакотерапии пациентов, направленной на лечение депрессии, уменьшение тревоги, нормализацию сна, а также предотвращения развития глубоких тревожных и депрессивных нарушений.

Ключевые слова. *COVID-19, депрессия, тревога, нарушения сна.*

Для цитирования: Ивашкина Н.Ю., Дорофеева О.А. Тревога, депрессия и нарушения сна у пациентов, перенесших COVID-19. Клин фармакол тер 2023;32(1): 86-92 [Ivaskina NYu, Dorofeeva OA. Anxiety, depression and sleep disorders after COVID-19. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2023;32(1):86-92 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2023-1-86-92.

В конце 2019 года было сообщено о вспышке новой инфекции в городе Ухань, КНР. За месяц вирус, относящийся к семейству *Coronaviridae*, роду *Betacoronavirus* (SARS-CoV-2) и вызывающий тяжелый острый респираторный синдром (*severe acute respiratory syndrome – SARS*), распространился по всем 34 провинциям Китая и за его пределы [1].

Впервые коронавирус стал причиной развития тяжелой атипичной пневмонии в 2002 году. До этого времени считалось, что он способен вызывать поражение верхних дыхательных путей легкой и средней степени тяжести [2]. В 2002-2004 гг. человечество столкнулось с эпидемией, вызванной SARS-CoV, а в 2012 году – с ближневосточным коронавирусным синдромом, вызванным MERS-CoV. Штамм SARS-CoV-2, выделенный из образцов пациентов, госпитализированных в Ухане, генетически сходен с SARS-CoV, но по мере распространения вируса продолжает накапливать точечные мутации. Количество вариантов SARS-CoV-2 в настоящее время превышает 1000 различных генетический линий. Большинство зарегистрированных мутаций SARS-CoV-2 не имеют функционального значения. Для анализа эпидемиологического и клинического значения вариантов вируса и облегчения обмена данными по появлению и распространению вариантов вируса Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) создала Рабочую группу, которая предложила унифицировать обозначение групп вариантов вируса и обозначить их буквами греческого алфавита. Принимая во внимание биологические свойства (контагиозность, патогенность, отношение к нейтрализующей активности антител) различных вариантов вируса и учитывая их распространенность среди населения, ВОЗ предложила выделять варианты, вызывающие обеспокоенность (*VOC – variant of concern*), и варианты, вызывающие интерес (*VOI – variant of interest*). Варианты α, β, γ, δ, о отнесены к вариантам VOC, последовательности ε, ζ, θ, ι, η, λ, μ – к вариантам VOI (who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants).

11 февраля 2020 г. ВОЗ определила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом и ставшей причиной крупнейшей вспышки атипичной пневмонии, – COVID-19 [2]. Пандемия COVID-19 представляла глобальную угрозу для человечества из-за высокой заболеваемости, летальности и смертности, социально-экономических последствий, а также психологических проблем у населения в целом, пациентов и медицинских работников [3-6].

Особенно настораживали последствия перенесенной инфекции, которые способны значительно ухудшить психическое здоровье пациентов в течение продолжительного времени.

За прошедшее время от начала пандемии были разработаны принципы лечения поражения легких и гиперкоагуляционного синдрома, созданы специфические противовирусные препараты, внедрены в практику меры специфической иммунопрофилактики COVID-19 [2]. Тем не менее, масштабы пандемии COVID-19 обусловливают необходимость ознакомления врачей всех специальностей с возможностью выявления и лечения различных нарушений психического здоровья, наблюдающихся при этом заболевания.

Нейровирулентность SARS-CoV-2

Входными воротами инфекции являются эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника, где SARS-CoV-2 проникает в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (АПФ2) [2]. Клеточная трансмембранная сериновая протеаза типа 2 (ТСП2) способствует связыванию вируса с АПФ2, активируя его S-протеин, необходимый для попадания вируса в клетку. Рецепторы АПФ2 экспрессируются не только в легких и желудочно-кишечном тракте, но и в сердце (кардиомиоцитах, фибробластах сердца, эндотелии коронарных сосудов), надпочечниках, мочевом пузыре, эндотелии, макрофагах, центральной нервной системе [7]. В связи со способностью SARS-CoV-2 вызывать патологические процессы в различных органах и тканях требует дальнейшего изучения гипотеза о наличии других возможных рецепторов вируса в клетках наряду с АПФ2. Например, изучается роль CD147 и нейропилина в процессе инвазии в клетку [8,9].

Распространение вируса из системного кровотока, а также нейрогенным путем приводит к поражению головного мозга [2]. Снижение обоняния вплоть до его исчезновения (аносмии) свидетельствует о транспорте вируса через обонятельный эпителий, клетки которого также экспрессируют АПФ2, далее через обонятельный нерв и обонятельную луковицу в головной мозг. Считается, что возникновение у больных на ранней стадии заболевания аносмии может быть следствием поражения вирусом ЦНС, а также клеток слизистой оболочки носа [10-11].

