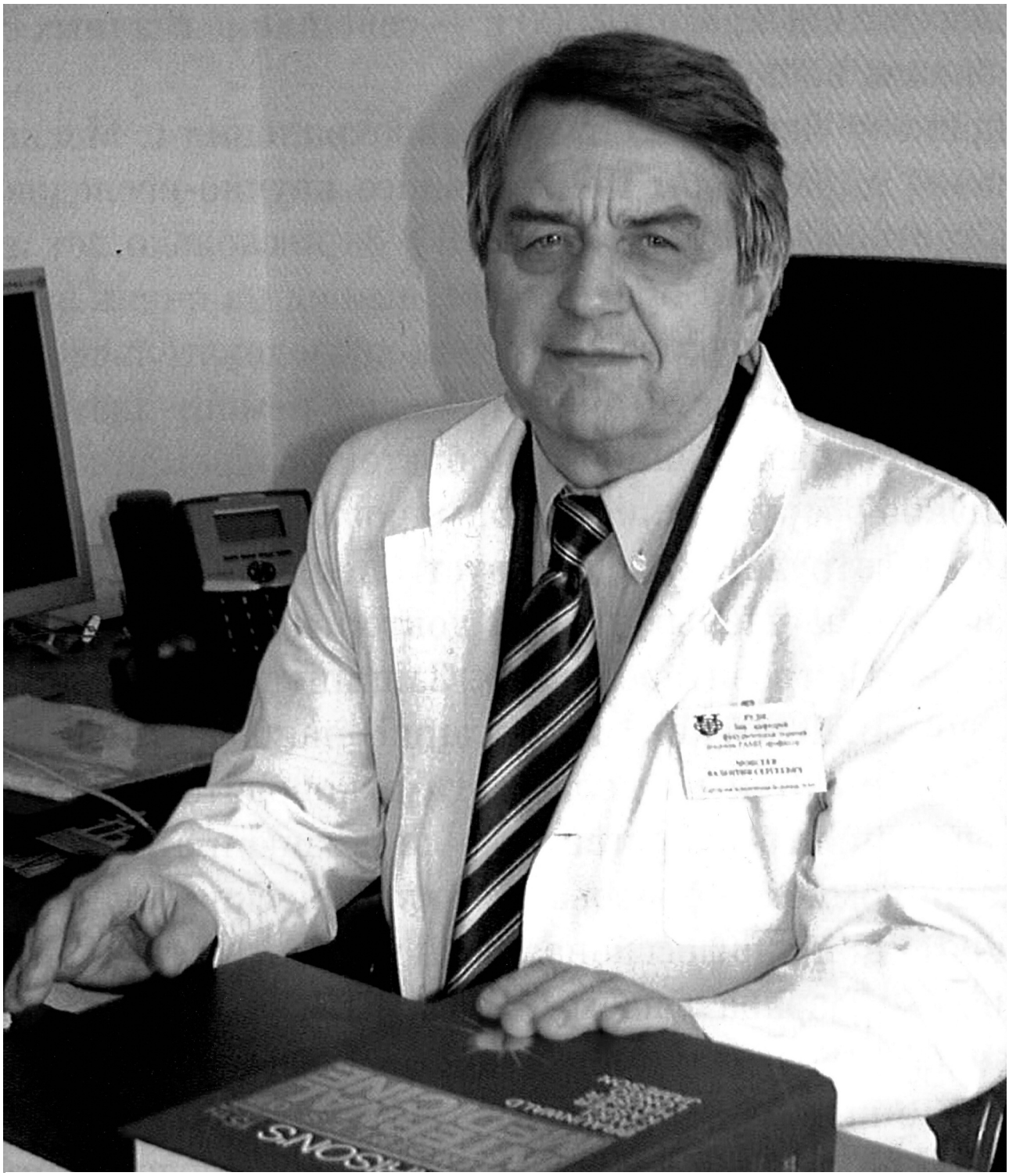


*7 октября 2017 г. ушел из жизни выдающийся отечественный терапевт, академик РАН, профессор* ***Валентин Сергеевич Моисеев****, который на протяжении 26 лет был главным редактором журнала “Клиническая фармакология и терапия”.*

*Профессиональное становление Валентина Сергеевича происходило в клинике Е.М. Тареева. На протяжении последних 30 лет он возглавлял кафедру и клинику внутренних болезней РУДН, а также руководил курсом кардиологии и клинической фармакологии МГУ им. М.В. Ломоносова.*

*Валентин Сергеевич много сделал для развития клинической фармакологии в нашей стране: в течение нескольких лет был председателем Государственного фармакологического комитета, способствовал внедрению принципов доказательной медицины, проведению клинических исследований, в том числе I фазы, участвовал в разработке рекомендаций по лечению различных заболеваний. Валентин Сергеевич был автором многочисленных учебников и руководств по внутренним болезням, кардиологии, клинической фармакологии, изданию которых он придавал очень большое значение. Несмотря на тяжелую болезнь, до последних дней Валентин Сергеевич постоянно работал, продолжал руководить кафедрой и клиникой и собирать материал для фундаментального руководства “Основы внутренней медицины”, которое скоро выйдет в свет.*

*Уход Валентина Сергеевича стал невосполнимой потерей для его коллег и друзей.*

# КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ

2017, том 26, номер 5. Издается 4 раза в год с 1992 г. Индекс 71305



**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

С.В. МОИСЕЕВ *профессор*

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

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

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

И.И. ДЕДОВ *профессор, акад. РАН, директор эндокринологического центра, Москва*

А. ЗАНКЕТТИ *университет Милана, Италия*

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, зав. кафедрой внутренних болезней Российского университета дружбы народов, Москва*

В.Г. КУКЕС *профессор, акад. РАН, зав. кафедрой пропедевтики и клинической фармакологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва*

Р.Д. КУРБАНОВ *профессор, директор специализированного центра кардиологии, Ташкент*

Н.А. МУХИН *профессор, акад. РАН , зав. кафедрой внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва*

Е.Л. НАСОНОВ *профессор, акад. РАН, НИИ ревматологии, зав. кафедрой ревматологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва*

Р.Г. ОГАНОВ *профессор, акад. РАН, центр профилактической медицины, Москва*

В.И. ПЕТРОВ *профессор, акад. РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии мед. академии, Волгоград*

С.В. СИДОРЕНКО *профессор, НИИ детских инфекций, Санкт-Петербург*

Д.А. СЫЧЕВ *профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии РМАПО, Москва*

В.П. ФИСЕНКО *профессор, акад. РАН, зав. кафедрой фармакологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва*

В.В. ФОМИН *профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой факультетской терапии №1 Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва*

Е.И. ЧАЗОВ *профессор, акад. РАН, научный руководитель НМИЦ кардиологии МЗ РФ, Москва*

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

М.В. ШЕСТАКОВА *профессор, акад. РАН, директор института диабета, зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва*



## АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

6 **Антибиотикорезистентность: аргументы и факты**

А.И. Данилов, Л.П. Жаркова

## ЛЕКЦИИ

10 **Болевые синдромы в клинической практике врача-невролога: патофизиология и принципы фармакотерапии**

С.А. Живолупов, И.Н. Самарцев, Е.В. Яковлев

19 **Бронхоэктазы, не обусловленные муковисцидозом: эпидемиология, диагностика и лечение**

А.А. Зайцев, С.В. Моисеев

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

25 **Когнитивная дисфункция у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями и нарушениями углеводного обмена**

М.М. Танашян, О.В. Лагода, К.В. Антонова, А.А. Раскуражев, А.В. Чацкая

31 **Клиническое значение определения экскреции с мочой нефрина и подоцина у больных сахарным диабетом**

И.Н. Бобкова, А.А. Щукина, М.В. Шестакова

37 **Радикал-продуцирующая функции нейтрофилов у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами**

А.Е. Шеримова, М.М. Созарукова, Т.Н. Краснова, Е.В. Проскурнина, П.И. Новиков, Н.А. Мухин

41 **Распространенность и клинико-лабораторные особенности сахарного диабета 2 типа у больных шизофренией**

А.Ю. Третьяков , Л.В. Ромасенко, О.В. Ермилов, В.А. Третьякова, В.Н. Шиленок, С.П. Захарченко

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

44 **Теноксикам**

А.Е. Каратеев

51 **Современные возможности терапии респираторных инфекций**

В.А. Исаков, Д.В.Исаков, Е.А.Алексеева

МЕЖДУНАРОДНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

57 **Рекомендации по лечению гигантоклеточного артериита французской группы по изучении васкулитов крупных сосудов**

И.О. Смитиенко, П.И. Новиков, А.Д. Мешков, С.В. Моисеев

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

66 **Исследование ORAL Strategy – стратегия лечения ревматоидного артрита**

П.И. Новиков, С.В. Моисеев

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ

73 **Разработка и валидация методологии оценки потребления антимикробных препаратов у детей в условиях стационара**

Ю.А. Белькова, С.А. Рачина, В.М. Мищенко, Р.С. Козлов

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

80 **Устекинумаб в лечении псориаза и псориатического артрита**

С.В. Моисеев, П.И. Новиков, Н.М. Буланов, Е.А. Макаров, Е.М. Щеголева, А.С. Зыкова, М.В. Соколова

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

88 **Перспективы использования препарата Ацеллбия® для импортозамещения препарата Мабтера® в рамках монотерапии CD-положительных В-клеточных неходжкинских лимфом**

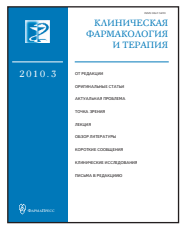
М.О. Лабеко, Ю.А. Белькова, С.Н. Козлов

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

92 **Организация медицинской помощи и лекарственное обеспечение больных хроническим гепатитом С: современное решение актуальной проблемы**

Е.Б.Корнилова, А.Д. Ермолаева, М.В. Давыдовская, Т.Н. Ермолаева, К.И. Полякова, М.Э. Холовня-Волоскова, К.А. Кокушкин

e-mail: clinpharm@mtu-net.ru




**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ**

**2018, 1-5**

1 Гастроэнтерология, гепатология
Антитромботические средства
Ревматология

2 Антимикробная химиотерапия
Дерматология
Проблемы эндокринологии

3 Кардиология: факторы риска
(специальный выпуск)

4 Кардиология
Ревматология
Проблемы урологии

5 Пульмонология
Нефрология
Неврология и психиатрия

**ИНДЕКСЫ 71305 и 47217 каталога Роспечати**

## ИНФОРМАЦИЯ О ПОДПИСКЕ

На журнал можно подписаться в любом отделении связи. Индексы 71305 и 47217 (на год).

Желающие могут подписаться непосредственно в редакции. Для этого необходимо перечислить 400 руб.

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

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

Помимо 4 основных номеров журнала подписчики получат один специальный выпуск журнала (номер 3).

Если Вы не получили выписанный журнал, просьба сообщить об этом в редакцию по электронной почте или по телефону (499) 248 25 44. Соответствующий номер будет Вам выслан. Ориентировочные сроки рассылки 5 номеров журнала - (1) март, (2-3) июнь, (4) август, (5) ноябрь.

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

# Антибиотикорезистентность: аргументы и факты

**А.И. Данилов, Л.П. Жаркова**

ФГБОУ ВО Смоленский государственный медицинский университет Минздрава России

Устойчивость к антимикробным препаратам создает угрозу для проведения эффективной профилактики и лечения постоянно возрастающего числа инфекций. Все более необходимым становится рациональное использование имеющихся антимикробных препаратов с учетом спектра их активности и профиля антибиотикорезистентности основных возбудителей. В связи с этим чрезвычайно актуально проведение научных и общественных мероприятий, направленных на обсуждение целого ряда вопросов, касающихся распространенности бактериальных инфекций, трудностей микробиологической диагностики, текущей ситуации с антибиотикорезистентностью и перспектив использования разных классов антимикробных препаратов при лечении инфекций различной локализации.

**Ключевые слова.** *Антибиотикорезистентность, антимикробные препараты, микроорганизмы.*

**Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (5), 6-9.**

За последние 100 лет врачам удалось справиться со многими болезнями и значительно увеличить среднюю продолжительность жизни людей. Ряд открытий и изобретений в области медицины по праву можно отнести к числу наиболее значимых в прошлом столетии. Примерами могут служить появление первых кровезаменителей и расшифровка ДНК. Но, по мнению многих экспертов, именно изобретение пенициллина, внедрение его в клиническую практику и последующее бурное развитие антимикробной терапии (АМТ) сыграли наиболее существенную роль в увеличении продолжительности жизни людей в XX веке. Сегодня невозможно представить нашу жизнь без антимикробных препаратов (АМП), помогающих бороться с большинством инфекционных заболеваний [1].

Вместе с тем, в настоящее время во всем мире наблюдается совершенно объективный процесс – глобальный рост антибиотикорезистентности микроорганизмов к АМП. Проблема резистентности во многом обусловлена широким и часто нерациональным использованием данных препаратов. Инфекции, вызванные резистентными штаммами микроорганизмов, характеризуются более тяжелым течением, чаще требуют госпитализации больного, увеличивают продолжительность пребывания его в стационаре, предполагают применение комбинированной АМТ с использованием резервных препаратов. Все это приводит к увеличению затрат на лечение, ухудшает прогноз для здоровья и жизни пациентов, а также создает условия для возникновения эпидемий. По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний, в США ежегодно не менее 2 миллионов человек инфицируются бактериями, устойчивыми к антибиотикам, из которых примерно 23 тысячи умирают вследствие этих инфекций [2,3].

Несмотря на значительный прогресс в медицине, интенсивность разработки новых АМП за последние 30 лет значительно снизилась. Американское общество по борьбе с инфекционными болезнями в 2004 году сообщило, что за период 1998–2002 гг. количество одобренных Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA) новых антибиотиков уменьшилось на 56% по сравнению с периодом 1983–1987 гг.

Во втором квартале 2014 года Всемирная организация здравоохранения опубликовала отчет об антибиотикорезистентности в мире. Это один из первых детальных докладов за последние 30 лет, касающийся столь актуальной глобальной проблемы. В нем проанализированы данные из 114 стран, в том числе России, на основании которых сделан вывод о том, что резистентность к антибиотикам на сегодняшний день отмечается уже во всех странах независимо от уровня их благосостояния и экономического развития. Российская Федерация в 2014 году со своей стороны стала инициатором подписания документа, в котором закреплено, что оценка ситуации с антибиотикорезистент-

Адрес: 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

ностью в стране является национальным приоритетом.

Сложившаяся ситуация имеет большое социально-экономическое значение и рассматривается как угроза национальной безопасности. При неэффективности стартовой терапии клиницисты вынуждены использовать альтернативные АМП, которые часто характеризуются более высокой стоимостью и худшим профилем безопасности.

Все более необходимым становится рациональное использование имеющихся АМП с учетом спектра их активности и профиля антибиотикорезистентности основных возбудителей. В связи с этим чрезвычайно актуально проведение научных и общественных мероприятий, направленных на обсуждение целого ряда вопросов, касающихся распространенности бактериальных инфекций, трудностей микробиологической диагностики, текущей ситуации с антибиотикорезистентностью и перспектив использования разных классов АМП при лечении инфекций различной локализации [3,4].

## Проблема антибиотикорезистентности

Значение проблемы антибиотикорезистентности подтверждается многими исследованиями. Согласно данным, опубликованным в 2014 году, при сохраняющихся темпах роста антибиотикорезистентности суммарные потери общемирового ВВП к 2050 году составят более 100 триллионов долларов, а количество случаев преждевременной смерти людей в два раза превысит численность населения России [5].

Монорезистентные организмы становятся полирезистентными, а затем и панрезистентными. Появилось понятие так называемых “проблемных” микроорганизмов, среди которых особенно часто, особенно в условиях стационара, где широко применяются АМП и дезинфектанты, встречаются штаммы, резистентные к тем или иным (ко всем известным) АМП. К таким микроорганизмам относятся *Staphylococcus* spp.*, Enterococcus* spp.*, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter* spp., ряд штаммов бактерий семейства Enterobacteriaceae.

Одной из наиболее важных причин сложившейся ситуации является доступность АМП населению во многих странах мира и высокая частота самолечения, которое очень часто является неадекватным. Так, по данным Европейского центра по профилактике и контролю заболеваний, около 40% европейцев уверены в том, что антибиотики эффективны при простуде и гриппе.

Свой вклад в усугубление проблемы, к сожалению, вносят и врачи. Недостаточная осведомленность клиницистов относительно правил рациональной АМТ, а иногда и неспособность устоять перед настойчивыми просьбами пациентов и их родителей приводят к неоправданному или неадекватному назначению АМП. Отсутствие просветительской работы с пациентами, в частности о необходимости завершения полного курса АМТ, становится причиной досрочного прекращения лечения. Все это способствует формированию и распространению устойчивых штаммов микроорганизмов.

Многими экспертами не раз уже отмечено, что хотя генерические препараты являются важным инструментом снижения общих затрат здравоохранения, по целому ряду из них отсутствуют адекватные исследования эффективности и безопасности по сравнению с оригинальными препаратами. Несколько исследований, проведенных в Российской Федерации, продемонстрировали наличие более низких концентраций активных субстанций в ряде “псевдогенериков”, что потенциально может приводить не только к снижению эффективности терапии у конкретного пациента, но и более быстрому росту резистентности к целому классу антибиотиков. В настоящее время рассматривается возможность внесения поправок к Федеральному закону №61. Согласно предложенным поправкам для регистрации новых генериков необходимо будет проводить исследование биоэквивалентности регистрируемого генерика по сравнению с оригинальным препаратом, а не любым уже зарегистрированным генериком.

Одной из основных проблем получения достоверных данных в бактериологических лабораториях России является недостаточно хорошее оснащение. Использование нестандартизированных сред и дисков с антибиотиками приводит к получению ложных результатов. В связи с этим значительное количество данных о чувствительности различных микроорганизмов к АМП не может быть использовано для проведения рациональной эмпирической АМТ. Следует также с осторожностью относиться к публикациям в отечественных и зарубежных источниках, в которых отсутствует информация о методах определения чувствительности и критериях интерпретации результатов. Необходимо помнить о том, что данные, полученные в зарубежных странах, могут существенно отличаться от российских, поэтому их нельзя использовать для выбора АМП.

Ситуацию также усугубляет недостаточный контроль за использованием АМП в ветеринарии и сельском хозяйстве. Применение антибиотиков в животноводстве в качестве добавки в корм для скота в малых дозах для стимулирования роста является общепринятой практикой во многих промышленно развитых странах и, как известно, приводит к повышению уровня резистентности микроорганизмов. Сельскохозяйственные животные могут служить резервуаром антибиотикорезистентных бактерий *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp., *Escherichia coli*, *Clostridium difficile, Staphylococcus aureus* (MRSA), *Enterococcus faecium* (VRE) [7,8].

В настоящее время учитывая потенциальное развитие антибиотикорезистентности, АМП теряют коммерческую привлекательность, что находит подтверждение в отрицательной динамике появления новых системных антибиотиков (рис. 1).