Netland и соавт. показали, что после трансназального инфицирования SARS-CoV трансгенных мышей вирус на 4-й день проникает в головной мозг преимущественно через обонятельную луковицу и транснейрально быстро распространяется на связанные с ней области головного мозга [13]. Xiang и соавт. методом секвенирования выявили SARS-CoV-2 в спинномозговой жидкости, что также не исключает такой путь повреждения нервной системы вирусом и развитие энцефалита [14]. Кроме того, имеет место специфическое повреждение эндотелия сосудов (SARS CoV 2-ассоциированый эндотелиит), приводящее к микроангиопатии не только легких, но иногда и головного мозга.

Определенную роль в повреждении головного мозга может играть также гиперкоагуляция, достаточно часто встречающаяся при инфицировании SARS-CoV-2 и подтверждающаяся повышением уровней D-димера и фибриногена и увеличением протромбинового времени [2,15].

Коронавирусная инфекция также может влиять на ЦНС посредством активации системного и местного воспалительного ответа, в результате которого происходит выработка большого количества цитокинов [16,17]. Последние (например, интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли-α) способствуют повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера и могут привести к развитию асептических нейровоспалительных процессов (энцефалит, менингит, миелит, синдром Гийена-Барре, синдром Миллера-Фишера) [2,18-20].

Нарушение психического здоровья как одно из последствий COVID-19

Ранее проведенные исследования показали, что у значительной части пациентов, перешесших атипичную пневмонию в 2002-2003 гг., наблюдались психические расстройства, которые нередко сохранялись после выздоровления [21,22]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что они наблюдаются и при COVID-19 [23].

Пандемия новой коронавирусной инфекции оказала негативное влияние на психическое здоровье населения. Развитие психических расстройств возможно как у пациентов (особенно пожилых) с ранее диагностированными психическими заболеваниями, так и психически здоровых людей, заболевших COVID-19, а также у лиц, контактировавших с пациентами, врачей и медицинского персонала [24].

При пандемии COVID-19 наблюдается специфический синдром, характеризующийся высоким эмоциональным ответом в виде стресса и тревожности и названный "*headline stress disorder*" [25]. При этом синдроме у пациентов отмечаются сильное сердцебиение и бессонница, а в дальнейшем могут развиться психические расстройства. Высокому риску развития негативных последствий со стороны психического здоровья подвержены медицинские работники, особенно непосредственно контактирующие с инфицированными SARS-CoV-2 [26-28]. Чаще всего у медработников развиваются депрессия (50,4%), стресс (27,4–71,5%), бессонница (34,4%) и тревожность (29,0–44,6%) [27,29-30].

При мета-анализе 30 клинических исследований показана высокая частота нарушений психического здоровья у 33062 медицинских работников, работавших с пациентами с COVID-19 [31]. Распространенность тревоги составляла 23,2%, депрессии – 22,8%, бессонницы – 38,9%. У женщин аффективные симптомы были более выраженными, чем у мужчин. Mattila и соавт. выявили повышенный уровень тревожности у половины обследованных медицинских работников, причем у 15% из них была отмечена угроза развития

долгосрочных психологических проблем [32].

В настоящее время считается, что причинами психоневрологических нарушений у пациентов с COVID-19 могут быть прямая инвазия вируса в нервную ткань, иммунный ответ на вирус, гипоксия в результате острого респираторного дистресс-синдрома и воздействие психологических стрессоров во время пандемии (социальная изоляция, психологическое воздействие нового тяжелого и потенциально смертельного заболевания, опасения заразить других людей) [33]. По мнению некоторых авторов, когнитивные дисфункции, возможно, развиваются в результате прямого влияния инфекции SARS-CoV-2 на ЦНС, в частности на гиппокамп, который, по-видимому, уязвим для коронавируса [23]. В других исследованиях у пациентов, перенесших COVID-19, когнитивные нарушения (ухудшение внимания, исполнительных функций и вербальной памяти) расценивались как следствие острого респираторного дистресс-синдрома и относительной гипоксии и были связаны с церебральной атрофией и увеличением желудочков [34,35].

Хотя коронавирус в наибольшей степени поражает легкие, нарушение альвеолярного газообмена способно приводить к анаэробному метаболизму в клетках головного мозга и, как следствие, к гипоксии ЦНС. Гипоксемия и повышенная кислотность (низкий внутриклеточный pH) в головном мозге вызывают набухание клеток, интерстициальный отек, обструктивную гидроцефалию и внутричерепную гипертензию, в результате чего возможно изменение как психологического, так и психического статуса пациентов [36,37]. Не следует забывать и о возможном депрессогенном эффекте гормональной противовоспалительной терапии как об одном из возможных звеньев патогенеза психоневрологических нарушений у пациентов с COVID-19.