## Сдерживание распространения антибиотикорезистентности

Антибиотики на сегодняшний день являются одной из самых часто применяющихся групп лекарственных

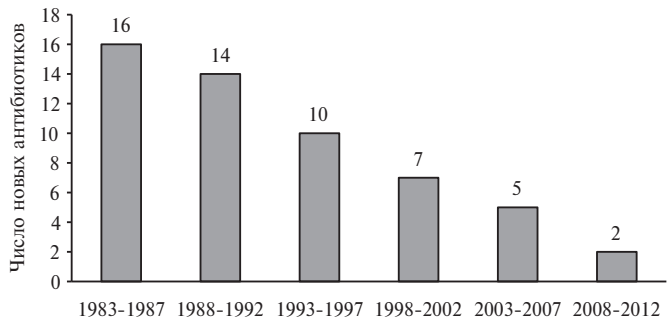



**Рис. 1. Динамика появления новых системных антибиотиков**

средств. По данным Ассоциации международных фармацевтических производителей и ГК Ремедиум в 2014 году системные антибиотики в России занимали 4-е место в структуре амбулаторных и 2-е место в структуре госпитальных продаж готовых лекарственных средств.

Системные антибиотики в России, как и в большинстве развитых стран мира, относятся к лекарственным препаратам рецептурного отпуска, однако это требование далеко не всегда соблюдается. Недавнее исследование в рамках проводимой информационной кампании "Антибиотик – надежное оружие, если цель – бактериальная инфекция" показало, что 57% провизоров и фармацевтов аптечных учреждений Смоленска согласились продать антибиотик пациенту с симптомами острой респираторной инфекции без назначения врача. Более 60% опрошенных жителей Смоленска сообщили, что принимают антибиотики без назначения врача; у 38% опрошенных есть антибиотики в домашней аптечке. Таким образом, возможность свободного доступа стимулирует широкое использование антибиотиков населением для самолечения, что означает высокую вероятность их избыточного применения, ошибок при выборе препарата, дозы, длительности лечения.

В настоящее время во всем мире идет поиск альтернативных подходов к терапии инфекционных заболеваний. Одним из перспективных направлений в борьбе с инфекциями является применение бактериофагов и их компонентов. Бактериофаги природных штаммов и искусственно синтезированные генетически модифицированные фаги с новыми свойствами инфицируют и обезвреживают бактериальные клетки. Фаголизины – это ферменты, которые используются бактериофагами для разрушения клеточной стенки бактерий. Ожидается, что препараты на основе бактериофагов и фаголизинов позволят справиться с устойчивыми к АМП микроорганизмами, однако эти препараты появятся не ранее 2022-2023 гг. Параллельно с этим идет разработка препаратов на основе антибактериальных пептидов и вакцин для лечения инфекций, вызванных *C. difficile, S. aureus, P. aeruginosa* [9].

В последние годы резко возросла поддержка со стороны органов исполнительной и законодательной власти, а также Министерства здравоохранения Российской Федерации исследований, направленных на сдерживание антибиотикорезистентности. Так, например, Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) и Федеральный научно-методический центр мониторинга резистентности к антимикробным препаратам активно занимаются разработкой стратегических направлений по данной проблеме.

На международный уровень обсуждение данной проблемы вышло на рубеже веков. В 2001 году ВОЗ опубликовала Глобальную стратегию по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам, а в 2016 году вопрос борьбы с растущей угрозой антибиотикорезистентности был вынесен на повестку дня Генеральной Ассамблеи ООН.

Входящие в ООН государства в совместном заявлении обязались разработать национальные планы мер по противодействию устойчивости микроорганизмов к АМП. Это подразумевает усиление мониторинга лекарственно-устойчивых инфекций и контроля за применением АМП в медицине, ветеринарии и сельском хозяйстве, а также укрепление международного сотрудничества и финансирования. Также члены организации взяли на себя обязательства ужесточить законодательное регулирование применения АМП, заниматься поиском рационального их использования (улучшение диагностики инфекций с учетом их чувствительности к препаратам) и широко внедрять меры профилактики инфекционных заболеваний (вакцинация, очистка воды, санитария, должный уровень гигиены в стационарах и на фермах) [10].

Еще одним знаменательным событием 2016 года стало подписание ведущими международными фармацевтическими, диагностическими и биотехнологическими компаниями совместной декларации о принятии всеобъемлющих мер против инфекций, устойчивых к лекарственной терапии. Декларация была оглашена на Всемирном экономическом форуме в г. Давосе и подписана на сегодняшний день почти 100 фармацевтическими компаниями. Представители индустрии призывают правительства всех стран мира выйти за рамки заявлений о намерениях и в сотрудничестве с компаниями принять конкретные меры для поддержки инвестиций в разработку антибиотиков, средств диагностики, вакцин и других продуктов, имеющих жизненно важное значение для предотвращения и лечения лекарственно устойчивых инфекций. Одновременно с этим в Декларации устанавливаются обязательства подписавших сторон по дальнейшим действиям в области проблем лекарственной устойчивости. Компании обязуются уменьшить воздействие производства АМП на окружающую среду; содействовать надлежащему применению новых и существующих АМП, в том числе за счет поддержки рекомендаций по применению АМП; продолжать и расширять научно-исследовательские разработки по созданию новых АМП; поддерживать

инициативы, направленные на обеспечение доступа к АМП во всех частях света при любых уровнях доходов.

## Заключение

Современная медицина немыслима без АМТ. Антибиотики во много раз сократили смертность от инфекционных заболеваний, смягчили тяжесть их течения, уменьшили количество постинфекционных осложнений. Однако, несмотря на появление в арсенале врачей значительного перечня лекарственных препаратов, активных в отношении практически всех патогенных микроорганизмов, существует значительное количество проблем и нерешенных вопросов в области АМТ [1].

В течение последних десятилетий АМТ инфекционных заболеваний существенно осложняется резистентностью возбудителей к АМП. Постоянный рост резистентности к АМП отмечен среди возбудителей как нозокомиальных, так и внебольничных инфекций. Возникновение резистентности и распространение ее среди микроорганизмов является естественным процессом, возникшим в ответ на широкое использование АМП в клинической практике, однако имеет большое социально-экономическое значение и в развитых странах рассматривается как угроза национальной безопасности. Инфекции, вызванные резистентными штаммами микроорганизмов, отличаются более тяжелым течением, чаще требуют госпитализации и увеличивают продолжительность пребывания в стационаре, ухудшают прогноз для пациентов.

Специалисты в области АМТ выделяют несколько уровней резистентности к АМП – глобальный, региональный и локальный. Прежде всего, необходимо учитывать глобальные тенденции в развитии резистентности. Примерами микроорганизмов, у которых во всем мире стремительно распространяется резистентность к АМП, являются *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., бактерии семейства Enterobacteriaceae и другие. При этом следует помнить, что резистентность не является тотальной. Так, например, *Streptococcus pyogenes* сохраняет чувствительность к пенициллину.

При планировании политики АМТ внебольничных инфекций следует более рационально опираться на локальные (региональные) данные, полученные в конкретной стране или регионе страны. В Российской Федерации существуют значительные территориальные вариации частоты резистентности возбудителей внебольничных инфекций к АМП. Вот почему необходимы постоянный мониторинг резистентности и информирование врачей различных специальностей. Наряду с региональными данными по резистентности к АМП внебольничных возбудителей в каждом ЛПУ необходимо иметь данные по резистентности нозокомиальных возбудителей, особенно в отделениях с интенсивным использованием АМП: ОРИТ, отделения хирургической инфекции, травматологии и ортопедии [4].

Хотя от адекватных назначений врачей и отказа пациентов от самолечения во многом зависит успех борьбы с проблемой антибиотикорезистентности, этих шагов, к сожалению, недостаточно. Очень многие решения должны быть приняты на национальном уровне, например, запрет на безрецептурный отпуск антибиотиков, усиление законодательства в отношении предотвращения производства и продажи фальсифицированных АМП, снижение применения антибактериальных средств в продовольственном животноводстве. Следует также отметить, что современные тенденции развития фармацевтической промышленности таковы, что гарантий появления новых групп АМП нет [11,12].

Без сомнения, эра АМП сыграла существенную роль в жизни современного общества. Однако только трезвый подход как к проблеме лечения АМП и ее принципам, так и к роли антибиотикотерапии в современном обществе способен обеспечить правильное планирование выпуска АМП и прогнозирование их эффективности в будущем.


1. Данилов А.И., Литвинов А.В. Начало эры антимикробной химиотерапии. Клин микробиол антимикроб химиотер 2010;12(2):163-9.
2. Дехнич А.В., Данилов А.И. Даптомицин: обзор фармакологических, клинических и микробиологических параметров. Клин микробиол антимикроб химиотер 2010; 12(4):295-313.
3. Данилов А.И., Козлов Р.С., Козлов С.Н., Дехнич А.В. Практика ведения пациентов с инфекционным эндокардитом в Российской Федерации. Антибиотики и химиотерапия 2017;1-2:30-4.
4. Голубовская О.А. Проблема антибиотикорезистентности и международные усилия по ее преодолению. Клиническая инфектология и паразитология 2015;1(12):6-11.
5. Кудмагамбетов И.Р., Сарсенбаева С.С., Рамазанова Ш.Х., Есимова Н.К. Современные подходы к контролю и сдерживанию антибиотикорезистентности в мире. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований 2015;9-1:54-9.
6. O'Neill J. The Review on antimicrobial resistance. Tackling a crisis for the health and wealth of nations. December 2014. Available from: http://amr-review.org/.
7. Субботин В.В., Данилевская Н.В. Антибактериальная терапия в ветеринарной практике. VetPharma 2011;1:38-42.
8. Симджи Ш., Дул Р., Козлов Р.С. Рациональное применение антибиотиков в животноводстве и ветеринарии. Клин микробиол антимикроб химиотер 2016; 18(3):186-90.
9. Акимкин В.Г., Дарбеева О.С., Колков В.Ф. Бактериофаги: исторические и современные аспекты их применения: опыт и перспективы. Клиническая практика 2010;4(4):48-54.
10. Bellini C, Troilet N. Antibiotic resistance: situation in Europe and Switzerland, and impact for the physician. Rev Med Suisse 2016;12:1699-702.
11. Tillotson GS, Zinner SH. Burden of antimicrobial resistancein an era of decreasing susceptibility. Expert Rev Anti Infect Ther 2017;15(7):663-676.
12. Lai CC, Lee K, Xiao Y, et. al. High burden of antimicrobial drug resistance in Asia. J Glob Antimicrob Resist 2014;2(3):141-7.


## Antimicrobial resistance: arguments and facts

**A.I. Danilov, L.P. Zharkova**

Antimicrobial resistance threatens the effective prevention and treatment of an increasing range of infections. Rational use of available antimicrobials based on their spectrum of activity and antimicrobial resistance profile of common pathogens becomes more and more urgent. Therefore, we need to organize scientific and social events to discuss a range of issues related to the prevalence of bacterial infections, difficulties in microbiological diagnostics, antimicrobial resistance and prospects of usage of different classes of antimicrobials in the treatment of infections.

**Keywords.** *Antibiotic resistance, antimicrobials, microorganisms.*

**Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (5), 6-9.**

ЛЕКЦИИ

# Болевые синдромы в клинической практике врача-невролога: патофизиология и принципы фармакотерапии

**С.А. Живолупов, И.Н. Самарцев, Е.В. Яковлев**

Кафедра нервных болезней Военно-медицинской академии, г. Санкт-Петербург

Боль представляет собой сложную мультисистемную реакцию организма, отличающуюся от простой ноцицепции – физиологического механизма, ответственного за распознавание повреждения тканей организма. В статье представлены последние данные о понимании процесса возникновения ощущения боли, включающие сведения о первичном анализе ноцицептивных стимулов на уровне спинного мозга, восходящих путях болевого трафика и коре головного мозга. Подробно описаны препараты, используемые в настоящее время для купирования болевого синдрома. Особое внимание уделено преимуществам и проблеме безопасности использования нестероидных противовоспалительных средств в клинической практике, в том числе ацеклофенака (Аэртал).

**Ключевые слова.** *Ноцицептивная боль, нейропатическая боль, болевой трафик, нестероидные противовоспалительные средства, ацеклофенак.*

**Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (5), 10-18.**

Боль является самым частым симптом, встречающимся в неврологической практике. Наиболее приемлемым для клиницистов является определение боли, предложенное международной ассоциацией по ее изучению в 1994 году: “Боль – неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с существующими или возможными повреждениями ткани или описываемое в терминах такого повреждения” [1]. Главным в данном определении является посыл о том, что боль это не стимул, а именно ощущение, такое как страх, ненависть и пр. Поэтому она крайне субъективна, а в клинической практике мы не сможем с полной уверенностью предположить, насколько сильную боль ощущает тот или иной пациент. В последующем предлагалось большое количество авторских вариантов дефиниции боли. Наша неврологическая школа разработала следующее определение: “Боль – мультисистемная реакция организма, протекающая в рамках физиологических (защитный рефлекс) или патофизиологических (один из синдромов какого-либо заболевания) процессов и направленная на восстановление гомеостаза или реализацию патологической доминанты”. На наш взгляд, данное определение является более прикладным, позволяющим выйти из жестких рамок понимания боли как некой формы восприятия окружающего мира, и взглянуть на нее как на самостоятельный клинический синдром, который может включать не только субъективные переживания, но и ряд клинических проявлений (мышечный дефанс, вегетативные и поведенческие реакции и пр.).

В настоящее время в научно-практической литературе пролоббирована концепция целесообразности деления боли на ноцицептивную и невропатическую. Ноцицептивная боль вызвана активацией ноцицепторов при тканевом повреждении, соответствует степени тканевой деструкции и длительности заживления (острая боль). Невропатическая боль – это боль, вызванная дисфункцией структур периферической и/или центральной нервной системы, ответственных за трафик и/или модуляцию болевых стимулов (хроническая боль). В основе развития данного варианта боли лежат явления маладаптивной нейропластичности [2-4].

Данный подход к систематизации болевых синдро-

Адрес: г.Санкт-Петербург, Лесной проспект, д. 2

мов (БС) носит, отчасти, примитивный характер, поскольку" уводит" клинициста от необходимости топической диагностики заболевания, сопровождающегося алгическим синдромом. В связи с этим нам представляется оправданным использование в клинической практике не только деления боли на ноцицептивную и невропатическую, но и топического подхода к систематизации БС, учитывающего предполагаемый уровень поражения нервной системы.

Подавляющее большинство пациентов (более 92%), обратившихся в центр лечения боли при клинике нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург), предъявляли жалобы на БС периферического генеза, что косвенно указывает на ведущую роль сегментарного аппарата спинного мозга в патогенезе БС и согласуется с основными положениями теории воротного контроля боли [5,6]. Тем не менее, идентификация патофизиологических механизмов боли в каждом конкретном случае крайне затруднительна. Поэтому целесообразно во врачебной практике использовать клинико-функциональные критерии (локализация, характер, продолжительность, сопутствующие симптомы) для дифференциации БС с целью совершенствования тактики патогенетической терапии.

В соответствии с этими критериями периферические БС условно разделяют на дизестезические и трункальные. Дизестезическая (деафферентационная, поверхностная) боль характеризуется пациентами как жгучая, саднящая, сопровождающаяся зудом, ползанием мурашек и прохождением электрического тока. Дизестезические боли возникают при вовлечении в патологический процесс малых С-волокон. Трункальная (глубокая) боль характеризуется как ноющая, режущая, ломящая. Возникает, как правило, при проведении возбуждения через А-δ волокна.

Трафик болевых импульсов и составляет суть организации ноцицептивной системы [7,8]. Первичный анализ информации происходит в спинном мозге. Клетки 1 пластины (по классификации Рекседа, 1952), находящиеся в маргинальной зоне, активируются как ноцицептивными, так и неноцицептивными стимулами и обеспечивают проведение болевой импульсации к супраспинальным структурам, образуя наряду с другими интернейронами спиноталамический тракт [9,10]. Клетки 2 и 3 пластин возбуждаются при воздействии механических и термальных стимулов от А-δ и С-волокон и содержат значительное количество Т-клеток (трансмиссионных), образующих обратную связь с терминалями первичных афферентов и дендритами пирамидных клеток [9]. На нейроны 4 пластины конвергируют импульсы, возникающие при механических, термальных и химических раздражениях кожи, но они индифферентны к мышечным и висцеральным стимулам [9,11]. Нейроны 5-6 пластин считаются источниками основной массы проприоспинальных (сегментарных) связей и играют важную роль в формировании соматовисцерального болевого потока. В медиальной части 5 пластины расположены крупные нейроны Кларка, аксоны которых образуют восходящие спинномозжечковые тракты [9,11]. Нейроны 7-8 пластин занимают промежуточное положение между передними и задними рогами серого вещества спинного мозга. Не имея прямых контактов с первичными афферентами, нейроны данных пластин получают импульсацию от дорсальных нейронов, имеют широкие рецептивные поля и максимально активируются периферической ноцицептивной импульсацией. Аксоны интернейронов этих пластин оканчиваются на мотонейронах передних рогов, а также образуют восходящие и нисходящие тракты различного типа. Поэтому простейший ответ на болезненный стимул происходит рефлекторно (отдергивание руки или ноги). Другие ветви сенсорных нервных волокон, идущих от болевых рецепторов, через синапсы с интернейронами передают информацию по восходящим путям в мозг для ее анализа [9,11].

Таким образом, нейроны спинного мозга представляют собой "модуль первичного рефлекторного анализа" ноцицептивной импульсации, где, с одной стороны, возникает двигательная, висцеральная и вазомоторная реакции на боль, а с другой стороны, формируются восходящие пути болевой импульсации. При этом ноцицептивные нейроны подразделяются на специфические, реагирующие только на болевые раздражители, и, так называемые, широко динамичные нейроны, составляющие треть всех нейронов и реагирующие также на низкопороговые механические стимулы, но максимально – на ноцицептивные [12].

Далее ноцицептивная импульсация поднимается в головной мозг по функционально различным системам. Одна из них является традиционным боковым спиноталамическим трактом, состоящим из миелинизированных быстропроводяших толстых волокон, активация которых дает ощущение острой боли. Волокна "быстрого" пути имеют относительно небольшое число коллатералей, и приблизительно 30% из них заканчиваются моносинаптически в таламусе. Эта система позволяет точно различать, где и в какой момент времени произошло повреждение, насколько оно опасно для организма [7].

Другая система формирует "медленный" путь болевой импульсации и называется спиноретикулодиэнцефальной. Она состоит из безмиелиновых медленно проводящих волокон, при возбуждении которых возникает разлитая ноющая боль. Эта система отличается диффузностью, большим количеством синапсов и коллатералей к различным образованиям спинного мозга и ствола головного мозга. Волокна "медленного" пути идут к ретикулярной формации, к клеткам и центрам продолговатого и среднего мозга, моста, серому веществу около сильвиева водопровода, гипоталамусу и таламусу [8,9,13].

Обе вышеуказанные системы имеют различные зоны назначения в таламусе – конечной станции переключения болевой импульсации. "Быстрый" путь заканчива-

ется в релейных нейронах вентробазального комплекса, а “медленный” – в интраламинарном и медиальном ядрах. Волокна от вентробазального комплекса далее проецируются в постцентральную извилину, островковую кору и височную долю. В постцентральной извилине и островковой коре происходит определение локализации боли, оценка ее типа и вероятной причины [9,11,14]. Теменная доля обеспечивает мнемонический анализ для определения является ли данная боль новой или повторением предыдущего болевого опыта в подобных обстоятельствах.

“Медленный” путь, переключаясь в таламусе, заканчивается в лимбической системе и лобных долях. Ноцицептивное возбуждение лимбической системы формирует сознательно переживаемую боль от острой до агонирующей, вызывает системные висцеральные реакции (тошноту, рвоту, непроизвольное испражнение или мочеиспускание и др.). Лобные доли, особенно префронтальная кора, генерируют предупреждающую тревогу и страх в отношении возможного повторения боли [7].

Таким образом, “быстрая” система, свободная от эмоций, может выполнять функцию предупреждения, доставляя информацию о повреждении, его размерах и месте. Неприятная ноющая боль, характерная для “медленной” системы, как бы напоминает мозгу о происшедшем повреждении, на которое следует обратить внимание, позволяет приписать болевым ощущениям те или иные эмоциональные качества [15]. Несмотря на принципиальное различие, обе ноцицептивные системы функционируют как единое целое, выполняя аналитическое и интегрирующее действие в рамках организма.

Главной теорией, объясняющей механизмы регуляции болевой чувствительности, является теория “воротного контроля”, предложенная R. Melzack и P.D. Wall (1965, 1980). Смысл ее заключается в том, что на уровне нейронов заднего рога спинного мозга импульсация, идущая по первичным афферентам, может тормозиться или амплифицироваться на основе механизма пресинаптического торможения или облегчения [16]. Согласно данной концепции, нейроны студенистого вещества спинного мозга (2 и 3 слои Рекседа) посылают аксоны к пресинаптическим афферентным терминалям, образуя аксо-аксональные синапсы. При возбуждении клеток студенистого вещества импульсацией от толстых сенсорных волокон через аксо-аксональные синапсы происходит деполяризация ноцицептивных терминалей с угнетением выделения трансмиттера в синаптическую щель, что и определяет механизм пресинаптического торможения. Активация тонких ноцицептивных волокон вызывает торможение нейронов студенистого вещества с последующим пресинаптическим облегчением (увеличение выделения трансмиттера и облегчение транссинаптической передачи). Кроме этого, теория “воротного контроля” постулировала наличие центральной модуляции данного феномена через изменения функционального состояния нейронов студенистого вещества, осуществляемые супраспинальными структурами (центральное серое околоводопроводное вещество, ядра шва, хвостатое и красное ядра, парагигантоклеточное ядро ретикулярной формации, паравентрикулярные и передние отделы гипоталамуса, некоторые ядра таламуса и коры больших полушарий) через волокна кортикоспинального тракта [8].

В 2001 году R. Melzack предложил нейроматриксную теорию боли, согласно которой болевое ощущение формируется паттерном нервных импульсов в нейрональных цепях ЦНС (преимущественно в лимбической системе). Нейроматрикс представляет собой обширную сеть нейронов, образующих функциональные петли между таламусом и корой, корой и лимбической системой. Синаптические связи в этой нейронной сети генетически детерминированы и, в некотором смысле, составляют материнскую “матрицу”, генерирующую, воспроизводящую и модулирующую сенсорную информацию. Нейронные петли дивергируют, т.е. расходятся в пространстве и формируют три основных компонента нейроматрикса – “нейромодули”: сенсорно-дискриминативный, аффективно-мотивационный и оценочно-познавательный. Обработка данных в нейромодулях завершается конвергенцией информации, взаимодействием между ними и формированием конечного результата – нейросигнатуры, представляющей собой непрерывный, исходящий из нейроматрикса поток генетически детерминированных и ситуационно измененных импульсов, направляющихся в следующий компонент системы – “сенсорный невральный центр”, в котором происходит оценка этого потока сигналов, его осознание, осмысление и накопление опыта [17].

Как следует из приведенных данных, эндогенные механизмы, регулирующие болевую импульсацию, гетерогенны, связаны с различными образованиями ЦНС и опосредуются различными нейрохимическими механизмами (рис. 1).

Купирование боли практически всегда представляет значительные трудности как для пострадавшего, так и для медицинского персонала, поскольку интенсивность болевого синдрома зависит от большого числа взаимосвязанных факторов. Лечение, таким образом, должно быть, во-первых, максимально индивидуализированным, во-вторых, комплексным, в-третьих, патогенетическим, в-четвертых, этапным и преемственным. Кроме того, терапию боли необходимо рассматривать в аспекте неотложной помощи и проведения профилактики.

К обезболивающим средствам относятся наркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты.

**Наркотические анальгетики** по взаимодействию с опиатными рецепторами разделяют на агонисты и частичные агонисты. Наркотические агонисты стимулируют эндогенную систему подавления болевого ощущения. Типичным представителем данной группы является морфин, анальгезирующее действие которого обусловлено активацией энкефалинергических нейронов на уровне желатинозной субстанции нисходящего

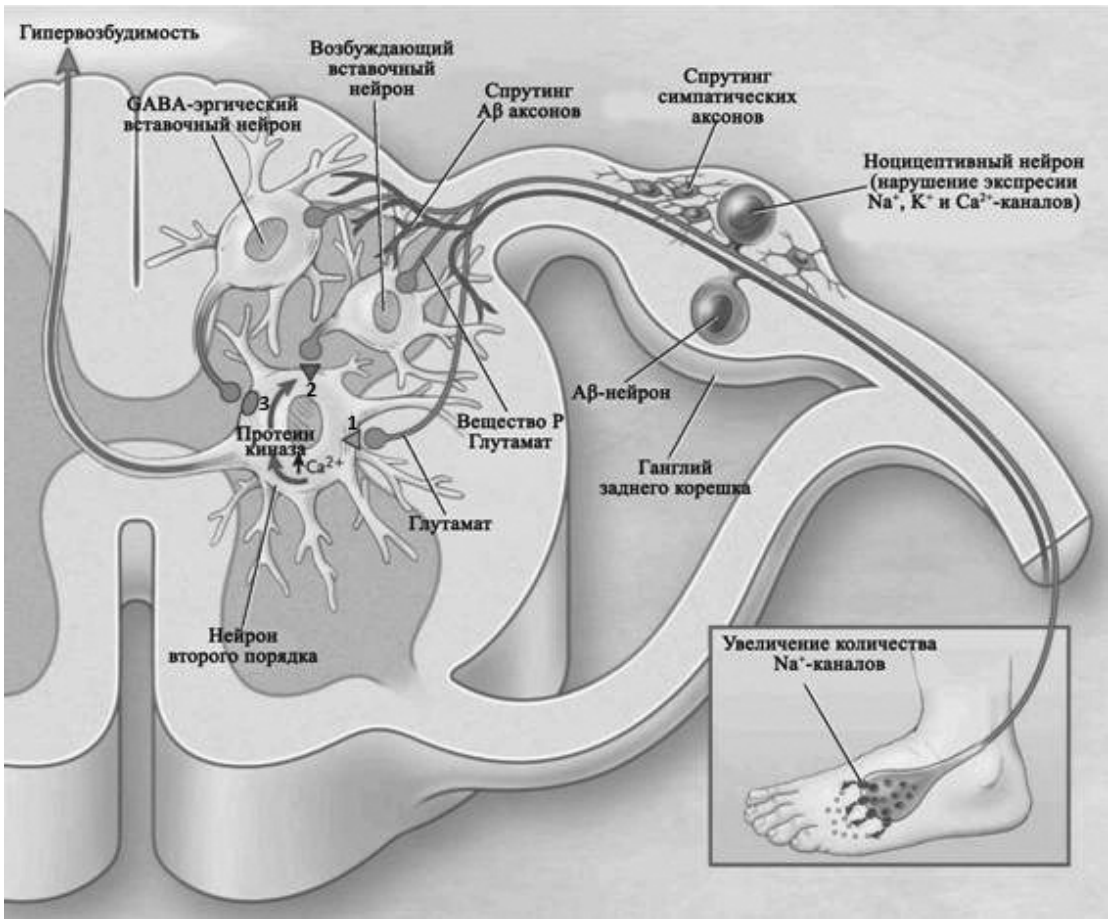



**Рис. 1. Некоторые механизмы формирования болевого синдрома при невропатической боли (диабетическая полиневропатия).** Ноцицептивные нейроны, расположенные в ганглиях заднего корешка и синаптически связанные со вставочными нейронами спинного мозга, активизируют последние посредством выброса субстанции P и глутамата. Спинномозговые нейроны второго порядка, в норме активизируемые глутаматом через AMPA-рецепторы (треугольник 1) в случае повреждения периферического нерва, стимулируются посредством NMDA-рецепторов (треугольник 2), что в итоге формирует их спонтанную активность (центральная сенситизация). Возбуждение нейронов второго порядка приводит к увеличению концентрации внутриклеточного кальция и активизации протеинкиназы, фосфорилирующей такие внутриклеточные протеины, как NMDA-рецепторы. Активизация нейронов второго порядка происходит также за счет ослабления тормозного влияния со стороны GABA-рецепторов (овал 3)

корешка тройничного нерва, задних рогов спинного мозга, в антиноцицептивной системе ствола головного мозга и гипоталамических образований. Кроме болеутоляющего действия, морфин обладает седативным и снотворным эффектом, вызывает эйфорию и дисфорию, угнетает дыхание и кашлевой рефлекс, повышает тонус гладкой мускулатуры бронхов, желудочно-кишечного тракта и мочевого пузыря. К наркотическим агонистам относятся также тримеперидин, фентанил и препараты группы метадона. Некоторые препараты из этой группы выпускаются в форме ТТС (трансдермальной терапевтической системы), что позволяет значительно увеличить продолжительность их действия.

Одни из главных осложнений при применении наркотических анальгетиков – развитие толерантности (снижение эффекта) и зависимости (привыкания), которые могут появиться уже в первые дни при повторном введении препаратов [18].

Частичные наркотические агонисты (средства со смешанными свойствами агонистов и антагонистов опиатных рецепторов) разделяют на морфиноподобные и налорфиноподобные. Морфиноподобные (пропирам, профадол, бупренорфин) при парентеральном введении действуют в 20-30 раз сильнее, а при приеме внутрь (сублингвально) – в 10 раз сильнее морфия, толерантность и привыкание к ним очень низкие, но эти препараты пока не получили широкого распространения. Болеутоляющее действие налорфиноподобных агонистов (пентазоцина, нальбуфина, буторфанола) продолжительнее, чем у агонистов, побочные действия выражены меньше, реже развивается толерантность и физическая зависимость [19].

Обезболивающий эффект наркотических средств усиливается при сочетании с ацетилсалициловой кислотой, антигистаминными средствами, антидепрессантами.

**Нестероидные противовоспалительные препараты** (НПВП) представляют собой обширную и разнообразную по химическому строению группу лекарственных препаратов, широко применяющихся в неврологической практике для купирования боли. В большинстве клинических рекомендаций НПВП указаны в качестве первой линии терапии БС легкой или умеренной выраженности. Считается, что противовоспалительный, антипиретический и обезболивающий эффекты НПВП, а также побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) ассоциированы, главным образом, с подавлением синтеза простагландинов вследствие угнетения активности фермента циклооксигеназы (ЦОГ). Побочные эффекты НПВП являются класс-специфическими, характерными для всех представителей этой группы лекарственных препаратов. Когда в 90-х гг. было установлено, что для клинической практики наиболее важными являются две изоформы циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), были созданы селективные ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы, сНПВП) в качестве более безопасной альтернативы традиционным на тот момент НПВП, позже названными неселективными (нНПВП). Это было важно, поскольку неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (индометацин, диклофенак, кеторолак и др.) обладают рядом серьезных побочных реакций со стороны ЖКТ. Для их обозначения в 1986 г. даже был предложен термин "НПВП-гастропатия", который позволил дифференцировать специфическое поражение слизистой оболочки желудка, возникающее при применении НПВП, от классического гастрита и язвенной болезни [20]. Исследование и в последующем широкая кампания по продвижению коксибов основывалась на предположении, что они обладают аналогичным, если не большим, обезболивающим и противовоспалительным действием, как и нНПВП (так как считалось, что эти эффекты опосредованы изоферментом ЦОГ-2), но характеризуются меньшим риском побочных явлений со стороны ЖКТ. Действительно клинические исследования (MELISSA, CLASS, VIGOR, TARGET, SUCCESS, MEDAL и др.) показали, что применение коксибов на 50% снижает риск осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ по сравнению с применением нНПВП [21]. Тем не менее, в 2004 г. один из наиболее востребованных ингибиторов ЦОГ-2 (рофекоксиб) был снят с производства в связи с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений. Было установлено, что все НПВП повышают агрегацию тромбоцитов, увеличивают задержку натрия и воды, что повышает АД и способствует развитию сердечной недостаточности, причем сНПВП оказывают такое действие в большей степени, чем нНПВП [22]. Впоследствии по инициативе Европейского агентства по лекарственным средствам (ЕМА) было проведено два комплексных анализа, по результатам которых в Европе появилось противопоказание для применения коксибов у пациентов с ишемической болезнью сердца, цереброваскулярной болезнью и болезнью периферических артерий. Также был внесен ряд предупреждений в инструкции по применению коксибов относительно токсического действия этих препаратов на сердечно-сосудистую систему, ЖКТ и кожу.

В настоящее время НПВП разделяют на четыре группы (причем деление на "преимущественные" и "специфические" ингибиторы ЦОГ-2 является достаточно условным):

- селективные ингибиторы ЦОГ-1 (низкие дозы аспирина);
- неселективные ингибиторы ЦОГ (большинство традиционных НПВП);
- преимущественно селективные ингибиторы ЦОГ-2 (мелоксикам, ацеклофенак);
- специфические (высокоселективные) ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы).

Важно отметить, что побочные эффекты характерны практически для всех представителей группы НПВП (с разной частотой) независимо от их селективности, лекарственной формы и способа введения. Так, в соответствии с Европейскими рекомендациями по лечению болевых синдромов, НПВП обладают сопоставимым обезболивающим действием независимо от принадлежности к той или иной группе, а выбор препарата определяется риском его побочного действия (у неселективных – это в основном поражение ЖКТ и печени, а у селективных – сердечно-сосудистые осложнения). При этом выбор конкретного НПВП из множества предлагаемых на фармацевтическом рынке представляет собой непростую задачу. Вследствие вышеуказанного "кризиса коксибов" клиницисты с большой настороженностью относятся к высокоселективным ингибиторам ЦОГ-2. Но и диклофенак, еще недавно абсолютный "эталон" противоболевой терапии, уже не соответствует высоким требованиям настоящего времени по безопасному использованию НПВП.

Результаты ряда зарубежных и отечественных исследований позволяют рассматривать в качестве препарата выбора ацеклофенак (Аэртал) [23,24]. Данный препарат используется в клинической практике с конца 80-х годов. На территории РФ с 2002 г. ацеклофенак представлен препаратом Аэртал® (компания "Гедеон Рихтер", Венгрия) и выпускается в следующих формах: 1) таблетки для приема внутрь по 100 мг; 2) порошок для приготовления суспензии для приема внутрь по 100 мг; 3) крем для наружного применения 1,5%, туба 60 г. Ацеклофенак представляет собой производное фенилацетиловой кислоты, т.е. близок по строению к диклофенаку. Однако в его формулу включена 2,6-дихлорфениламиногруппа, и это, казалось бы, небольшое отличие существенно меняет фармакологические свойства препарата. Ацеклофенак обладает умеренной селективностью в отношении ЦОГ-2, занимая удачную позицию между нНПВП и сНПВП (коксибами) и являясь "золотой серединой" в группе данных лекарственных средств, что обусловливает целесообразность его использования при большинстве БС различного генеза

[25]. Все же ацеклофенак оказывает более выраженное действие на ЦОГ-2, что позволяет отнести данный препарат к преимущественно селективным ингибиторам ЦОГ-2, поскольку соотношение ингибирующих концентраций ЦОГ-2/ЦОГ-1 для ацеклофенака составляет 0,26 мкмоль, а для целекоксиба (эталонного селективного ингибитора ЦОГ-2) – 0,7 мкмоль [26]. Клинические и эпидемиологические исследования показывают, что ацеклофенак обладает хорошей переносимостью в отношении как ЖКТ, так и сердечно-сосудистой системы [23]. Важным достоинством ацеклофенака является высокая биодоступность, близкая к 100%. Пиковая концентрация в плазме крови достигается через 75-180 мин после приема внутрь, при этом прием пищи замедляет всасывание препарата, но не влияет на его степень. Важной для клинической практики особенностью ацеклофенака является способность проникать в синовиальную жидкость, где его концентрация достигает 60% от содержания в плазме крови.

Кроме основного фармакологического эффекта (блокады ЦОГ-2/ЦОГ-1) Аэртал (ацеклофенак) оказывает влияние на синтез важнейших цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ)-1 и фактор некроза опухоли α [27]. Особенностью механизма действия ацеклофенака является его способность подавлять процесс ИЛ-1-ассоциированной активации металлопротеиназ, что является одной из причин положительного воздействия на синтез протеогликанов суставного хряща [27]. В ряде исследований [28,29] было отмечено, что ацеклофенак не только не разрушал хрящ (что свойственно для ибупрофена, индометацина, диклофенака), но и способствовал его активному восстановлению, подавляя катаболизм хрящевой ткани.

Интересными представляются результаты проекта SOS (Safety Of nonSteroidal anti-inflammatory drugs) по изучению безопасности НПВП, в рамках которого были проведены систематический обзор и мета-анализ обсервационных исследований для оценки возможных осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ, связанных с применением конкретных НПВП [30]. Данные мета-анализа продемонстрировали значительную вариабельность риска желудочно-кишечных осложнений среди различных представителей данного класса препаратов. В конечном итоге суммарный относительный риск (ОР) желудочно-кишечных осложнений варьировался от 1,43 (0,65-3,15) до 18,45 (10,99-30,97). Наименьший ОР (<2) был зафиксирован при применении ацеклофенака (Аэртала) (1,43), целекоксиба (1,45) и ибупрофена (1,84).

Другим доказательством относительно низкого риска желудочно-кишечных осложнений при использовании ацеклофенака стали популяционные исследования (по типу “случай–контроль”) [31,32]. В обеих работах Аэртал (ацеклофенак) характеризовался наименьшим риском желудочно-кишечного кровотечения по сравнению со всеми нНПВП, а также мелоксикамом и нимесулидом. ОР данного осложнения составил при использовании ацеклофенака 2,6 (1,5-4,6), диклофенака – 3,1 (2,3-4,2), ибупрофена – 4,1 (3,1-5,3), напроксена – 7,3 (4,7-11,4), кетопрофена – 8,6 (2,5-29,2), индометацина – 9,0 (3,9-20,7), пироксикама – 12,6 (7,8-20,3).