В исследовании Arentz и соавт. было показано, что 70% пациентов с COVID-19, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), нуждались в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [38]. Последствиям острого респираторного дистресс-синдрома посвящено большое количество нейропсихологических исследований. Отмечено, что у 78% больных, которые нуждались в ИВЛ, наблюдались нарушения внимания, памяти, беглости речи, скорости обработки информации и исполнительных функций через 1 год после выписки и примерно у половины пациентов – через 2 года [35,39,40]. Adhikari и соавт. сообщают о проблемах с памятью, сохраняющихся в течение 5 лет после перенесенного острого респираторного дистресс-синдрома и значительно влияющих на качество жизни, выполнение повседневных дел, прием лекарственных препаратов и соблюдение назначений врача [41]. Помимо проблем с памятью у пациентов также наблюдаются тревожность, депрессия и посттравматическое стрессовое расстройство, которые могут способствовать развитию когнитивных нарушений [41]. В ряде других работ сообщается, что когнитивные расстройства отмечаются у 55% пациентов, возникают независимо от психологических проблем и связаны прежде всего с тяжестью перенесенного острого респираторного дистресс-синдрома [40].

У пациентов с COVID-19, осложнившимся тяжелым острым респираторным синдромом, наблюдается активация функции Т-хелперов 1 типа, на что указывают высокие уровни интерлейкина (ИЛ)-1β, ИЛ-6, интерферона-γ, хемокинов CXCL10 и CCL2 [42], в то время как при отсутствии острого респираторного дистресс-синдрома повышаются уровни ИЛ-4 и ИЛ -10, которые секретируются Т- хелперами 2 типа. Установлено, что нарушение регуляции цитокинов, таких как ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-10, интерферон-γ, фактор некроза опухоли-α (ФНО-α) и трансформирующий фактор роста β, ассоциировано с более тяжелым течением тревожных и депрессивных расстройств [33,43-47]. Во многих исследованиях было отмечено, что у пациентов с депрессией уровни ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-10, CCL2, ФНО-α и трансформирующего фактора роста-β были выше, чем у здоровых [48-50]. Таким образом, активация воспаления, сопровождающаяся повышением продукции ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-18 и ФНО-α, может быть связана с когнитивной дисфункцией [51].

Взаимодействие между иммунной системой и психопатологическими механизмами, лежащими в основе психических и психологических расстройств, может проявляться повреждением нейронов без значительного воспаления, разрывами эндотелия в церебральных капиллярах, проникновением периферических иммунных клеток в ЦНС, нарушением нейротрансмиссии, дисфункцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, активацией микроглии и индукцией индоламин-2,3-диоксигеназы [9,52-54].

Varatharaj и соавт. изучили частоту неврологических и психических осложнений у 125 пациентов, перенесших COVID-19 [55]. У 77 (62%) пациентов наблюдалось нарушение мозгового кровообращения, в том числе ишемический инсульт у 57 (74%) и внутримозговое кровоизлияние у 9 (12%), изменение психического статуса выявлено у 39 (31%) пациентов. При этом возраст не оказывал влияние на появление психиатрических нарушений: 49% пациентов с измененным психическим статусом были моложе 60 лет, 51% – старше 60 лет. Большинство неврологических осложнений (82%) развилось у пациентов старше 60 лет.

В других исследованиях подчеркивается, что последствиями COVID-19 могут быть потеря речи и понимания, энцефалопатия [56] и синдром Гийена-Барре [57].

Brown и соавт. показали, что частота психозов у пациентов с COVID-19 составляет от 0,9% до 4% [58]. В современных публикациях сообщается также о повышении частоты самоубийств, которое может быть связано с социальной изоляцией, экономическим спадом и социальной дискриминацией [59]. Существует высокая вероятность того, что сохраняющиеся после перенесенной коронавирусной инфекции психические (депрессия, беспокойство, посттравматические симптомы,

когнитивные нарушения) и неврологические нарушения (аносмия, агевзия, головокружение, головная боль, судороги), физические симптомы (кашель, одышка, повышенная утомляемость) могут усиливать суицидальные мысли и подвергать пациентов повышенному суицидальному риску [60].

Однако до конца не ясно являются ли вышеуказанные психиатрические симптомы следствием прямого влияния вируса на ЦНС, нарушений мозгового кровообращения, гипоксии, иммунологических и воспалительных реакций, которые, как показано в ряде работ, играют важную роль в развитии депрессивных расстройств и психоза, или связаны с усилением психосоциального стресса, вызванного тяжелой и потенциально смертельной болезнью, трудностями доступа к медицинской помощи, изоляцией [61-64]. Следует отметить, что подобное влияние пандемии COVID-19 и инфицирования SARS-CoV-2, особенно у тяжелобольных пациентов, требует междисциплинарного подхода при лечении, а также более ранних медицинских вмешательств [65].