Риск гепатотоксичности ацеклофенака оценивался во многих клинических исследованиях и за исключением единичных случаев легкого и обратимого повышения аминотрансфераз серьезных побочных эффектов выявлено не было. Так, в исследовании L.J. Marsicano по изучению влияния Аэртала (ацеклофенака) на функцию печени лишь в единичных случаях было отмечено минимальное повышение активности аминотрансфераз (не более 50 ЕД) [33].

Достоверные данные о профиле сердечно-сосудистой безопасности на фоне применения ацеклофенака были получены в исследовании, проведенном A. Helin-Salmivaara и соавт. (2006 г.). Авторы на основании 33309 случаев инфаркта миокарда оценивали риск развития данного осложнения при применении разных НПВП. Контрольную группу составили 138949 жителей Финляндии, не имевших каких-либо сердечно-сосудистых осложнений. Лечение ацеклофенаком (Аэрталом) ассоциировалось с более низким риском развития инфаркта миокарда – отношение шансов (ОШ) 1,23 (0,97–1,62) по сравнению с индометацином – 1,56 (1,21–2,03), ибупрофеном – 1,41 (1,28–1,55), диклофенаком – 1,35 (1,18–1,54) и нимесулидом – 1,69 (1,43–1,99) [34].

**Антидепрессанты** оказывают анальгетическое действие по трем основным механизмам:

1. Купирование тревоги и страха, уменьшение психовегетативных компонентов болевого синдрома;

2. Потенцирование действия анальгетиков или эндогенных опиатных пептидов;

3. Пролонгация синаптической активности норадреналина и серотонина.

Для лечения болевых синдромов в неврологии применяются 3 препарата: трициклический антидепрессант амитриптилин и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина дулоксетин и венлафаксин [35]. К концу первой недели применения данных лекарственных средств развивается анальгетический эффект, на 2-3-й неделе наступает психотропное действие – улучшается настроение, повышается трудоспособность, исчезает тревожное ожидание боли. Терапия проводится в течение несколько месяцев с постепенной отменой препаратов.

**Местные анестетики** (прокаин, лидокаин и пр.) используются, главным образом, в составе локальной инъекционной терапии (блокад). Исключением является трансдермальная терапевтическая система с лидокаином в виде пластыря, одобренная для применения у пациентов с постгерпетическим ганглионевритом. Основным механизмом действия местных анестетиков является инактивация $Na^+$-каналов, в результате чего потенциал действия нервного волокна не генерируется и возникает нервный блок. Действие местных анестетиков распространяется на все нервные волокна, хотя, как правило, мелкие веточки оказываются более чувстви-

тельными, чем крупные. Благодаря этому происходит последовательное выключение различных видов чувствительности тканей: в первую очередь, болевой чувствительности, затем – температурной, в последнюю очередь – тактильной. При использовании местных анестетиков в высоких дозах блокируются и двигательные нервные волокна. Наряду с местноанестезирующим действием препараты этой группы могут давать целый ряд резорбтивных эффектов (например, кардиодепрессивный). В высоких дозах местные анестетики могут вызывать диплопию и другие нарушения зрения, в токсических дозах – судороги и кому. Результатом их тормозного вдействия на уровне продолговатого мозга является угнетение дыхания и сердечной деятельности.

Антиконвульсанты в зависимости от механизма действия могут быть разделены на три класса:

- блокаторы потенциалзависимых натриевых каналов (вальпроат натрия, карбамазепин, ламотриджин).
- препараты, усиливающие ГАМК-ергическую нейромедиацию (бензодиазепины, барбитураты, вальпроат натрия, габапентин, прегабалин, оксибутират натрия).
- препараты, блокирующие выделение возбуждающих аминокислот (ламотриджин).

Анальгетический эффект **антиконвульсантов**, осуществляющих преимущественно блокаду потенциалзависимых натриевых каналов (карбамазепин), достигается торможением эктопических разрядов, возникающих в поврежденном нерве, и снижением возбудимости центральных нейронов. Из антиконвульсантов, усиливающих ГАМК-ергическое торможение, при лечении неврогенных болевых синдромов используют габапентин (Тебантин) и прегабалин (Прегабалин-Рихтер). В основе механизма действия габапентина лежит взаимодействие с α2δ-субъединицами потенциалзависимых $Ca^{2+}$-каналов и торможение входа ионов $Ca^{2+}$ в нейроны, увеличение синтеза ГАМК, стимуляция активности глутаматдекарбоксилазы, снижение количества глутамата – возбуждающего нейромедиатора, и модулирование активности NMDA-рецепторов [11].

Прегабалин, как и габапентин, имеет высокую аффинность к α2δ-субъединицам потенциалзависимых $Ca^{2+}$-каналов в центральной нервной системе, связывание с которыми приводит к уменьшению высвобождения ряда нейротрансмиттеров боли (включая глутамат, норадреналин и субстанцию Р) в нейронах-мишенях. В ряде исследованиях прегабалин по эффективности был идентичен габапентину, но в значительно более низких дозах [13], что снижает риск развития побочных реакций. Вероятным объяснением данного феномена является тот факт, что прегабалин обладает более высокой биодоступностью (90% против 33-66% у габапентина) и более быстрой абсорбцией (пик концентрации наступает через 1 ч). Кроме того, в отличие от габапентина, прегабалин имеет линейную зависимость концентрации в плазме при увеличении дозы [34], что несвойственно габапентину. В исследовании D. Wesche и соавт. указывается, что прегабалин в 2,5 раза более эффективен в лечении нейропатической боли по сравнению с габапентином [36].

**Миорелаксанты** находят свое применение для лечения болевого синдрома, связанного с патологическим повышением мышечного тонуса. Их разделяют на периферические и центральные. Наиболее ярким представителем лекарственных средств первой группы является ботулинический токсин типа А (БТА). Помимо прямого действия на процесс передачи нервно-мышечного импульса за счет воздействия на протеины транспортной цепи ацетилхолина (миорелаксирующий эффект), БТА также может блокировать высвобождение и других нейротрансмиттеров, в том числе участвующих в передаче болевых стимулов (например, *CGRP – calcitonin gene-related peptide*). Этим объясняется способность БТА уменьшать выраженность болевого синдрома при дистониях, постинсультной спастичности, хронической мигрени (доказано для онаботулина).

Среди препаратов, обладающих центральной миорелаксирующей активностью (толперизон, баклофен, тизанидин) особое место занимает толперизона гидрохлорид (Мидокалм) – миорелаксант, механизм действия которого связывают с блокадой натриевых каналов. Последний, ингибируя мышечное напряжение, дает непрямой анальгезирующий эффект без сопутствующей седации. Обладая мембраностабилизирующим свойством и имея химическое родство с лидокаином, препарат оказывает также прямое антиболевое действие. Кроме того, толперизона гидрохлорид способен блокировать α-адренорецепторы, локализованные в сосудах, что объясняет его отчетливое вазодилатирующее свойство. Миорелаксирующее действие толперизона гидрохлорида доказано в многочисленных научных работах. В 10-летнем исследовании, включавшем 519 пациентов с центральной спастичностью, назначение толперизона гидрохлорида приводило к значительному улучшению двигательных функций и ослаблению мышечной спастичности (по шкале Эшворта) [36]. В ряде исследований [37,38] была показана эффективность Мидокалма в комплексной терапии заболеваний опорно-двигательного аппарата, проявляющихся БС. Показатели болезненности и двигательной способности в группе пациентов, получавших наряду со стандартной терапией толперизона гидрохлорид, достоверно улучшились по сравнению с таковыми у пациентов, не получавших миорелаксант. Авторами был сделан вывод о том, что использование толперизона гидрохлорида позволяет снизить дозу противовоспалительных препаратов, не уменьшая их терапевтическую эффективность.

**Капсаицин** – высокоселективный агонист ванилоидного рецептора с транзиторным рецепторным потенциалом 1 типа (TRPV1). Первоначальный эффект капсаицина заключается в активации кожных болевых рецепторов, экспрессирующих TRPV1, что приводит к развитию жжения и покраснения вследствие высвобождения вазоактивных нейропептидов. В последующем кожные болевые рецепторы становятся менее чувстви-

тельными к болевым стимулам. Предполагается, что чувствительность кожных нервов, не экспрессирующих TRPV1, включая волокна, ответственные за механические и вибрационные стимулы, остается интактной. Обусловленное капсаицином изменение кожных болевых рецепторов является обратимым: восстановление нормальной функции (реакция на раздражающие стимулы) происходит в течение нескольких недель. Наибольшую аналгетическую эффективность продемонстрировал капсаицин в виде пластыря, который может быть использован для лечения нейропатической боли периферического генеза (постгерпетический ганглионеврит, болевой синдром на фоне сахарного диабета и пр.). Отрицательной стороной использования данного препарата являются технические сложности в правильном применении пластыря, частые местные побочные эффекты и высокая стоимость.

Существуют отдельные болевые синдромы, нуждающиеся в **специфической терапии**. Например, в лечении синдрома карпального канала используется локальная инъекционная терапия с депо-формами глюкокортикоидов (триамцинолоном, бетаметазоном и метилпреднизолоном).

Существенную роль в лечении БС играют **физиотерапевтические методы**. Различные модальности воздействия и приемы использования физических и бальнеологических лечебных факторов позволяют селективно активизировать периферические и/или центральные нисходящие звенья антиноцицептивной системы, что в конечном итоге позволяет уменьшить восходящую болевую импульсацию так, что нарушается пропорциональность болевых ощущений и ноцицептивного входного потока.

Одним их эффективных средств лечения болевых синдромов (например, боль у пациентов с деформирующим артрозом тазобедренного сустава при невозможности проведения эндопротезирования) является **рентгенотерапия**. Она проводится по трем методикам: прямым воздействием на пораженную зону, непрямым воздействием (облучением соответствующих сегментов спинного мозга и пограничного симпатического ствола) и комбинированным методом [14].

Другим качественно новым перспективным подходом к решению проблемы хронических болевых синдромов в настоящее время является применение методов **функциональной нейрохирургии** – малоинвазивных оперативных вмешательств, связанных с электрической или медиаторной стимуляцией различных отделов нервной системы. Методы нейромодуляции делятся на: нейростимуляцию – стимуляцию нервных структур от нервов и сплетений до коры головного мозга; метод дозированного автоматического подоболочечного введения анальгетиков и анестетиков. Суть нейростимуляции заключается в использовании электродов на любом уровне выше источника боли. Электрический импульс, возникающий при включении системы для стимуляции, блокирует путь для прохождения болевого раздражения. Используя хроническую электростимуляцию, возможно получать желаемые клинические эффекты, не разрушая ткани.

Дозированное автоматическое подоболочечное введение анальгетиков и анестетиков позволяет проводить длительное обезболивание при минимуме побочных эффектов. Так, интраспинальное введение морфина позволяет значительно снизить его дозу, что дает возможность избежать наркотической зависимости и нивелировать побочные эффекты, связанные с длительным применением.

## Заключение

Таким образом, несмотря на значительные успехи в раскрытии механизмов боли и в разработке новых лекарственных препаратов для лечения болевых синдромов, боль остается актуальной проблемой современной неврологии в связи с недостаточной эффективностью лечения пострадавших и нуждается в дальнейших клинических и экспериментальных исследованиях. Многие аспекты развития болевых синдромом остаются спорными (особенно по вопросам классификации и дифференциальной диагностики). Так, не определена значимость различных нейротрансмиттерных систем в цепи восстановительных и компенсаторных реакций организма. Кроме этого, по данным клинических исследований очевидна несостоятельность антиноцицептивной системы в поддержании структурно-функционального постоянства организма при хронических болевых синдромах. В связи с этим представляется актуальным поиск путей регуляции и стимуляции нейропластичности, а также стандартизации терапевтических схем.


1. Bonica JJ. International Association for the Study of Pain: pain definition. The need of a taxonomy. Pain 1979;6:247-8.
2. Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Сыроежкин Ф.А. Современная концепция нейропластичности (теоретические аспекты и практическая значимость). Журнал неврологии и психихиатрии 2013;10:102-8.
3. Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, et al. Development and validation of the neuropathic pain symptom inventory. Pain 2004;108:248-57.
4. Jensen TS, Gottrup H, Sindrup SH, et al. The clinical picture of neuropathic pain. Eur J Pharmacol 2001;429:1-11.
5. Grelik C, Bennett GJ, Ribeiro-da-Silva A. Autonomic fibre sprouting and changes in nociceptive sensory innervation in the rat lower lip skin following chronic constriction injury. Eur J Neurosci 2005;21:2475-87.
6. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. Science 1965;150 (3699):971-9.
7. Одинак М.М., Живолупов С.А., Самарцев И.Н. Патогенетическое лечение болевых синдромов в неврологической практике: трудности и перспективы. Справочник поликлинического врача 2006;7:52–8.
8. Lopez BC, Hamlyn PJ, Zakrzewska JM. Systematic review of ablative neurosurgical techniques for the treatment of trigeminal neuralgia. Neurosurgery 2004; 54:973-82.
9. Кукушкин М.Л. Патофизиологические механизмы болевых синдромов. Боль 2003;1:5–12.
10. Gallagher RM. Neuropathic pain: the global challenge. Pain Med 2004;5(Suppl 1):1-2.
11. Coplan PM, Schmader K, Nikas A, et al. Development of a measure of the burden of pain due to herpes zoster and postherpetic neuralgia for prevention trials: adaptation of the brief pain inventory. J Pain 2004;5:344-56.
12. Lossignol D. Neuropathic pain treatment. Rev Med Brux 2017;38(4):241-6.
13. Fehrenbacher JC, Taylor CP, Vasko MR. Pregabalin and gabapentin reduce release of substance P and CGRP from rat spinal tissues only after inflammation or activation of protein kinase C. Pain 2003;105(1-2):133-41.
14. Живолупов С.А., Самарцев И.Н. Особенности болевого синдрома при травматических невропатия. Материалы VIII Всероссийской научно-практической конф. “Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения больных в многопрофильном лечебном учреждении”. Вестник Российской Военно-медицинской академии 2007;17(1):380.
15. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, et al. Advances in neuropathic pain. Arch Neurol 2003;60:1524-34.
16. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. Science 1965;150(3699): 971-9.

17. Melzack R. From the gate to the neuromatrix. Pain 1999;6:121-6.
18. Foley KM. Opioids and chronic neuropathic pain. N Engl J Med 2003;348:1279-81.
19. Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. N Engl J Med 2005;352:1324-34.
20. Gargallo CJ, Sostres C, Lanas A. Prevention and treatment of NSAID gastropathy. Curr Treat Options Gastroenterol 2014;12(4):398-413.
21. Wallace JL. NSAID gastropathy and enteropathy: distinct pathogenesis likely necessitates distinct prevention strategies. Br J Pharmacol 2012;165(1):67-74.
22. Grosser T, Theken KN, Fitzgerald GA. Cyclooxygenase inhibition: pain, inflammation, and the cardiovascular system. Clin Pharmacol Ther 2017;102(4):611-22.
23. Насонова В.А. Ацеклофенак (аэртал) в ревматологической практике. Терапевтический архив 2005;5:87–90.
24. Legrand E. Aceclofenac in the management of inflammatory pain. Exp Opion Pharmacother 2004;5(6):1347-57.
25. Saraf S. Aceclofenac: a potent nonsteroidal anti-inflammatory drug in latest reviews. Latest Rev 2006;4(3):119-24.
25. Lossignol D. Neuropathic pain treatment. Rev Med Brux 2017;38(4):241-6.
26. Reginster J, Paul I, Henrotin Y. What is the role of aceclofenac in the therapeutic arsenal against chronic osteoarthritis pathologies? Rev Med Liege 2001;56(7): 484-8.
27. Blot L, Marcelis A, Devogelaer J, Manicourt D. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. Br J Pharmacol 2000;131(7):1413-21.
28. Dingle J. The effects of NSAID on the matrix of human articular cartilages. Z Rheum 1999;58(3):125-9.
29. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). Drug Saf 2012;35(12):1127–46.
30. Lanas A, Garsia-Rodriguez L, Arroyo M, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective COX-2 inhibitors, traditional non-steroidal non-aspirin NSAID, aspirin, and combinations. Gut 2006;55(12):1731-8.
31. Laporte J, Ibanez L, Vidal X, et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. Drug Saf 2004;27:411-20.
32. Marsicano LJ, Ocampo ME. Hepatic tolerance of aceclofenac. GEN 1994; 48(4):250-5.
33. Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Veslainen R, et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a national case-control study from Finland. Eur Heart J 2006;27:1657-63.
34. Wesche D, et al. A pharmacokinetic comparison of pregabalin and gabapentin. J Pain 2005;6(3):29.
35. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, et al. Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal. Pain 2005;118:289-305.
36. Feher M, Juvancz P, Szontagh M. Use of Mydocalm in the rehabilitation of hemiparetic patients. Blan Rehab Gyogyfurdougy 1985;6:201.
37. Galos G. Several years observations with Mydocalm muscle relaxant in locomotor disease patients. Ther Hung (Hung Med J) 1992;40(2):69-71.
38. Porkolab E. Dose reduction possibilities of non-steroidal antiphlogistics in locomotor patients by Mydocalm. Magyar Belorv (Arch Suppl) 1992;45(3):138-41.

## Pain syndromes in neurological clinical practice: pathophysiology and principles of pharmacotherapy

**S.A. Zhivolupov, I.N. Samartsev, N.A. Rashidov**

Pain is a complex multisystem reaction of organism that should be distinguished from the nociception — physiological mechanism involved in detecting tissue damage. This article reviews the recent advances in our understanding of pain sensation, including the primary analysis of nociceptive stimuli in spinal cord, ascending pathways, and the cortical role in pain. The most common pain relief medications are discussed. The emphasis is on advances and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs, including aceclofenac.

**Key words.** *Nociceptive pain, neuropathic pain, pain traffic, non-steroidal anti-inflammatory drugs, aceclofenac.*

**Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (5), 10-18.**

# Бронхоэктазы, не обусловленные муковисцидозом: эпидемиология, диагностика и лечение

**А.А. Зайцев[1], С.В. Моисеев[2]**

[1]ФГКУ "Главный военный клинический госпиталь им. академика Н.Н. Бурденко",
[2]Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва

Бронхоэктазы относительно нередко встречаются у детей и взрослых и проявляются продуктивным кашлем с отделением гнойной мокроты, который может сопровождаться кровохарканьем. Ведущей причиной бронхоэктазов, не связанных с муковисцидозом, считают инфекции нижних дыхательных путей, в том числе туберкулез, однако всем больным следует проводить тщательное обследование для исключения более редких причин бронхоэктазов. Основной метод диагностики – компьютерная томография высокого разрешения. Лечение бронхоэктазов в значительной степени остается эмпирическим. Важное значение имеет применение физических методов лечения, позволяющих улучшить отхождение мокроты. С этой же целью может быть использован 7% гипертонический раствор хлорида натрия в сочетании с гиалуроновой кислотой. Для лечения инфекционных обострений необходимо применять антибиотики, которые при частых рецидивирующих бронхолегочных инфекциях обычно назначают на длительный срок, в том числе ингаляционно.

**Ключевые слова.** *Бронхоэктазы, компьютерная томография высокого разрешения, лечение.*

**Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (5), 19-24.**

Бронхоэктазы встречаются у детей и взрослых, характеризуются стойким расширением бронхов, проявляются рецидивирующими бронхо-легочными инфекциями и могут привести к развитию дыхательной недостаточности и легочного сердца [1-3]. Бронхоэктазы традиционно подразделяют на локальные, в основе которых, как правило, лежит обструкция долевого или сегментарного бронха, и диффузные [3]. Судить об истинной распространенности бронхоэктазов, не связанных с муковисцидозом, в популяции сложно. В США она варьировалась от 4,2 на 100 000 населения в возрасте 18-34 года до 271,8 на 100 000 населения в возрасте ⩾75 лет, а расчетное число пациентов с бронхоэктазами составило более 110 000 человек [4,5]. Однако популяционные данные о заболеваемости бронхоэктазами могут быть заниженными. Например, с помощью компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) бронхоэктазы выявляли у 15-30% больных, наблюдавшихся с диагнозом хронического бронхита или хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [5,6]. Благодаря применению антибиотиков прогноз у пациентов с бронхоэктазами улучшился [7], тем не менее, это заболевание по-прежнему ассоциируется со значительным ухудшением качества жизни и снижением ее ожидаемой продолжительности, особенно при колонизации дыхательных путей *Pseudomonas aeruginosa*.

Адрес: Москва, 119435, Россолимо 11/5

## Причины бронхоэктазов

Важную роль в развитии бронхоэктазов, не связанных с муковисцидозом, как у детей, так и взрослых играют пневмонии и другие инфекции нижних отделов дыхательных путей (до 30-40% пациентов), в том числе туберкулез. В связи с этим необходимо обращать внимание на связь симптомов со стороны дыхательных путей с перенесенной бронхолегочной инфекцией, хотя следует учитывать, что хронические симптомы могут появиться не сразу (иногда спустя годы после пневмонии) [8]. У детей и в меньшей степени у взрослых важное значение имеют первичные и вторичные нарушения иммунной функции, ассоциирующиеся с пониженной выработкой антител, такие как вариабельный иммунодефицит, Х-связанная агаммаглобулинемия и дефицит IgA [1]. Предполагать иммунодефицит следует у пациентов с тяжелыми, персистирующими или рецидивирующими инфекциями, особенно имеющими различную локализацию или вызванными оппортунистическими патогенами. Своевременная диагностика дефицита антител имеет важное значение, так как заместительная терапия иммуноглобулином может привести к значительному улучшению функции легких [9].

Другие этиологические факторы бронхоэктазов встречаются значительно реже, хотя их идентификация может оказать существенное влияние на тактику ведения пациентов [1]. К редким причинам бронхоэктазов относят врожденные пороки дыхательных путей, такие как синдром Вильямса-Кемпбелла, трахеобронхомегалия, синдром Марфана и др., и врожденные нарушения цилиарной функции, которые следует исключать у всех пациентов с бронхоэктазами, в том числе взрослых.

У детей причиной обструкции дыхательных путей, вызывающей формирование бронхоэктазов, нередко служит аспирация инородных тел [10], которая иногда наблюдается и у взрослых, например, при травме, неврологических заболеваниях, потере сознания, стоматологических вмешательствах [11]. Возможной причиной бронхоэктазов считают аспирацию желудочного содер-

жимого [12].

Центральные бронхоэктазы – это характерный признак аллергического бронхолегочного аспергиллеза, который проявляется также бронхиальной астмой, эозинофилией (в том числе гиперэозинофилией) и повышением уровня общего IgE и IgE- и IgG-опосредованного ответа на *Aspergillus fumigatus*. С помощью КТВР бронхоэктазы могут быть выявлены и у пациентов с бронхиальной астмой, особенно при наличии необратимой обструкции дыхательных путей и тяжелом течении заболевания [13]. Соответственно, бронхиальную астму можно считать причиной бронхоэктазов, если отсутствуют другие этиологические факторы [1]. В некоторых исследованиях бронхоэктазы выявляли у значительной части пациентов, наблюдавшихся с диагнозом ХОБЛ [5,6,14], тем не менее, этиологическая роль этого заболевания в развитии бронхоэктазов нуждается в подтверждении [1].

Бронхоэктазы встречаются также при системных аутоиммунных заболеваниях [15]. Например, по данным КТВР частота бронхоэктазов достигала 4-8% у пациентов с ревматоидным артритом [16,17]. Она была еще выше при наличии клинических симптомов со стороны дыхательных путей [18,19]. Известна также ассоциация бронхоэктазов с язвенным колитом [20]. У значительной части больных (до 30-40%) причина бронхоэктазов остается неизвестной.

По данным систематизированного обзора 12 исследований, установить причину бронхоэктазов, не связанных с муковисцидозом, удалось у 63% из 989 детей [21]. Основными этиологическими факторами были инфекции (17%), первичный иммунодефицит (16%), аспирация инородного тела (10%), цилиарная дискинезия (9%), врожденные аномалии бронхов (3%) и вторичный иммунодефицит (3%). В то же время у 277 взрослых пациентов, обследованных в Греции, самыми частыми причинами бронхоэктазов были инфекции (25,2%) и туберкулез (22,3%) [22]. У трети больных этиология бронхоэктазов не была установлена. По данным S. Lonni и соавт., проанализировавших в целом 1258 взрослых пациентов, включенных в европейские когорты, бронхоэктазы чаще всего ассоциировались с инфекциями (20%), ХОБЛ (15%), заболеваниями соединительной ткани (10%), иммунодефицитом (5,8%) и бронхиальной астмой (6%) [23].

## Клиническая картина

Основным симптомом бронхоэктазов является хронический продуктивный кашель, который развивается более чем у 90% пациентов и может сопровождаться кровохарканьем и редко легочным кровотечением. Мокрота часто имеет гнойный характер и выделяется в большом количестве (до 300-500 мл). При аускультации могут определяться персистирующие влажные хрипы в легких. У большинства пациентов с длительно сохраняющимися бронхоэктазами отмечается одышка. Прогрессирующее ухудшение состояния больных может быть связано с инфекционными обострениями, характеризующимися нарастанием имеющихся симптомов (например, объема мокроты, одышки, кашля, недомогания/слабости, появлением гнойной мокроты) или появлением новых симптомов (лихорадки, плеврита, кровохарканья).

По мнению экспертов Британского торакального общества [1], у взрослых бронхоэктазы следует исключать в следующих случаях:

- Персистирующий продуктивный кашель, особенно при наличии любого из следующих факторов: появление кашля в молодом возрасте, сохранение симптомов в течение многих лет, отсутствие курения, ежедневное выделение большого количества гнойной мокроты, кровохарканье, колонизация мокроты *Pseudomonas aeruginosa*.
- Необъяснимые кровохарканье или непродуктивный кашель.

У пациентов с предполагаемым диагнозом ХОБЛ заподозрить наличие бронхоэктазов, в том числе как причины симптомов, позволяют замедленное купирование инфекций нижних дыхательных путей, частые обострения и отсутствие курения в анамнезе.

У детей предполагать бронхоэктазы необходимо в следующих случаях:

- Хронический продуктивный кашель, особенно сохраняющийся после респираторных вирусных инфекций или сочетающийся с обнаружением бактерий при посеве мокроты.
- Бронхиальная астма, не отвечающая на лечение.
- Наличие в мокроте *Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa*, нетуберкулезных микобактерий или *Burkholderia cepacia* в сочетании с хроническими симптомами со стороны дыхательных путей.
- Тяжелая пневмония, особенно при неполном разрешении клинических симптомов или рентгенологических изменений.
- Коклюшеподобное заболевание, сохраняющееся более 6 мес.
- Повторные пневмонии.
- Локальная хроническая обструкция дыхательных путей.
- Необъяснимое кровохарканье.
- Симптомы со стороны дыхательных путей в сочетании с любыми клиническими признаками муковисцидоза, иммунодефицита или первичного нарушения цилиарной функции.

## Диагноз

Стандартная рентгенография органов грудной клетки недостаточно информативна в ранней диагностике бронхоэктазов, поэтому отсутствие изменений на рентгенограммах не исключает этот диагноз. Более надежным методом диагностики считают КТВР (рис. 2). К характерным признакам бронхоэктазов, которые могут быть выявлены с помощью этого метода, относят дилатацию бронха, диаметр просвета которого превышает таковой прилегающей легочной артерии. Типично

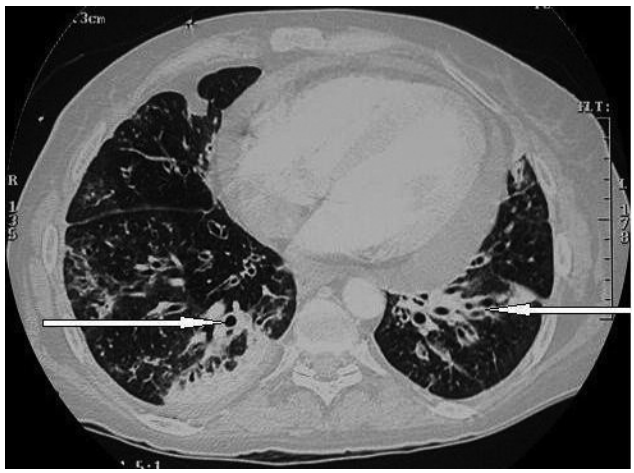


**Рис. 1. КТВР: утолщение стенки и дилатация бронхов преимущественно в нижних долях легких**

также отсутствие постепенного сужения бронха в дистальном направлении, благодаря чему он приобретает цилиндрическую форму. Утолщение стенки бронха – это частый, но не постоянный признак бронхоэктазов, интерпретировать который бывает сложно [24], так как небольшое утолщение стенки может наблюдаться у здоровых людей, пациентов с бронхиальной астмой, курильщиков [25]. В качестве критерия патологического утолщения стенки бронха предложено считать уменьшение его внутреннего диаметра <80% от наружного диаметра [26], однако этот критерий неинформативен при наличии выраженной дилатации бронха. Результаты КТВР позволяют заподозрить некоторые причины бронхоэктазов, например, для аллергического бронхолегочного аспергиллеза характерно наличие центральных бронхоэктазов в верхних долях легких. Тем не менее, КТВР чаще всего не дает возможность дифференцировать идиопатические бронхоэктазы и бронхоэктазы известной этиологии.

Благодаря широкому применению КТВР бронхоскопия сегодня не играет особой роли в диагностике бронхоэктазов. У детей этот метод может быть использован для выявления и удаления из бронхов инородных тел, а у взрослых – для идентификации микробных патогенов в нижних дыхательных путях, например, при отрицательных результатах повторного посева мокроты и недостаточной эффективности антибиотикотерапии. Результаты цитологического исследования бронхиальных секретов, полученных с помощью бронхоскопии, могут указывать на аспирацию желудочного содержимого (наличие макрофагов, содержащих включения жира) [27].

У всех пациентов с бронхоэктазами следует проводить посев мокроты с целью определения возможных патогенов и их чувствительности к антибиотикам. Как у детей, так и взрослых в мокроте чаще всего выявляют *Haemophilus influenzae*, реже – другие возбудители, такие как *S. pneumoniae, S. aureus* и *M. catarrhalis* [1]. Частота выделения *P. aeruginosa* у взрослых выше, чем у детей, и достигает 5-31%. Персистирование *S. aureus* в мокроте (и/или *P. aeruginosa* у детей) характерно для аллергического бронхолегочного аспергиллеза или муковисцидоза [1]. X. Miao и соавт. провели систематизированный обзор исследований, в которых изучалась частота выделениях различных патогенов из мокроты и бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) у пациентов с бронхоэктазами, не связанными с муковисцидозом [28]. В целом результаты посева мокроты были положительными в 74% случаев, БАЛЖ – в 48%. Как в мокроте, так и БАЛЖ чаще всего обнаружили *H. influenzae* (29% и 37%, соответственно). *P. aeruginosa* (28% и 8%), *S. pneumoniae* (11% и 14%), *S. aureus* (12% и 5%), *M. catarrhails* (8% и 10%).

У всех пациентов с бронхоэктазами следует регулярно (по крайней мере ежегодно) определять показатели функции легких, в том числе объем форсированного выдоха за 1 с ($ОФВ_1$), форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ) и пиковую объемную скорость выдоха, а также оценивать обратимость бронхиальной обструкции, особенно в более молодом возрасте. Улучшение показателей функции легких может быть объективным критерием эффективности антибиотикотерапии.

В 2014 году европейские эксперты предложили индекс тяжести бронхоэктазов (Bronchiectasis Severity Index – BSI), который позволяет выделить больных с наиболее высоким риском осложнений на основании возраста пациента, показателей вентиляционной способности легких, количества обострений, колонизации *P. aeruginosa* и др. [29].

## Лечение

Цели лечения пациентов с бронхоэктазами включают в себя следующие [1]:

- идентификация и воздействие на причину с целью профилактики прогрессирования бронхоэктазов;
- улучшение или сохранение функции легких;
- снижение частоты обострений;
- улучшение качества жизни путем уменьшения постоянных симптомов и профилактики обострений.

Ключевую роль в лечении больных с бронхоэктазами играет улучшение эвакуации мокроты с помощью физических методов (мануальные техники, постуральный дренаж и др.) и медикаментозных средств, в частности 7% гипертонического раствора (ГР) натрия хлорида, который вызывает улучшение реологических свойств и эвакуации бронхиального секрета за счет нескольких механизмов, в том числе регидратации слизи вследствие усиления осмоса воды под действием ионов, содержащихся в растворе [30]. Кроме того, ГР ослабляет связи между отрицательно заряженными гликозаминогликанами и ингибирует $ENaC^-$ [31]. Эти эффекты также способствуют снижению вязкости бронхиального секрета. Эффективность ГР установлена в нескольких плацебо-контролируемых исследованиях у больных муковисцидозом, у которых ингаляции препарата вызывали улучшение качества жизни и снижение частоты обострений [32]. Ингаляции ГР могут вызывать

**ТАБЛИЦА 1. Эффективность небулизированного гипертонического раствора (7%) натрия хлорида у больных с бронхоэктазами, не связанными с муковисцидозом**

| | Масса мокроты, г | Легкость отделения мокроты, ВАШ (0-10) | $ОФВ_1$ (л) |
|---|---|---|---|
| Постуральный дренаж | 1,40 (0,88-3,30) | 8,00 (6,18-9,40) | 1,70 (1,21-2,19) |
| Постуральный дренаж + тербуталин | 2,75 (1,35-4,58) | 7,70 (4,43-8,98) | 1,80 (1,20-2,35) |
| Постуральный дренаж + тербуталин + 0,9% раствор NaCl | 3,17 (1,45-6,25) | 5,20 (2,75-8,38) | 1,85 (1,36-2,20) |
| Постуральный дренаж + тербуталин + 7% раствор NaCl | 5,30 (2,97-9,33) | 2,40 (1,43-5,40) | 2,00 (1,25-2,40) |
| Разница между группами (тест Фридмана) | p<0,0001 | p<0,0001 | p=0,043 |

кашель и бронхообструкцию, для профилактики которой рекомендуют применять ингаляционный бронходилататор. Для улучшения переносимости ГР предложено использовать гиалуроновую кислоту, которая усиливает гидратирующий эффект препарата, предупреждает бронхоконстрикцию, стимулирует движения ресничек и уменьшает неприятный вкус раствора ГР (комбинированный препарат зарегистрирован в Российской Федерации под торговым названием Гианеб®) [33].

В рандомизированном клиническом исследовании у 24 пациентов с бронхоэктазами, не связанными с муковисцидозом, была сопоставлена эффективность однократного постурального дренажа, который проводили отдельно (1) или в сочетании с введением (2) тербуталина, (3) тербуталина и физиологического раствора (0,9%) или (4) тербуталина и ГР (7%) с помощью небулайзера [34]. Применение ГР в дополнение к физиотерапии по сравнению с физиологическим раствором привело к достоверному увеличению массы отделяемой мокроты, уменьшению ее вязкости и облегчало отделение мокроты (оценивали по визуальной аналоговой шкале) (табл. 1). Эти благоприятные изменения ассоциировались с более выраженным увеличением $ОФВ_1$ у пациентов, получавших ГР. Те же авторы опубликовали результаты длительного рандомизированного, перекрестного исследования в котором сравнивали эффективность введения изотонического физиологического раствора и ГР с помощью небулайзера у 32 больных в возрасте в среднем 56,6 лет (16 мужчин) с бронхоэктазами [35]. Длительность ежедневного применения каждого препарата (по 4 мл в день) составляла 3 мес, а длительность отмывочной фазы − 4 недели. Применение ГР по сравнению с изотоническим физиологическим раствором привело к значительному увеличению $ОФВ_1$ (на 15,1 и 1,8% по сравнению с исходным; p<0,01) и ФЖЕЛ (на 11,2 и 0,7% по сравнению с исходной; p<0,01), качества жизни, которое оценивали с помощью специального вопросника (St George's Respiratory Quality of Life Questionnaire) (на 6,0 и 1,2 балла, соответственно; p<0,05), а также к снижению частоты применения антибиотиков (2,4 и 5,4 курса на пациента в год; p<0,05) и обращений за неотложной помощью (2,1 и 4,9 на пациента в год; p<0,05). Кроме того, при применении ГР было отмечено уменьшение вязкости мокроты и улучшение ее отделения (по визуальной аналоговой шкале). Сходные результаты были получены в двойном слепом, рандомизированном, перекрестном исследовании, в котором у 28 больных в возрасте в среднем 64 лет с бронхоэктазами сравнивали эффективность 7% ГР, 7% ГР + гиалуроновой кислоты (Гианеб®) и 0,9% раствора натрия хлорида [36]. В этом исследовании 7% ГР увеличивал массу отделяемой мокроты по сравнению с физиологическим раствором. Включение гиалуроновой кислоты в состав препарата привело к улушению его переносимости. Большинство пациентов предпочли 7% ГР в сочетании с гиалуроновой кислотой другим ингаляционным препаратам. Эффективность ингаляций 7% ГР и гиалуроновой кислоты была показана также в неконтролируемом исследовании у 14 больных с бронхоэктазами, не связанными с муковисцидозом [37].

По мнению экспертов Британского торакального общества [1], применение небулизированного ГР целесообразно для увеличения количества отделяемой мокроты, облегчения ее отделения и уменьшения вязкости. До и через 5 минут после первой ингаляции ГР рекомендуется измерить $ОФВ_1$ и пиковую объемную скорость выдоха, чтобы исключить возможную бронхоконстрикцию. Пациентам с гиперреактивностью бронхов перед введением ГР следует произвести ингаляцию бронходилататора.

Для разжижения мокроты у пациентов с бронхоэктазами, не связанными с муковисцидозом, могут быть также использованы муколитики, такие как бромгексин в высоких дозах, хотя их польза остается спорной [38]. Человеческая рекомбинантная дезоксирибонуклеаза у пациентов с бронхоэктазами, не обусловленными муковисцидозом, оказалась неэффективной [39].