Mazza и соавт. обследовали 402 пациентов, перенесших COVID-19, через месяц после госпитализации [33]. У 56% больных были выявлены те или иные психические нарушения, в том числе посттравматическое стрессовое расстройство (28%), депрессия (31%), тревога (42%), обсессивно-компульсивная симптоматика (20%) и бессонница (40%). Данные симптомы чаще встречались у женщин, а у больных, у которых и до COVID-19 наблюдались психические расстройства, отмечено ухудшение симптомов после перенесенной инфекции.

В ряде других исследований также показано, что факторами риска развития психических нарушений и более выраженных их проявлений являются женский пол и те или иные психические расстройства в анамнезе [66-68]. Есть наблюдения, свидетельствующие о повышенной тревожности и нарушениях сна у пациентов с COVID-19, находящихся на амбулаторном лечении [33]. У молодых пациентов был выше уровень депрессии и нарушений сна, что согласуется с предыдущими исследованиями, описывающими более выраженное психологическое воздействие пандемии COVID-19 на молодых людей [69].

Нарушения сна при COVID-19 могут приводить к развитию психологических проблем, снижению работоспособности, постоянной усталости, злоупотреблению психоактивными веществами. Частота бессонницы во время пандемии составляла 20–45% [70]. Некоторые исследователи отмечают, что у медицинских работников чаще встречались нарушения сна и было хуже качество сна, чем у работников других сфер [71].

Taquet и соавт. в крупномасштабном исследовании оценивали частоту неврологических и психических осложнений после COVID-19 [69]. В течение 14–90 дней после инфекции SARS-CoV-2 психические нарушения наблюдались чаще, чем после других инфекционных заболеваний.

В ретроспективном когортном исследовании Taquet и соавт. изучали частоту и относительный риск неврологических и психических осложнений у 236379 пациентов в течение 6 месяцев после COVID-19 [72]. Кроме того, был проведен сравнительный анализ влияния тяжести коронавирусной инфекции, госпитализации, пребывания в ОРИТ и энцефалопатии на развитие подобных осложнений. Частота неврологических и психических расстройств в течение полугода после излечения от COVID-19 во всей когорте составила 33,6%, при этом у 12,8% пациентов диагноз был уставлен впервые. У пациентов, которые были госпитализированы в ОИТ, частота психоневрологических расстройств достигла 46,4%, в том числе впервые диагностированных – 25,8%. Частота тревожного расстройства во всей когорте составила 17,4%, других психотических расстройств – 1,4%, у пациентов, находившихся в ОРИТ, – 19,2% и 2,8%, соответственно (табл. 1). Неврологические и психические расстройства у пациентов, перенесших COVID-19, развивались чаще, чем после гриппа (относительный риск 1,44, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,40–1,47) и других заболеваний дыхательных путей (относительный риск 1,16, 95% ДИ 1,14–1,17).

В проспективном когортном исследовании у 226 пациентов, перенесших COVID-19 ассоциированную пневмонию, через один и три месяца после выписки из больницы оценивали память, психомоторную координацию, исполнительные функции, внимание, обработку информации и беглость речи [73]. В течение трех месяцев наблюдения у пациентов сохранялась изолированная депрессивная симптоматика. При этом отмечено параллельное уменьшение посттравматического стрессового расстройства, тревоги и бессонницы, что свидетельствует о специфических длительных депрессивных последствиях у пациентов, перенесших COVID-19. Также у пациентов наблюдались нарушение внимания и обработки информации, которые были связаны с наличием депрессивной симптоматики как через один, так и через три месяца.

Высказано предположение, что COVID-19 может привести к длительному системному воспалению, предрасполагающему к стойкой депрессии и когнитивным дисфункциям. У пациентов, перенесших COVID-19, индекс системного иммунного воспаления, который рассчитывали на основании количества лимфоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов в периферической крови, позволял предсказать тяжесть депрессии и когнитивных нарушений в течение трех месяцев наблюдения [33].

У пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, в отдаленном периоде нередко развивается посттравматическое стрессовое расстройство [74], особенно в случае госпитализации при тяжелом течении болезни [75]. Poyraz и соавт. отмечают повышенный уровень клинически значимых симптомов посттравматического стресса (25,4%) сразу после выписки из больницы [76].