У пациентов с бронхоэктазами и обратимой или частично обратимой бронхиальной обструкцией возможно применение длительно действующих агонистов $\beta_2$-адренорецепторов или антихолинергических средств [1]. Обсуждается также эффективность ингаляционных глюкокортикостероидов. В небольшом плацебо-контролируемом исследовании у 86 взрослых пациентов применение флутиказона в течение 12 мес не влияло на частоту обострений или функцию легких, но сопровождалось увеличением объема отделяемой мокроты [40]. В другом исследовании применение ингаляционных глюкокортикостероидов вызывало улучшение качества жизни пациентов с бронхоэктазами [41]. Однако в целом убедительных данных в пользу применения ингаляционных глюкокортикостероидов для лечения больных с бронхоэктазами, не страдающих бронхиальной астмой, нет [42].

Пациентам с инфекционными обострениями показано лечение антибиотиками. Следует учитывать, что наличие слизисто-гнойной или гнойной мокроты или выделение патогена при посеве мокроты сами по себе

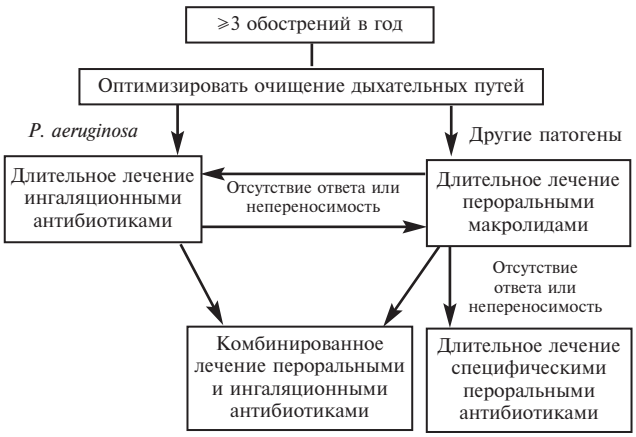



**Рис. 2. Рекомендации для длительного антибактериального лечения бронхоэктазов [43]**

не являются основанием для назначения антибактеральной терапии. Перед началом лечения целесообразно провести посев мокроты. При выборе антибиотика для эмпирической антибактериальной терапии следует учитывать результаты предыдущих микробиологических исследований. Если они отсутствуют, то могут быть использованы амоксициллин/клавулановая кислота или кларитромицин (при наличии аллергии на пенициллин) в течение 14 дней [1]. Пациентам с тяжелыми бронхоэктазами и колонизацией бронхов *H. influenzae* амоксициллин вводят в высоких дозах (по 1 г три раза в день или 3 г два раза в день). При инфекции, вызванной *P. aeruginosa*, показано введение фторхинолонов (ципрофлоксацина, левофлоксацина) или других антисинегнойных антибиотиков, в том числе в виде комбинированной терапии.

Если в течение года отмечается ⩾3 обострений, требующих антибиотикотерапии, следует обсудить целесообразность длительной терапии антибиотиками, в том числе небулизированными (рис. 2) [43]. В случае хронической колонизации *P. aeruginosa* проводится эрадикационная терапия (рис. 3) [43]. В трех рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях длительное лечение макролидами (азитромицином или эритромицином) в течение 6-12 мес привело к снижению частоты обострений и замедлению ухудшения функции легких у больных бронхоэктазами, не связанными с муковисцидозом [44].

J. Yang и соавт. провели мета-анализ 8 рандомизированных контролируемых исследований, в которых изучались эффективность и безопасность длительной терапии ингаляционными антибиотиками (тобрамицином, колистином и др.) у 539 больных с бронхоэктазами [42]. Ингаляционная антибактериальная терапия привела к значительному снижению числа бактерий в мокроте и частоты обострений и увеличению частоты эрадикации *P. aeruginosa*, однако ассоциировалась с увеличением риска развития бронхоспазма. Сходные результаты были получены другими авторами [45].

В международных рекомендациях по ведению больных с бронхоэктазами мало внимания уделено такому методу, как фибробронхоскопия с санационной целью. Вероятно, с учетом российской практики у большей части больных с обострением бронхоэктазов, требующих наблюдения в стационарных условиях, данный метод может быть востребован [46].

У пациентов с локальными бронхоэктазами, которые не поддаются медикаментозной терапии, возможно оперативное лечение (резекция легких) [47].

## Заключение

С помощью КТВР бронхоэктазы относительно нередко выявляют у детей и взрослых с хроническими симптомами со стороны дыхательных путей, прежде всего продуктивным кашлем, сопровождающимся отделением гнойной мокроты и кровохарканьем. Ведущую роль в этиологии бронхоэктазов, не связанных с муковисцидозом, играют инфекции нижних дыхательных путей, в том числе туберкулез, однако всем больным следует проводить тщательное обследование для исключения более редких причин бронхоэктазов. По крайней мере у трети больных установить этиологию не удается (идиопатические бронхоэктазы). Бронхоэктазы часто считают следствием ХОБЛ, хотя по мнению зарубежных экспертов, в частности Британского торакального общества, связь между этими состояниями не установлена, а бронхоэктазы могут быть причиной симптомов у части больных с диагнозом ХОБЛ, особенно некурящих.

**Рис. 3. Варианты эрадикации *P. aeruginosa* у пациентов с бронхоэктазами [43]**

Лечение бронхоэктазов в значительной степени остается эмпирическим, так как эффективность многих лекарственных средств, например, ингаляционных глюкокортикостероидов или муколитиков, в рандомизированных контролируемых исследованиях убедительно не доказана. Важное значение имеет применение физических методов лечения, позволяющих улучшить отхождение мокроты. С этой же целью может быть использован 7% гипертонический раствор хлорида натрия в сочетании с гиалуроновой кислотой (Гианеб® по одному флакону 5 мл два раза в день). Для лечения инфекционных обострений необходимо применять антибиотики, которые при частых рецидивирующих бронхолегочных инфекциях нередко назначают на длительный срок, в том числе ингаляционно.


1. Pasteur MC, Bilton D, Hill AT, on behalf of the British Thoracic Society. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. Thorax 2010;65:i1-i58.
2. Чучалин А.Г. Бронхоэктазы. М., МИА, 2016.
3. Чучалин А.Г. Бронхоэктазы. Терапевтический архив. 2017;89(3):4-17.
4. Weycker D, Edelsberg J, Oster G, et al. Prevalence and economic burden of bronchiectasis. Clin Pulm Med 2005;12(4):205-9.
5. Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TM, et al. Bronchiectasis, exacerbation indices and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2004;70:400-7.
6. O'Brien C, Guest PJ, Hill SL, et al. Physiological and radiological characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. Thorax 2000;55:635-42.
7. O'Brien C, Guest PJ, Hill SL, et al. Physiological and radiological characterisation ofpatients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. Thorax 2000;55:635-42.
8. Lanning P, Simila S, Linna O. Late pulmonary sequelae after type 7 adenovirus pneumonia. Ann Radiol (Paris) 1980;23:132-6.
9. Quartier P, Debre M, De Blic J, et al. Early and prolonged intravenous immunoglobulin replacement therapy in childhood agammaglobulinemia: a retrospective survey of 31 patients. J Pediatr 1999;134:589-96.
10. Williams HE, Phelan PD. The "missed" inhaled foreign body in children. Med J Aust 1969;1:625-8.
11. Limper AH, Prakash UB. Tracheobronchial foreign bodies in adults. Ann Intern Med 1990;112:604-9.
12. Reid KR, McKenzie FN, Menkis AH, et al. Importance of chronic aspiration in recipients of heart-lung transplants. Lancet 1990;336:206-8.
13. Park JW, Hong YK, Kim CW, et al. High-resolution computed tomography in patients with bronchial asthma: correlation with clinical features, pulmonary functions and bronchial hyperresponsiveness. J Investig Allergol Clin Immunol 1997;7:186-92.
14. Vignola AM, Paganin F, Capieu L, et al. Airway remodelling assessed by sputum and high-resolution computed tomography in asthma and COPD. Eur Respir J 2004;24:910-17.
15. Cohen M, Sahn SA. Bronchiectasis in systemic diseases. Chest 1999;116:1063-74.
16. Cortet B, Flipo RM, Remy Jardin M, et al. Use of high resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1995;54:815-19.
17. Remy-Jardin M, Remy J, Cortet B, et al. Lung changes in rheumatoid arthritis: CT findings. Radiology 1994;193:375-82.
18. Perez T, Remy-Jardin M, Cortet B. Airways involvement in rheumatoid arthritis: clinical, functional, and HRCT findings. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:1658-65.
19. Tanaka N, Kim JS, Newell JD, et al. Rheumatoid arthritis-related lung diseases: CT Findings. Radiology 2004;232:81-91.
20. Camus P, Colby TV. The lung in inflammatory bowel disease. Eur Respir J 2000;15:5-10.
21. Brower KS, Del Vecchio MT, Aronoff SC. The etiologies of non-CF bronchiectasis in childhood: a systematic review of 989 subjects. BMC Pediatr 2014;14:4.
22. Dimakou K, Triantafillidou C, Toumbis M, et al. Non CF-bronchiectasis: Aetiologic approach, clinical, radiological, microbiological and functional profile in 277 patients. Respir Med 2016;116:1-7.
23. Lonni S, Chalmers JD, Goeminne PC, et al. Etiology of non-cystic fibrosis bronchiectasis in adults and its correlation to disease severity. Ann Am Thorac Soc 2015;12(12):1764-70.
24. Smith IE, Jurriaans E, Diederich S, et al. Chronic sputum production: correlations between clinical features and findings on high resolution computed tomographic scanning of the chest. Thorax 1996;51:914-18.
25. Remy-Jardin M, Remy J, Boulenguez C, et al. Morphologic effects of cigarette smoking on airways and pulmonary parenchyma in healthy adult volunteers: CT evaluation and correlation with pulmonary function tests. Radiology 1993; 186:107-15.
26. Diederich S, Jurriaans E, Flower CD. Interobserver variation in the diagnosis of bronchiectasis on high-resolution computed tomography. Eur Radiol 1996;6: 801-6.
27. Li AM, Sonnappa S, Lex C, et al. Non-CF bronchiectasis: does knowing the aetiology lead to changes in management? Eur Respir J 2005;26:8-14.
28. Miao XY, Ji XB, Lu HW, et al. Distribution of major pathogens from sputum and bronchoalveolar lavage fluid in patients with noncystic fibrosis bronchiectasis: A systematic review. Chin Med J (Engl) 2015 Oct 20;128(20):2792-7.
29. Chalmers J. The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study. Am J Respir Crit Care Med 2014;189(5):576-85.
30. Rogers DF. Mucoactive agents for airway mucus hypersecretory diseases. Respir Care 2007;52(9):1176–93.
31. Hebestreit A, Kersting U, Hebestreit H. Hypertonic saline inhibits luminal sodium channels in respiratory epithelium. Eur J Appl Physiol 2007;100(2):177-83.
32. Амелина Е.Л., Красовский С.А., Моисеев С.В. Гипертонический раствор натрия хлорида в лечении легочной патологии при муковисцидозе. Клин фармакол тер 2014;23(2):83-8.
33. Furnari ML, Termini L, Traverso G, et al. Nebulized hypertonic saline containing hyaluronic acid improves tolerability in patients with cystic fibrosis and lung disease compared with nebulized hypertonic saline alone: a prospective, randomized, double-blind, controlled study. Ther Ther Adv Respir Dis 2012;6(6):315-22.
34. Kellett F, Redfern J, Niven RM. Evaluation of nebulised hypertonic saline (7%) as an adjunct to physiotherapy in patients with stable bronchiectasis. Respir Med 2005;99:27-31.
35. Kellett F, Robert NM. Nebulised 7% hypertonic saline improves lung function and quality of life in bronchiectasis. Respir Med 2011;105:1831-5.
36. Alcaraz V, Herrero B, Vilaro J, et al. Effect of hypertonic saline on sputum clearance in patients with bronchiectasis. http://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm-conference.2017.195.1_MeetingAbstracts.A4285.
37. Ignatova G, Antonov V, Rodionova O, et al. New opportunity of inhaled therapy for patients with non-CF bronchiectasis. Ссылка.
38. Wilkinson M, Sugumar K, Milan SJ, et al. Mucolytics for bronchiectasis. Cochrane Database Syst Rev. 201;(5):CD001289.
39. Wills PJ, Wodehouse T, Corkery K, et al. Short-term recombinant human DNase in bronchiectasis. Effect on clinical state and in vitro sputum transportability. Am J Respir Crit Care Med 1996;154:413-17.
40. Tsang KW, Tan KC, Ho PL, et al. Inhaled fluticasone in bronchiectasis: a 12 month study. Thorax 2005;60:239-43.
41. Martinez-Garcia MA, Perpina-Tordera M, Roman-Sanchez P, et al. Inhaled steroids improve quality of life in patients with steady-state bronchiectasis. Respir Med 2006;100:1623-32.
42. Goyal V, Chang AB. Combination inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists for children and adults with bronchiectasis. Cochrane Database Syst Rev 2014;(6):CD010327.
43. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. Eur Respir J 2017 Sep 9;50(3).pii: 1700629.
44. Haworth CS, Bilton D, Elborn JS. Long-term macrolide maintenance therapy in non-CF bronchiectasis: evidence and questions. Respir Med. 2014;108:1397-408.
45. Yang JW, Fan LC, Lu HW, et al. Efficacy and safety of long-term inhaled antibiotic for patients with noncystic fibrosis bronchiectasis: a meta-analysis. Clin Respir J 2016;10(6):731-9.
46. Brodt AM, Stovold E, Zhang L. Inhaled antibiotics for stable non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review. Eur Respir J 2014;44(2):382-93.
47. Зайцев А.А. Адъювантная (неантимикробная) терапия внебольничной пневмонии. Болезни органов дыхания. Приложение к журналу Consilium medicum 2016;1:17-23
48. Синопальников А.И., Шойхет Я.Н. Бронхоэктазы: взгляд на проблему терапевта и хирурга. Терапевтический архив 2009;3:75-81.


## Non-cystic fibrosis bronchiectasis: epidemiology, diagnosis and current treatment

**A.A. Zaytsev, S.V. Moiseev**

Bronchiectasis is a relatively common disease in adults and children. It manifests by productive cough with purulent sputum and hemoptysis. Non-cystic fibrosis bronchiectasis usually develops secondary to the lower respiratory tract infections, including tuberculosis. However, all patients should be thoroughly investigated to rule out the more rare causes of bronchiectasis. High-resolution computed tomography is the method of choice for diagnosis of bronchiectasis. Treatment for bronchiectasis remains largely empirical. The airway clearance techniques should be available to all patients. Nebulised hypertonic saline 7% may be also used to improve evacuation of sputum. Infectious exacerbations should be treated with antibiotics. Long-term antibacterial therapy is justified in patients with frequent bronchopulmonary infections.

**Key words.** *Bronchiectasis, high-resolution computed tomography.*

**Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (5), 19-24.**

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

# Когнитивная дисфункция у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями и нарушениями углеводного обмена

**М.М. Танашян, О.В. Лагода, К.В. Антонова, А.А. Раскуражев, А.В. Чацкая**

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научный центр неврологии", Москва

**Цель.** Оценка взаимосвязи когнитивных расстройств и нарушений углеводного обмена у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией

**Материал и методы.** В исследование были включены 112 пациентов (средний возраст 64,0±8,3 лет) с ишемическими цереброваскулярными заболеваниями, которые были разделены на 2 группы: 48 пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа и 64 пациента без СД 2 типа. Для изучения состояния высших корковых функций применяли следующие нейропсихологические тесты: Арнольда-Кольмана, две группы слов, Векслера, тест "свободных ассоциаций по заданному (семантическому) признаку", таблицы Шульте, шкалы MMSE и MoCa, серийный счет "100-7". Проводили также компьютерную ЭЭГ и определяли когнитивные вызванные потенциалы (ВП Р300).

**Результаты.** В обеих группах выявили снижение памяти и динамики психической деятельности, которые были более выраженными у пациентов с СД 2 типа. Частота снижения памяти составила 96% и 68% у больных с СД 2 типа и без СД 2 типа, соответственно. Средний балл по шкале MoCA был достоверно ниже у пациентов с СД 2 типа (p=0,04), среди которых была выше доля больных с умеренными и выраженными когнитивными нарушениями (общий балл по шкале MoCA 23-19) (p=0,02). Кроме того, у больных СД 2 типа достоверно чаще встречались диффузные изменения вещества головного мозга в виде лейкоареоза и расширения ликворных пространств с признаками атрофии.

**Заключение.** СД 2 типа у больных с сосудистой патологией головного мозга ассоциируется с более выраженными когнитивными расстройствами и более частым диффузным поражением белого вещества головного мозга.

**Ключевые слова.** *Цереброваскулярная патология, сахарный диабет 2 типа, когнитивная дисфункция, гипергликемия.*

**Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (5), 25-30.**

Адрес: 125367 Москва, Волоколамское шоссе, д. 80

Проблема когнитивных расстройств сосудистого генеза в последнее время приобрела особую актуальность в связи со все большей "интеллектуализацией" современного общества [1]. Когнитивная дисфункция нарушает социальную адаптацию пациентов, приводя не только к ухудшению качества жизни, но и к снижению адекватного контроля за течением заболевания (как сосудистой патологии головного мозга, так и коморбидных состояний – артериальной гипертонии, атеросклероза, сахарного диабета [СД] 2 типа), что чревато развитием осложнений, приводящих к тяжелой инвалидизации и смерти.

Попытки описать нарушения когнитивных функций при СД предпринимались с 1922 г., а термин "диабетическая энцефалопатия" был предложен E. Reske-Nielsen в 1965 г. [2]. Под ним обычно понимают церебральное осложнение СД, характеризующееся прогрессирующими когнитивными расстройствами. Условно выделяют первичную диабетическую энцефалопатию, предположительно связанную с нарушением действия инсулина и гипергликемией, и вторичную энцефалопатию, возникающую в результате присоединившихся макрососудистых осложнений [3,4].

Согласно морфологическим исследованиям, в основе поражения головного мозга у больных с СД 2 типа лежат макро- и микроангиопатии с вовлечением экстракраниальных и церебральных артерий крупного и

мелкого калибра и нарушением микроциркуляции. Дальнейшее прогрессирование заболевания обусловливает распространение патологического процесса на вещество мозга с развитием очагового и диффузного поражения и формированием субклинических ишемических нарушений: "немых" инфарктов мозга, подкоркового поражения белого вещества с развитием лейкоареоза, расширения желудочковой системы и субарахноидальных пространств мозга. При этом очаговые изменения вещества головного мозга чаще всего локализуются в таламусе, внутренней капсуле и варолиевом мосту [5,6].

Вышеуказанные изменения вещества мозга являются патоморфологической основой возникновения когнитивных нарушений, которые нельзя объяснить лишь пожилым возрастом и другими зависимыми от возраста процессами. Обсуждается множество гипотез влияния хронической гипергликемии на структуру и функцию головного мозга, включая сосудистые нарушения, дегенерацию нейронов, изменение глиального метаболизма, синаптической пластичности нейронов гиппокампа, нарушение обмена инсулина в мозге. Много общего найдено в механизмах формирования когнитивных расстройств в условиях нарушения углеводного обмена и в процессе естественного старения [7].