Ismael и соавт. исследовали симптомы депрессии, тревоги и посттравматического стресса у пациентов, перенесших легкую форму COVID-19 [77]. Распро-

ТАБЛИЦА 1. Психические расстройства (частота в %) у пациентов через 6 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции [72]

	Все пациенты	Амбулаторные пациенты	Госпитализированные пациенты	Пациенты в ОРИТ
Аффективные, тревожные или психотические расстройства	24,0	23,6	24,5	27,8
Аффективные расстройства	13,7	13,1	14,7	15,4
Тревожные расстройства	17,4	17,5	16,4	19,2
Бессонница	5,4	5,2	6,0	7,5

страненность клинически значимых симптомов депрессии составила 26,2%, симптомов тревоги – 22,4%, симптомов посттравматического стресса – 17,3%.

Возможности фармакотерапии

Лечение психических расстройств у пациентов с COVID-19 имеет особенности и сопровождается рядом сложностей. Во-первых, некоторые препараты, применяемые для лечения коронавирусной инфекции, а также "цитокинового шторма" могут оказывать гепатотоксическое действие. В результате возможно торможение метаболизма антипсихотических препаратов, обусловленное угнетением системы цитохрома P450 [78]. Во-вторых, некоторые антипсихотические препараты сами обладают гепатотоксичностью. В-третьих, следует принимать во внимание возможные побочные эффекты этих средств, например, угнетение дыхательного центра (бензодиазепиновые транквилизаторы или большие дозы антипсихотиков), снижение иммунной резистентности и неблагоприятное влияние на секрецию бронхиальной слизи и ее вязкость (центральные антихолинергические препараты) [78].

Пандемия COVID-19 и ее последствия требуют поиска наиболее эффективных препаратов, которые могут применяться у пациентов, инфицированных или перенесших SARS-CoV-2 инфекцию. В этом свете большие надежды возлагаются на агонисты σ1-рецепторов (S1R) [79-81]. S1R является шапероном эндоплазматического ретикулума, регулирующим продукцию цитокинов посредством взаимодействия с инозитол-зависимым белком 1α (IRE1). S1R участвует в ключевых механизмах адаптивной реакции клеток-хозяев на стресс и в ранних стадиях репликации вируса. Опубликовано несколько исследований флувоксамина, относящегося к данной группе препаратов, в которых выявлены выраженный противовоспалительный эффект, который распространяется на нейроны мозга, снижение продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α и хемокина ИЛ-8) и одновременное увеличение секреции противовоспалительного цитокина ИЛ-10. Двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое клиническое исследование флувоксамина продемонстрировало его способность предотвращать ухудшение состояния больных с легкой степенью COVID-19 и снижать тяжесть течения заболевания [82]. Применение антидепрессантов снижало риск интубации/смертельного исхода у пациентов на стационарном лечении с COVID-19 [83].

Заключение

Большое количество работ, посвященных влиянию SARS-CoV-2 на ЦНС, позволяет прогнозировать высокий риск развития отдаленных последствий нарушения психического здоровья пациентов. Вполне ожидаемо увеличение распространенности когнитивных дисфункций и психоневрологических расстройств, которые будут влиять на способность больных вернуться к повседневной жизни [23]. Исследования когнитивной дисфункции при предыдущих эпидемиях SARS немногочисленны и слишком малы, чтобы можно было понять точные механизмы ее развития и методы влияния на когнитивные расстройства. Определенные трудности могут возникнуть в идентификации субклинических расстройств (легкая когнитивная дисфункция, избирательные нарушения речи и памяти) или обострений ранее существовавших дегенеративных патологий, которые могут остаться незамеченными или быть связанными с психологическими реакциями на страх и социальную изоляцию в связи с пандемией.

Не вызывает сомнения, что после SARS-CoV-2 инфекции повышается риск развития психических расстройств. Однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы понять весь спектр нарушений психологического здоровья, вызванных COVID-19, точные механизмы их развития, их степень и продолжительность, связь с тяжестью коронавирусной инфекции, а также методы воздействия на них.

Психоневрологические нарушения у пациентов, перенесших COVID-19, особенно тяжелый острый респираторный синдром, создают много препятствий для возвращения к полноценной жизни. В связи с этим возникает необходимость в изучении психологического здоровья больных с коронавирусной инфекцией и по показаниям своевременной организации комплексной реабилитации с привлечением в лечебный процесс физиотерапевтов, психиатров и психологов.

Фармакотерапия пациентов должна быть направлена на лечение депрессии, уменьшение тревоги, нормализацию сна, а также предотвращение усугубления симптоматики и развития глубоких тревожных и депрессивных расстройств.

Конфликт интересов: нет.

1. Lei L, Huang X, Zhang S, et al. Comparison of prevalence and associated factors of anxiety and depression among people affected by versus people unaffected by quarantine during the COVID-19 epidemic in Southwestern China. Med Sci Monit 2020;26:e924609.
2. Временные методические рекомендации "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)". Версия 15

(22.02.2022).
3. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus in Wuhan, China. JJAMA Neurol 2020;77(6):683-90.
4. Xiang YT, Yang Y, Li W, et al. Timely mental health care for the 2019 novel coronavirus outbreak urgently needed. Lancet Psychiatry 2020;7:228-9.
5. Holmes EA, O'Connor RC, Perry VH, et al. Multidisciplinary research priorities for the COVID-19 pandemic: a call for action for mental health science. Lancet Psychiatry 2020;7:547-60.
6. Pfefferbaum B, North CS. Mental health and the Covid-19 pandemic. N Engl J Med 2020 383(6):510-2.
7. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. J Pathol 2004;203:631–7.
8. Evans JP, Liu SL. Role of host factors in SARS-CoV-2 entry. J Biol Chem 2021;297(1):100847.
9. Daly JL, Simonetti B, Klein K, et al. Neuropilin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection. Science 2020;370(6518):861-5.
10. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host–virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. ACS Chem Neurosci 2020;11:995–8.
11. Xia H, Lazartigues E. Angiotensin-converting enzyme 2 in the brain: properties and future directions. J Neurochem 2008;107:1482–94.
12. Keyhanian K, Umeton RP, Mohit B, et al. SARS-CoV-2 and nervous system: From pathogenesis to clinical manifestation. J Neuroimmunol 2020;350:577436.
13. Netland J, Meyerholz DK, Moore S, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. J Virol 2008;82:7264–75.
14. Xiang P, Xu XM, Gao LL, et al. First case of 2019 novel coronavirus disease with Encephalitis. ChinaXiv 2020;T202003:00015.
15. Violi F, Pastori D, Cangemi R, et al. Hypercoagulation and antithrombotic treatment in Coronavirus 2019: A new challenge. Thrombosis Hemostasis 2020;120:949–56.
16. Shi Y, Wang Y, Shao C, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. Cell Death Differ 2020;27:1451–4.
17. Steardo L, Steardo L, Zorec R, Verkhratsky A. Neuroinfection may contribute to pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19. Acta Physiol 2020;e13473.
18. Linker RA, LЯhder F, Kallen K-J, et al. IL-6 transsignalling modulates the early effector phase of EAE and targets the blood-brain barrier. J Neuroimmunol 2008;205:64–72.
19. Li X, Geng M., Peng Y, et al. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. J Pharmaceut Analysis 2020;10:102-8.
20. Tsivgoulis G, Palaiodimou L, Katsanos A, et al. Neurological manifestations and implications of COVID-19 pandemic. Ther Adv Neurol Disord 2020;13:1-14.
21. Mak IW, Chu CM, Pan PC, et al. Long-term psychiatric morbidities among SARS survivors. Gen Hosp Psychiatry 2009; 31(4):318-26.
22. Wing YK, Leung CM. Mental health impact of severe acute respiratory syndrome: a prospective study. Hong Kong Med J 2012;18(3):24-7.
23. Ritchie K, Chan D, and Watermeyer T. The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: collateral damage? Brain Commun 2020;2(2):fcaa069.
24. World Health Organization. Mental health and psychosocial considerations during COVID-19 outbreak. 2020. Available from: https://who.sprinklr.com/
25. Шепелева И.И., Чернышева А.А., Кирьянова Е.М. и др. COVID-19: поражение нервной системы и психолого-психиатрические осложнения. Социальная и клиническая психиатрия 2020;30(4):76-82.
26. Bao Y, Sun Y, Meng S, et al. 2019-nCoV epidemic: address mental health care to empower society. Lancet 2020;395:e37-8.
27. Kang L, Li Y, Hu S, et al. The mental health of medical workers in Wuhan, China dealing with the 2019 novel coronavirus. Lancet Psychiatry 2020;7(3):e14.
28. Talevi D, Socci V, Carai M, et al. Mental health outcomes of the CoViD-19 pandemic. Riv Psichiatr 2020; 55(3):137-44.
29. Lai J, Ma S, Wang Y, et al. Factors associated with mental health outcomes among health care workers exposed to coronavirus disease 2019. JAMA Network Open 2020;3:e203976-e203976.
30. Li H, Xue Q, Xu X. Involvement of the nervous system in SARSCoV-2 infection. Neurotoxicity Res 2020;38(1):1-7.
31. Pappa S, Ntella V, Giannakas T, et al. Prevalence of depression, anxiety, and insomnia among healthcare workers during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. Brain Behav Immun 2020;88:901-7.
32. Mattila E, Peltokoski J, Neva MH, et al. COVID-19: anxiety among hospital staff and associated factors. Ann Med 2021;53(1):237-46.
33. Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: role of inflammatory and clinical predictors. Brain Behav Immun 2020;89:594–600.
34. Hopkins RO, Gale SD, Weaver LK. Brain atrophy and cognitive impairment in survivors of acute respiratory distress syndrome. Brain Inj 2006;20:263–71.
35. Hopkins RO, Weaver LK, Collingridge D, et al. Two-year cognitive, emotional, and quality-of-life outcomes in acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:340–7.
36. Abdennour L, Zeghal C, Deme M, Puybasset L. Interaction brain-lungs. Ann Fr Anesth Reanim 2012;31(6):e101–7.
37. Wu Y, Xu X, Chen Z, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. Brain Behav Immun 2020;87:18–22.
38. Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. JAMA 2020; 323(16):1612-4.
39. Hopkins RO, Weaver LK, Pope D, et al. Neuropsychological sequelae and impaired health status in survivors of severe acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 1999;160(1):50-6.