Показано, что молодые люди с нарушениями углеводного обмена хуже выполняют тесты на логическую и ассоциативную память независимо от уровня глюкозы крови в момент тестирования. У 20% пациентов с СД 2 типа отмечают снижение показателей по данным нейропсихологического тестирования по Mini Mental Scale (MMSE), а сопутствующая депрессия является серьезной и частой проблемой когнитивной дисфункции [8]. В целом отклонения от возрастной нормы обнаруживают у 20–40% пациентов с СД 2 типа, но в большинстве случаев когнитивный дефект остается легким или умеренным, хотя и способен негативно влиять на качество жизни пациентов. Кроме того, когнитивные расстройства у пожилых больных СД 2 типа ассоциировались с увеличением риска смерти на 20% в течение 2 лет [9,10].

Среди расстройств когнитивных функций у пациентов с СД 2 типа преобладают нейродинамические и регуляторные нарушения, которые выявляют с помощью тестов на внимание, скорость психомоторных реакций, речевую активность, способность к переключению. В то же время функция памяти часто остается более сохранной или страдает вторично по отношению к вниманию и регуляции психической деятельности. Тем не менее, в некоторых исследованиях отмечен дефект, выходящий за пределы нейродинамических и регуляторных когнитивных нарушений и связанный, например, с первичным расстройством памяти или зрительно-пространственных функций [11].

Уровень гликированного гемоглобина ($HbA_{1c}$) коррелировал с выраженностью когнитивной дисфункции. Более того, при успешном контроле гипергликемии выраженность когнитивных нарушений может уменьшится, по крайней мере, частично [12]. Таким образом, развитие когнитивной дисфункции может быть индикатором неадекватной терапии СД 2 типа и, в свою очередь, способствовать снижению приверженности к лечению. Быстрое увеличение уровня глюкозы (в том числе после приема пищи) у больных СД 2 типа сопровождалось снижением внимания и других нейродинамических функций. Острая гипогликемия может снижать регионарную перфузию мозга и нарушать осмотическое равновесие в церебральных нейронах. Нарушение перфузии глубинных отделов мозга приводит к снижению резерва ауторегуляции, т.е. к ослаблению вазодилатации в ответ на ишемию, что способствует развитию инсульта, который в 4–7 раз чаще встречается у больных СД 2 типа даже при отсутствии гемодинамически значимого стеноза экстракраниальных артерий [13].

Эффекты хронической гипергликемии на когнитивную функцию могут быть более выраженными и опосредованы образованием конечных продуктов гликирования, активацией альтернативных метаболических путей (полиолового и гексозного), активацией протеинкиназы С и воспалительных процессов в мозге (подтверждается усилением продукции провоспалительных цитокинов). В целом гипергликемия, безусловно, играет роль в развитии когнитивной дисфункции, но непосредственно с ней удается связать лишь умеренный, преимущественно нейродинамический когнитивный дефицит. По-видимому, большее значение в ухудшении когнитивной функции имеет цереброваскулярная или нейродегенеративная патология, развитие которое ускоряется под действием метаболических расстройств, характерных для СД 2 типа, а также гипогликемических эпизодов.

После установления диагноза СД 2 типа пациентам приходится значительно изменять привычный образ жизни: самостоятельно контролировать гликемию, принимать лекарственные препараты, вносить ограничения в диету, расширять физическую нагрузку, чаще посещать врача для коррекции лечения и обследования. Когнитивные нарушения могут оказать существенное влияние на адекватный контроль гликемии и в некоторых случаях снизить приверженность к лечению.

Целью работы была оценка взаимосвязи когнитивных расстройств и нарушений углеводного обмена у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией.

## Материал и методы

В одномоментное когортное исследование были включены 112 пациентов с ишемическими цереброваскулярными заболеваниями, которые были разделены на две группы: 48 пациентов с СД 2 типа и 64 пациента без СД 2 типа. Среди обследованных было 46 (41%) мужчин и 66 (59%) женщин, средний возраст пациентов составил 64,0±8,3 [58–72] лет. 72 (64%) больных страдали дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ), а 40 (36%) – перенесли нарушения мозгового кровообращения (НМК) по ишемическому типу (более 6 мес назад). Средняя продолжительность СД 2 типа составила 9±7 лет.

У всех пациентов определяли содержание глюкозы в крови и гликированного гемоглобина иммунотурбодиметрическим методом. Гликемию измеряли 4 раза на второй день после госпитализации – натощак, а также перед основными приемами пищи и перед сном. После оценки показателей углеводного обмена при необходимости проводилась коррекция фармакотерапии.

Для оценки состояния высших корковых функций применяли следующие нейропсихологические тесты: Арнольда-Кольмана, две группы слов, Векслера, тест "свободных ассоциаций по заданному (семантическому) признаку", таблицы Шульте, шкалы MMSE и MoCa, серийный счет "100-7". Нейропсихологическое обследование осуществлялось с использованием Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS, Zigmond A.S, 1983) и Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal cognitive assessment – MoCA, ZiadNasreddine, 1996). Из нейрофизиологических методик применяли компьютерную ЭЭГ и когнитивные вызванные потенциалы (ВП Р300).

Статистическая обработка данных проводилась с применением программ Microsoft Excel, а также пакета компьютерных прикладных программ Statistica, версия 6.0 (StatSoft, 2003). Использованы общепринятые критерии различий с определением статистической достоверности при $p<0,05$.

## Результаты

В обеих группах пациентов выявили снижение памяти и динамики психической деятельности, однако у больных с сопутствующим СД 2 типа эти изменения были более выраженными. У пациентов с СД 2 типа снижение памяти встречалось чаще (96%), чем у пациентов без СД (68%). Кроме того, у больных СД 2 типа была выше частота нарушений памяти средней и тяжелой степени (79% и 57% в двух группах, соответственно). Наиболее выраженные нарушения были отмечены в субтесте запоминания трех историй и ассоциативном запоминании. Трудности запоминания проявлялись в невозможности воспроизведения отдельно каждой группы слов после нескольких предъявлений.

У пациентов с СД 2 типа чаще встречались нарушения мыслительной деятельности: выполнение серийного счета было нарушено у 92% и 56% пациентов двух групп, соответственно, а изменение ассоциативной деятельности выявили у 17% и 10% пациентов. Нарушения в счетных операциях проявлялись в выраженном снижении темпа деятельности и большом количестве ошибок. При назывании слов на заданную букву была резко снижена продуктивность называния

**ТАБЛИЦА 1. Результаты тестирования по шкале MoCA в двух группах пациентов с цереброваскулярными заболеваниями**

| | Без СД 2 типа (n=64) | СД 2 типа (n=48) |
|---|---|---|
| Балл по шкале MoCA, n (%) | | |
| ⩾26 (норма) | 24 (38) | 10 (20) |
| 24-25 | 22 (34) | 12 (25) |
| 23-19 | 14 (22) | 24 (50)* |
| 18 и менее | 4 (6) | 2 (5) |
| Средний балл | 24,2±2,9 | 22,7±2,9* |

Примечание: *p<0,05 между группами

**ТАБЛИЦА 2. Психо-эмоциональные нарушения (по шкале HADS)**

| | Без СД 2 типа (n=64) | СД 2 типа (n=48) |
|---|---|---|
| Балл по шкале ⩾11, n (%) | | |
| HADS тревога | 10 (16) | 9 (19) |
| HADS депрессия | 2 (3) | 9 (19)* |
| Средний балл | | |
| HADS тревога | 6,8±3,7 | 6,8±4,0 |
| HADS депрессия | 6,4±3,6 | 7,5±3,7* |

Примечание: *p<0,05 между группами

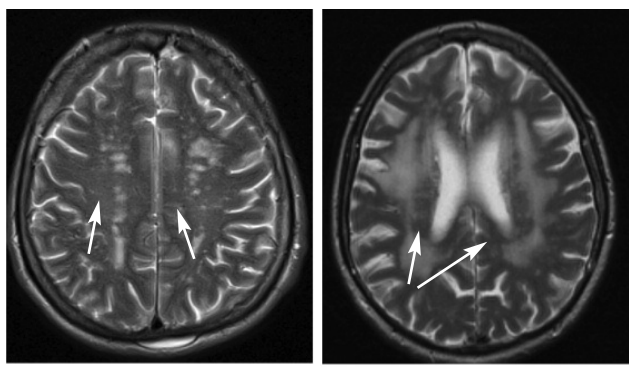


**Рис. 1. Множественные сосудистые очаги (слева) и лейкоареоз (справа) у пациента с СД 2 типа (по данным МРТ головного мозга)**

(7 и менее слов; норма – 11), наблюдалось большое количество инертных повторов и замедленность по типу брадифрении. Резкое снижение темпа проявилось при поиске чисел по таблицам Шульте. Среднее время поиска составило 63 с, достигая в отдельных случаях двух и более минут.

Нейропсихологическое тестирование показало, что у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями и СД 2 типа средний балл по шкале MoCA был достоверно ниже, чем у пациентов без СД ($p=0,04$). При этом в группе больных СД 2 типа преобладали пациенты с умеренными и выраженными когнитивными нарушениями (общий балл по шкале MoCA 23-19) ($p=0,02$) (табл. 1). При детализации результатов тестирования по шкале MoCA в целом у обследованных пациентов преобладали изменения исполнительной функции (черчение ломаной линии), оптико-пространственные нарушения и ухудшение отстроченного воспроизведения слов (слухоречевая память). При этом нарушения слухоречевой памяти чаще отмечались у больных СД 2 типа.

В группе пациентов с СД 2 типа чаще встречались психо-эмоциональные нарушения в виде дисфории, раздражительности, демонстративности поведения, снижения уровня внимания и более быстрого истощения при выполнении задачи.

Доля пациентов с клинически выраженной депрессией (балл по шкале HADS >11) среди больных СД 2 типа достоверно превышала таковую среди пациентов без СД. При этом средний балл по шкале HADS в первой группе был значительно больше, чем во второй

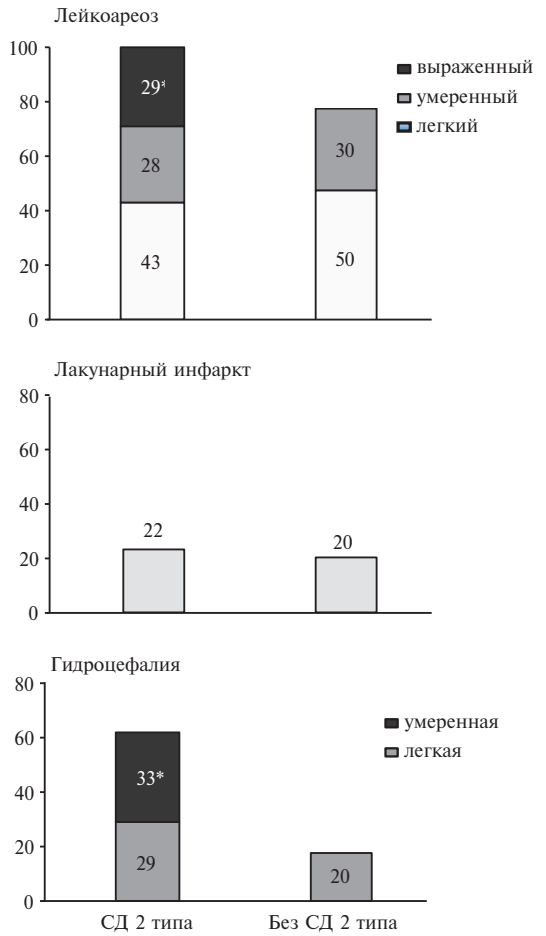



**Рис. 2. Нейровизуализационные феномены (%) у пациентов с ДЭ, страдавших и не страдавших СД 2 типа.** *p<0,05 для разницы между группами пациентов с СД 2 типа и без СД

(p<0,05) (табл. 2).

У пациентов с СД 2 типа средний уровень $HbA_{1c}$ составил 7,56±2,13% (5,6–14,7%). У 7 больных этой группы в течение суток определялись значения глюкозы крови <3,9 ммоль/л. У 4 из них снижение гликемии сопровождалось слабостью и головокружением, а у 3 – было бессимптомным (у 2 из них имелись нарушения речи). Гипогликемические состояния в основном развивались у больных, получавших препараты сульфонилмочевины и инсулин, и ассоциировались с более длительным течением СД 2 типа (11,3 против 7,9 лет у пациентов без эпизодов гипогликемии; p=0,026).

При магнитно-резонансной томографии у всех обследованных пациентов обнаружены признаки сосудистого поражения головного мозга (рис. 1). У больных СД 2 типа достоверно чаще встречались более выраженные изменения в виде лейкоареоза и расширения ликворных пространств с признаками атрофии головного мозга (рис. 2).

Выраженные изменения ЭЭГ в виде замедлении α-ритма с признаками энцефалопатии, наличия диффузной и/или очаговой медленной активности, высокого индекса пароксизмальной активности, эпилептиформных паттернов в исследуемых группах отмечались не часто (табл. 3). У пациентов без СД 2 типа выраженные изменения функциональной активности головного мозга были выявлены только у 5% пациентов, перенесших НМК. Напротив, выраженные изменения ЭЭГ определялись у 17% пациентов с СД 2 типа, среди которых преобладали больные с ДЭ.

При анализе параметров когнитивных вызванных потенциалов (P300) более выраженные изменения выявлены у больных с СД 2 типа в виде затруднений в распознавании редкого стимула, значимого удлинения времени возникновения пика P300 и снижения его амплитуды (рис. 3). У пациентов без СД 2 типа более выраженное удлинение латентности пика P300 отмечалось при ДЭ (p<0,05), тогда как при СД 2 типа таких различий получено не было. Не исключено, что СД 2 типа сам по себе влияет на эти показатели, что возможно обусловлено нарастанием микроангиопатии и диффузного поражения белого вещества головного мозга на фоне диабета.

## Обсуждение

Снижение когнитивных функций и способности к самообслуживанию представляет опасность для больных СД 2 типа, так как не позволяет им своевременно оценить симптомы гипогликемии и самостоятельно ее купировать, а при афазии – сообщить о своих ощущениях окружающим. Большее значение в развитии когнитивных расстройств при нарушении углеводного обмена имеет поражение мелких мозговых сосудов, которое вызывает развитие диффузной патологии белого вещества больших полушарий, множественных лакунарных очагов и микроинфарктов. Нами было показано, что у больных с СД 2 типа имеются более выраженные диффузные и очаговые изменения вещества мозга по данным нейровизуализационных исследований [14,15]. При этом диффузное поражение белого

**ТАБЛИЦА 3. Параметры ЭЭГ у обследованных пациентов, %**

| | ДЭ + СД 2 типа | ДЭ без СД 2 типа | Последствия НМК + СД 2 типа | Последствия НМК без СД 2 типа |
|---|---|---|---|---|
| Замедленный α-ритм (≤8 Гц) | 22 | 0 | 11 | 10 |
| Низкоамплитудный α-ритм (≤30 мкВ) | 30 | 20 | 11 | 11 |
| Межполушарная асимметрия α-ритма | 16* | 0# | 37* | 44# |
| Очаговая медленная активность | 0 | 0 | 4 | 11 |
| Локальная эпилептиформная активность | 5 | 0 | 4 | 11 |

Примечание: ДЭ – дисциркуляторная энцефалопатия. *p<0,05 при сравнении подгрупп пациентов с ДЭ и последствиями НМК среди больных СД 2 типа; #p<0,05 при сравнении подгрупп пациентов с ДЭ и последствиями НМК среди больных без СД 2 типа

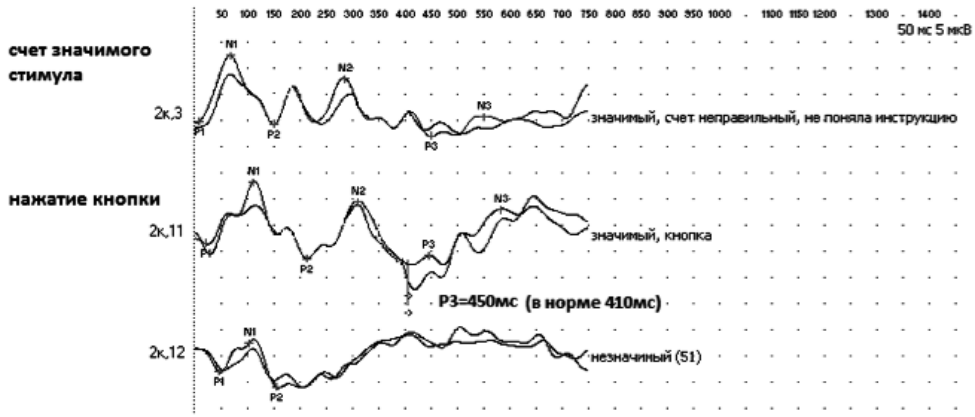



**Рис. 3. Когнитивные ВП (Р300). Больная 61 год с ДЭ и СД 2 типа.** Среднее время реакции – 405 мс, среднее квадратичное отклонение – 38,5 мс, доля верных нажатий – 33,3%

вещества головного мозга, неадекватная компенсация углеводного обмена, инсулинорезистентность и гиперурикемия у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями и СД 2 типа ассоциировались с более выраженными когнитивными нарушениями.

Расстройства памяти у пациентов с СД 2 типа были связаны преимущественно с недостаточностью самостоятельного воспроизведения при сохранной способности к запоминанию и хранению информации, что характерно для мнестических расстройств при патологии лобно-подкорковых структур. В ранее опубликованных исследованиях у пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями и СД 2 типа были выявлены достаточно выраженные эмоциональные нарушения: у большинства пациентов определялись высокий уровень личностной тревоги и легкие или умеренные депрессивные расстройства. Средний уровень депрессии по шкале Бэка соответствовал легкой депрессии (13,8±7,6), уровень личностной тревоги (в тесте Спилбергера) был высоким (48,3±7,7), а уровень реактивной (ситуативной) тревоги был умеренным (37,0±7,1) [16]. В нашем исследовании в группе пациентов с цереброваскулярными заболеваниями и СД 2 типа преобладали психоэмоциональные нарушения в виде дисфории, раздражительности, демонстративности поведения, снижения уровня внимания и более быстрого истощения при выполнении задачи, а также клинически выраженной депрессией (балл по шкале HADS>11). Средний балл по шкале HADS у пациентов с СД 2 типа был выше, чем у больных без СД 2 типа. Результаты нашего исследования соответствуют данным литературы. Так, в предыдущих исследованиях было показано, что депрессия часто встречается (14,4-32,5%) у больных СД (в два раза чаще, чем у людей, не страдающих СД). При этом депрессия ассоциируется с ухудшением течения и повышением риска развития хронических осложнений СД, снижением приверженности к лечению, а также качества жизни [16,17].