40. Mikkelsen ME, Christie JD, Lanken PN, et al. The adult respiratory distress syndrome cognitive outcomes study: long-term neuropsychological function in survivors of acute lung injury. Am J Respir Crit Care Med 2012;185(12):1307-15.
41. Adhikari NKJ, Tansey CM, McAndrews MP, et al. Self-reported depressive symptoms and memory complaints in survivors five years after ARDS. Chest 2011;140(6):1484-93.
42. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. J Infect 2020;80:607–13.
43. Kohler CA, Freitas TH, Maes M, et al. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. Acta Psychiatr Scand 2017;135:373–87.
44. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, et al. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. Biol Psychiatry 2011;70:663–71.
45. Renna ME, O'Toole MS, Spaeth PE, et al. The association between anxiety, traumatic stress, and obsessive-compulsive disorders and chronic inflammation: a systematic review and meta-analysis. Depress Anxiety 2018;35:1081–94.
46. Poletti S, Leone G, Hoogenboezem TA, et al. Markers of neuroinflammation influence measures of cortical thickness in bipolar depression. Psychiatry Res Neuroimag 2019;285:64–6.
47. Benedetti F, Aggio V, Pratesi ML, et al. Neuroinflammation in bipolar depression. Front Psychiatry 2020;11:71.
48. Enache D, Pariante CM, Mondelli V. Markers of central inflammation in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of studies examining cerebrospinal fluid, positron emission tomography and post-mortem brain tissue. Brain Behav Immun 2019;81:24–40.
49. Eyre HA, Air T, Pradhan A, et al. A meta-analysis of chemokines in major depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2016;68:1–8.
50. Poletti S, Vai B, Mazza MG, et al. A peripheral inflammatory signature discriminates bipolar from unipolar depression: a machine learning approach. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2020;105:110136.
51. Beydoun MA, Weiss J, Obhi HK, et al. Cytokines are associated with longitudinal changes in cognitive performance among urban adults. Brain Behav Immun 2019;80:474–87.
52. Dantzer R. Neuroimmune interactions: from the brain to the immune system and vice versa. Physiol Rev 2018;98:477–04.
53. Najjar S, Pearlman DM, Alper K, et al. Neuroinflammation and psychiatric illness. J Neuroinflamm 2013;10:43.
54. Jones KA, Thomsen C. The role of the innate immune system in psychiatric disorders. Mol Cell Neurosci 2013;53:52–62.
55. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. Lancet Psychiatry 2020;7:875–82.
56. Filatov A, Sharma P, Hindi F. Neurological complications of coronavirus disease (COVID-19): encephalopathy. Cureus 2020;70:311–22.
57. Zhao H, Shen D, Zhou H, et al. Guillain-BarrO syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? Lancet Neurol 2020;19(5):383-84.
58. Brown E, Gray R, Lo Monaco S, et al. The potential impact of COVID-19 on psychosis: a rapid review of contemporary epidemic and pandemic research. Schizophr Res 2020;222:79–87.
59. Thakur V, Jain A. COVID 2019-suicides: A global psychological pandemic. Brain Behav Immun 2020;88:952–953.
60. Sher L. Post-COVID syndrome and suicide risk. QJM 2021;1–4.
61. Ghasemi M, Claunch J, Niu K. Pathologic role of nitrergic neurotransmission in mood disorders. Prog Neurobiol 2019;173:54–87.
62. Wohleb ES, Franklin T, Iwata M, Duman RS. Integrating neuroimmune systems in the neurobiology of depression. Nat Rev Neurosci 2016;17:497–511.
63. Ferrando SJ, Klepacz L, Lynch S, et al. COVID-19 psychosis: a potential new neuropsychiatric condition triggered by novel coronavirus infection and the inflammatory response? Psychosomatics 2020;61:551–5.
64. Zhou X, Yao B. Social support and acute stress symptoms (ASSs) during the COVID-19 outbreak: deciphering the roles of psychological needs and sense of control. Eur J Psychotraumatol 2020;11:1779494.
65. Ojeahere MI, de Filippis R, Ransing R, et al. Management of psychiatric conditions and delirium during the COVID-19 pandemic across continents: lessons learned and recommendations. Brain Behav Immun Health 2020;9:100147.
66. Vindegaard N, Benros M. COVID-19 pandemic and mental health consequences: systematic review of the current evidence. Brain Behav Immun 2020;89:531-42.
67. Ozamiz-Etxebarria N, Dosil-Santamaria M, Picaza-Gorrochategui M, et al. Stress, anxiety, and depression levels in the initial stage of the COVID-19 outbreak in a population sample in the northern Spain. Cad Saude Publica 2020;36:e00054020.
68. Wang C, Pan R, Wan X, et al. A longitudinal study on the mental health of general population during the COVID-19 epidemic in China. Brain Behav Immun 2020;87:40-8.
69. Taquet M, Luciano S, Geddes JR, Harrison PJ. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. Lancet Psychiatry 2021;8:130–40.
70. Becker PM. Overview of sleep management during COVID-19. Sleep Med 2021;S1389-9457(21)00248-3.
71. Herrero San Martin A, Parra Serrano J, Diaz Cambriles T, et al. Sleep characteristics in health workers exposed to the COVID-19 pandemic. Sleep Med 2020;75:388-94.
72. Taquet M, Geddes JR, Husain M, et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. Lancet Psychiatry 2021;8:416–27.
73. Mazza MG, Palladini M, De Lorenzo R, et al. Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19 survivors: Effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up. Brain Behav Immun 2021;94:138–47.
74. Mak IW, Chu CM, Pan PC, et al. Long-term psychiatric morbidities among SARS survivors. Gen Hosp Psychiatry 2009; 31(4):318-26.
75. Соловьева Н.В., Макарова Е.В., Кичук И.В. Коронавирусный синдром»: профилактика психотравмы, вызванной COVID-19. РМЖ;2020;9:18–22.
76. Poyraz BB, Poyraz CA, Olgun Y, et al. Psychiatric morbidity and protracted

symptoms after COVID-19. Psychiatry Res 2021;295: 113604.
77. Ismael F, Bizario J, Battagin T, et al. Post-infection depressive, anxiety and post-traumatic stress symptoms: A prospective cohort study in patients with mild COVID-19. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2021;111:110341.
78. Морозов П.В., Беккер Р.А., Быков Ю.В. О возможной роли некоторых психотропных препаратов в терапии COVID-19. Экспериментальная и клиническая фармакология 2021;84(2):104-12.
79. Ishima T, Fujita Y, Hashimoto K. Interaction of new antidepressants with sigma-1 receptor chaperones and their potentiation of neurite outgrowth in PC12 cells. Europ J Pharmacol 2014;727:167-73.
80. Vela JM. Repurposing sigma-1 receptor ligands for COVID-19 therapy? Front Pharmacol 2020;11:582310.
81. Hashimoto K. Repurposing of CNS drugs to treat COVID-19 infection: targeting the sigma-1 receptor. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2021;271(2):249-58.
82. Lenze EJ, Mattar C, Zorumski CF, et al. Fluvoxamine vs placebo and clinical deterioration in outpatients with symptomatic COVID-19: a randomized clinical trial. JAMA 2020;324(2):2292-2300.
83. Hoertel N, S3nchez-Rico M, Vernet R, et a. Association between antidepressant use and reduced risk of intubation or death in hospitalized patients with COVID-19: results from an observational study. Mol Psychiatry 2021;26(9):5199-212.

Anxiety, depression and sleep disorders after COVID-19

N.Yu. Ivashkina, O.A. Dorofeeva

Laboratory of Pharmacogenetics,
Zakusov Research Institury of Pharmacology, Moscow, Russia

At the beginning of 2020, a novel coronavirus designated as SARS-CoV-2 emerged in China and caused an outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Pandemic has threatened global mental health via disruptive societal changes and neuropsychiatric sequelae including depression, anxiety and sleep disorders after SARS-CoV-2 infection. Virus is able to access CNS through blood circulation or neural pathway. Brain damage can be also due to hypoxia, hypercoagulation and endothelial dysfunction. The effects of psychological stressors and drug therapy may be also relevant for development of neuropsychiatric disorders after COVID-19. Women and patients with a history of mental disorders are more susceptible to neuropsychiatric disorders and frequently present with more severe complications. Affective, anxiety or psychotic disorders can persist for 6 months after recovery from COVID-19. These data highlight the need in drug therapy to treat depression and anxiety, to normalize sleep and to prevent the development of serious neuropsychiatric sequelae of infection.

Key words. *COVID-19, anxiety, depression, sleep disorders.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: N. Ivashkina. Baltiyskaya, 8, Moscow, Russia. 2nativa@mail.ru.

To cite: Ivaskina NYu, Dorofeeva OA. Anxiety, depression and sleep disorders after COVID-19. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2023;32(1):86-92 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2023-1-86-92.