Снижение уровня глюкозы в крови также играет важную роль в развитии нарушений функции ЦНС [18]. Гипогликемия до 1,5–2,5 ммоль/л сопровождается нарушением сознания, вплоть до комы. При уровне гликемии <2 ммоль/л глюкоза в веществе мозга практически не определяется. При гипогликемическом эпизоде клетки мозга лишаются необходимых питательных веществ, что существенно повышает риск развития когнитивных нарушений: при однократном эпизоде – в 1,4 раза, а при повторных – в 2,4 раза. По-видимому, при недостаточном поступлении глюкозы головной мозг начинает использовать эндогенный гликоген [19]. Неблагоприятное действие гипогликемии на функцию головного мозга может быть связано с гибелью нейронов, особенно в нескольких наиболее уязвимых зонах, таких как гиппокамп. Повреждающее действие гипогликемии, по-видимому, более выражено у пожилых людей, которые в силу более низкого когнитивного резерва и низкой пластичности в меньшей степени способны нивелировать последствия повреждения. У молодых пациентов с СД 1 типа, несмотря на высокую частоту гипогликемических эпизодов, существенного когнитивного снижения даже при многолетнем наблюдении не отмечено.

Анализ нейровизуализационных “портретов” пациентов с различными проявлениями цереброваскулярных заболеваний на фоне метаболического синдрома показал более чем двукратное увеличение по сравнению с пациентами без метаболического синдрома доли трех основных видов субклинических поражений мозга: “немых” инфарктов мозга (очаг диаметром 3 мм и более), подкорковых поражений белого вещества с развитием лейкоареоза, расширения желудочковой системы и субарахноидальных пространств мозга. У пациентов с СД 2 типа более выражен лейкоареоз, а также чаще встречались лакунарные инфаркты. Данный факт свидетельствует о негативном влиянии хронической гипергликемии на состояние белого вещества полушарий большого мозга, что реализуется через механизмы как непосредственного повреждения вещества мозга, так и через поражение сосудов микроциркуляторного русла. Нейровизуализационная картина

инфаркта головного мозга была представлена преимущественно множественными очагами, которые характеризуются сочетанием свежего или организующегося обширного либо среднего инфаркта с одним или несколькими организованными лакунарными, а также средними и малыми поверхностными инфарктами. При этом в случае множественных инфарктов чаще определяются один или несколько организованных лакунарных инфарктов, которые не сопровождались, в том числе анамнестически, развитием очаговой неврологической симптоматики. В связи с высокой частотой организованных бессимптомных малых глубинных инфарктов их можно рассматривать в качестве предикторов развития тяжелого ишемического инсульта.

Более выраженные когнитивные нарушения у пациентов с сосудистой патологией головного мозга на фоне СД 2 типа подтверждаются изменением когнитивных вызванных потенциалов (Р300): удлинением латентности и снижением амплитуды пика Р300, нарушением распознавания стимула. Эти нейрофизиологические данные ассоциируются с гипергликемией, неадекватным контролем гликемии, инсулинорезистентностью, диффузным поражением белого вещества головного мозга.

Проведенное исследование показало не только общность изменений клинических и нейрофизиологических параметров и взаимосвязь их с показателями метаболизма, но и возможность диагностики ранних, субклинических проявлений нарушения функциональной активности нервной системы у больных с сосудистой патологией на фоне нарушений углеводного обмена. Нейрофизиологические методы позволяют выявить изменения когнитивной сферы, которые не удается диагностировать при обычном обследовании. Это особенно важно на ранних стадиях заболевания для уточнения диагноза, коррекции проводимой терапии и определения прогноза заболевания.

Одним из девизов “Дня борьбы с инсультом”, проводимого ежегодно под эгидой ВОЗ, было “предотвратить инсульт и деменцию”. В связи с этим раннее выявление и лечение пациентов с повышенным риском развития когнитивных расстройств сосудистого генеза имеет важное практическое значение.


1. Гуторова Д.А., Васенина Е.Е., Левин О.С. Скрининг когнитивных нарушений у лиц пожилого и старческого возраста с помощью шкалы 3-КТ. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2016;116(6):35-40.
2. Mijnhout GS, Scheltens P, Diamant M, et al. Diabetic encephalopathy: a concept in need of a definition. Diabetologia 2006;49:1447–8.
3. Чугунова Л.А., Семенова И.В., Орлов Ю.Ю., Шестакова М.В. Сахарный диабет и когнитивные нарушения. Сахарный диабет 2008;38(1):61-8.
4. Reske-Nielsen E, Lundbaek K, Rafeisen Q.J. Pathological changes in the cerebral and peripheral nervous system of young long-term diabetics. Diabetic encephalopathy. Diabetologia 1965;1:233-41.
5. Van Harten B, de Leeuw F, Weinstein HC, et al. Brain imaging in patients with diabetes: a systematic review. Diabetes Care 2006;29:2539–48.
6. Танашян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В. Сосудистые заболевания головного мозга и метаболический синдром. Методические рекомендации. М., 2011.
7. Strachan MWJ, Reynolds RM, Frier BM. The relationship between type 2 diabetes and dementia. Brit Med Bull 2008;88:131–46.
8. Biessels GJ, van der Heide LP, Kamal A, et al. Ageing and diabetes: implications for brain function. Eur J Pharmacol 2002;41(1-2):1-14.
9. Kalaria RN. Diabetes, microvascular pathology and Alzheimer disease. Nature Rev Neurol 2009;5:305–6.
10. Luchsinger JA, Tang MX, Stern Y, et al. Diabetes mellitus and risk of dementia in a multiethnic cohort. Am J Epidemiol 2001;154:635–41.
11. Котов С.В., Рудакова И.Г., Исакова Е.В. Энцефалопатия у больных сахарным диабетом II типа. Клиника и лечение. Неврологический журнал 2001;3:35.
12. Yaffe K, Blackwell T. Glycosylated hemoglobin level and development of mild cognitive impairment or dementia in older women. J Nutr Health Aging 2006;10:293–5.
13. Cosentino F, Battista R, Scuteri A, et a l. Impact of fasting glycemia and regional cerebral perfusion in diabetic subjects. Stroke 2009;40:306.
14. Танашян М.М., Лагода О.В., Орлов С.В. и соавт. Сосудистые заболевания головного мозга и метаболический синдром. Терапевтический архив 2013;85(10):34-42.
15. Танашян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В. Хронические цереброваскулярные заболевания на фоне метаболического синдрома: новые подходы к лечению. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2012; 112(11):21-6.
16. Сосина В.Б. Когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2010.
17. Чацкая А.В. Вегетативные и когнитивные функции при цереброваскулярных заболеваниях на фоне метаболического синдрома (клинико-нейрофизиологическое исследование). Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2016.
18. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, et al. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. JAMA 2009;301: 1565–72.
19. Антонова К.В., Танашян М.М., Романцова Т.И. и др. Показатели углеводного обмена и риск гипогликемии у больных сахарным диабетом 2-го типа и ишемическими цереброваскулярными заболеваниями. Медицинский совет 2017;5: 148-54.


## Cognitive dysfunction in patients with cerebrovascular disease and diabetes

**M.M. Tanashyan, O.V. Lagoda, K.V. Antonova, A.A. Raskurazhev, A.V. Chatskaya**

**Aim.** To evaluate cognitive function in patients with chronic cerebrovascular disease and type 2 diabetes.

**Material and methods.** We recruited 112 patients (average age of 64.0±8.3 years) with ischemic cerebrovascular diseases and distributed them into two groups: 48 patients with type 2 diabetes and 64 patients without type 2 diabetes. Cognitive function was studied using Arnold-Collman test, two word-groups test, “free association” test, MMSE and MoCA, count “100-7”. We also conducted computer EEG and studied cognitive evoked potentials (P300).

**Results.** Cognitive dysfunction was common in both groups of patients. However, it was more prominent in type 2 diabetic patients. Memory impairment was shown in 96% of type 2 diabetics and 68% of patients without type 2 diabetes. Average MoCA was significantly lower in patients with type 2 diabetes (p=0.04). Moreover, moderate to severe cognitive dysfunction (MoCA score 23-19) and diffuse cerebral lesions (leukareosis and cerebral atrophy) were more prevalent in this group of patients.

**Conclusion.** Type 2 diabetes in patients with chronic cerebrovascular disease is associated with more prominent cognitive dysfunction and more common diffuse cerebral lesions.

**Key words.** *Cerebrovascular pathology, type 2 diabetes mellitus, cognitive dysfunction, hyperglycemia.*

**Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (5), 25-30.**

# Клиническое значение определения экскреции с мочой нефрина и подоцина у больных сахарным диабетом

**И.Н. Бобкова[1], А.А. Щукина[1], М.В. Шестакова[2]**

[1] Кафедра внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова" (Сеченовский университет)

[2] Институт диабета, ФГБУ "Эндокринологический научный центр" Минздрава России, Москва

**Цель.** Изучение значения экскреции с мочой маркеров подоцитарного повреждения для ранней диагностики диабетической нефропатии (ДН) у больных сахарным диабетом (СД) с разной выраженностью альбуминурии/протеинурии.

**Материал и методы.** Обследовано 74 больных СД 1 и 2 типа (у 33 и 44, соответственно), которые были распределены на 3 группы: 1-я (n=41) – альбуминурия <30 мг/г креатинина мочи (А1), 2-я (n=13) – альбуминурия 30-300 мг/г (А2), 3-я (n=20) – протеинурия. Хроническая болезнь почек (ХБП) 1 стадии выявлена у 41 пациента, ХБП 2 стадии – у 25, ХБП 3 стадии – у 8. Артериальная гипертония (АГ) наблюдалась у 52 (70%) из 74 обследованных и чаще встречалась у больных СД 2 типа. Контрольную группу составили 10 здоровых добровольцев. Содержание структурных белков подоцитов (нефрина и подоцина) в моче определяли иммуноферментным методом.

**Результаты.** Нефринурия >5,84 нг/мл/г отсутствовала у здоровых добровольцев и определялась у 63%, 77% и 80% пациентов трех групп, соответственно, подоцинурия >1,73 нг/мл/г – у 78%, 54% и 83%. У пациентов с протеинурией экскреция нефрина с мочой была достоверно выше, чем у больных с альбуминурией <30 мг/г, в то время как подоцинурия была одинаково высокой в трех группах и не отличалась у пациентов с СД 1 и 2 типа. Выявлена прямая корреляция нефринурии с альбуминурией (r=0,947 p<0,05). Нефринурия и подоцинурия прямо коррелировали с сывороточным уровнем креатинина (r=0,489 p<0,05 и r=0,468 p<0,05) и обратно – со скоростью клубочковой фильтрации (r=-0,461 p<0,05 и r=-0,36 p<0,05). При длительности СД менее 5 лет нефринурия прямо коррелировала с уровнем $HbA_{1c}$, а у больных СД 2 типа – обратно с систолическим АД.

**Заключение.** Определение уровней в моче нефрина и подоцина может использоваться для ранней диагностики и мониторирования течения ДН.

**Ключевые слова.** *Сахарный диабет, диабетическая нефропатия, альбуминурия, протеинурия, повреждение подоцитов, нефринурия, подоцинурия.*

**Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (5), 31-36.**

Адрес: Москва, 119435, Россолимо, 11/5

Сахарный диабет (СД) – хроническое неинфекционное заболевание, темпы роста распространенности которого приобрели масштаб мировой эпидемии. В мире 415 миллионов людей в возрасте 20–79 лет страдают СД, а к 2040 г. прогнозируют увеличение их количества еще на 55% – до 640 миллионов [1]. По данным Российского государственного регистра больных СД, в конце 2016 г. в нашей стране насчитывалось 4 348 422 пациентов (3% населения РФ) [2]. Однако эти данные недооценивают реальное количество больных СД, поскольку учитывают только выявленные и зарегистрированные случаи заболевания. Результаты масштабного Национального эпидемиологического исследования (NATION) показали, что в обычной клинической практике диагностируется менее 50% пациентов с СД 2 типа [3]. Установленная при активном скрининге в разных возрастных группах истинная распространенность СД в России приблизительно в 2-3 раза превысила официально зарегистрированную и составила около 10 миллионов человек (7% населения нашей страны).

Колоссальные экономические расходы, социальный ущерб, высокая инвалидизация и смертность при СД связаны с развитием сосудистых осложнений, в частности, диабетической нефропатии (ДН), занимающей ведущие позиции в структуре причин терминальной почечной недостаточности [1,4,5]. В США и странах Европы на долю СД приходится до 44-46,5% больных, получающих заместительную почечную терапию.

В силу прогрессирующего характера течения ДН и ограниченных возможностей ее лечения на поздних стадиях особую актуальность приобретает раннее выявление нефропатии на этапе потенциально обратимых изменений в почках с целью своевременного начала нефропротективной терапии. Единственным используемым в обычной клинической практике методом ранней диагностики ДН является определение альбуминурии, которая коррелирует с выраженностью морфологических изменений в почках [6]. Экскреция альбумина с мочой от 30 до 300 мг/сут (30-300 мг/г креатинина мочи), которую ранее называли микроальбуминурией, длительное время считалась маркером начальных функциональных и структурных изменений в почке при СД. Однако проведенные к настоящему

времени исследования доказали, что характерные для СД экспансия мезангия, увеличение толщины гломерулярной базальной мембраны и объема клубочков обнаруживаются и при меньших значениях альбуминурии (<30 мг/сут или <30 мг/г креатинина мочи). При наличии микроальбуминурии эти изменения более выражены, в части клубочков уже может определяться гломерулосклероз, а появление стойкой протеинурии свидетельствует о потере около 50–70% клубочков [5-8]. Сегодня микроальбуминурию называют "высокой альбуминурией" (подчеркивая, что это уже клинически значимый, а не самый ранний признак), для альбуминурии <30 мг/сут, традиционно считавшейся "нормоальбуминурией", предложен термин "повышенная альбуминурия", а "оптимальной" считают альбуминурию <10 мг/сут [8-10]. Убедительно доказано, что альбуминурия 30-300 мг/сут и даже 10-30 мг/сут достоверно ассоциируется с повышением риска развития сердечно-сосудистых катастроф и общей смертности даже при отсутствии СД и артериальной гипертонии, в то время как у больных СД эта связь еще более тесная. Поэтому значение повышения альбуминурии для диагностики субклинической ДН далеко неабсолютное.

Более информативными и специфичными ранними маркерами поражения почек при СД могут быть структурно-функциональные белки подоцитов – ключевых компонентов гломерулярного фильтра [11,12]. Целью исследования было изучение значения экскреции с мочой маркеров подоцитарного повреждения (нефрина и подоцина) для ранней диагностики ДН у больных СД с разной выраженностью альбуминурии/протеинурии.

## Материал и методы

В исследование были включены 74 пациента с СД, в том числе 30 – с СД 1 типа и 44 – с СД 2 типа. Среди них было 37 мужчин и 37 женщин в возрасте от 18 до 80 лет. Средний возраст пациентов с СД 1 и 2 типа типа составил 36,9±17 лет и 60,5±10 лет, соответственно, длительность заболевания – 18,4±13 лет и 11,5±7,5 лет. Контрольную группу составили 10 здоровых добровольцев, в том числе 4 мужчины и 6 женщин в возрасте от 19 до 77 лет.

Из исследования исключали пациентов с декомпенсированным СД (уровень гликозилированного гемоглобина $HbA_{1c}$ >10%), протеинурией более 2 г/сут, СКФ<15 мл/мин/1,73 м$^2$, острым воспалительным заболеванием любой этиологии на момент исследования, острым или хроническим гломерулонефритом, ишемической болезнью почек, злокачественной опухолью, системными васкулитами, амилоидозом, сердечной недостаточностью III-IV функционального класса (по NYHA), острым нарушением мозгового кровообращения, тяжелой артериальной гипертонией, а также беременных женщин.

У всех больных определяли концентрацию альбумина в моче иммунотурбидиметрическим методом и рассчитывали соотношение концентрации альбумина к креатинину мочи. СКФ рассчитывали по формуле CKD-EPI. Содержание нефрина (n=74) и подоцина (n=70) в утренней порции мочи измеряли с помощью наборов для иммуноферментного анализа (ELISA Kit) производства CUSABIO (China) с расчетом концентрации на единицу креатинина мочи в исследованном образце.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием компьютерной программы STATISTICA 10.0. При анализе уровней медиаторов в моче, имеющих отличное от нормального распределение, оценивали медиану и интерквартильный размах [25%; 75%]. При сравнении двух групп использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Для оценки связей между исследуемыми показателями применяли непараметрический корреляционный анализ по методу Спирмена. Достоверность различий частот в двух группах оценивали с помощью критерия $\chi^2$ с поправкой Йетса.

## Результаты

Содержание маркеров подоцитарного повреждения сравнивали в трех группах больных СД, различавшихся по выраженности альбуминурии/протеинурии [8]: 1-я (n=41) – альбуминурия <30 мг/г креатинина мочи (А1), 2-я (n=13) – альбуминурия 30-300 мг/г (А2), 3-я (n=20) – протеинурия. Артериальная гипертония наблюдалась у 52 (70%) из 74 обследованных, преимущественно у больных СД 2 типа. Для лечения артериальной гипертонии применяли ингибиторы АПФ и блокаторы кальциевых каналов. ХБП 1 стадии выявлена у 41 пациента, ХБП 2 стадии – у 25, ХБП 3 стадии – у 8.

Учитывали нефринурию и подоцинурию, превышавшие 75 перцентиль в контрольной группе (т.е. практически не встречающиеся у здоровых людей): >5,84 нг/мл/г и >1,73 нг/мл/г, соответственно. Нефринурия определялась у 69% (52/74) больных СД, в том числе у 63% (26/41) пациентов 1-й группы, у 77% (10/13) – 2-й группы и у 80% (16/20) – 3-й группы (рис. 1). Подоцинурия была выявлена у 74% (31/70) больных СД, в том числе у 78% (31/40) пациентов 1-й группы, у 54% (7/13) – 2-й группы и у 83% (52/70) – 3-й группы (рис. 2). Соотношение больных СД 1 и СД 2 типа с нефринурией и подоцинурией в каждой группе было практически одинаковым.

Средний уровень нефрина в моче у больных СД 1 и 2 типа достоверно не отличался в 1-й группе (7,06 [5,98;7,22] и 7,03 [6,07;7,82] нг/мл/г, соответственно; p>0,05) и 2-й группе (9,56 [7,66;9,56] и 6,91 [6,73;7,06] нг/мл/г; p>0,05), что, по-видимому, отражает общность механизмов повреждения подоцитов при диабете. При клинически явной ДН, протекающей с протеинурией, экскреция нефрина с мочой была достоверно выше, чем у пациентов с альбуминурией А1 (табл. 1). У пациентов с СД 1 типа и протеинурией экскреция нефрина с мочой достоверно превышала таковую у больных СД 2 типа (8,67 [8,04;9,93] и 7,46 [7,38;7,68] нг/мл/г, соответственно, p<0,05).

Средний уровень подоцина в моче в трех группах был одинаково высоким (табл. 1) и не отличался у пациентов с СД 1 и 2 типа: 2,50 [2,10;2,86] и 2,70 [2,40;3,01] нг/мл у пациентов с СД 1 и 2 типа и альбуминурией А1, соответственно (p>0,05); 2,05 [2,03;2,45] и 2,60 [2,0;3,27] нг/мл/г у пациентов с СД 1 и 2 типа и альбуминурией А2 (p>0,05); 2,60 [2,12;3,09] и 2,80 [2,20;4,24] нг/мл/г у пациентов с СД 1 и 2 типа и протеинурией (p>0,05).

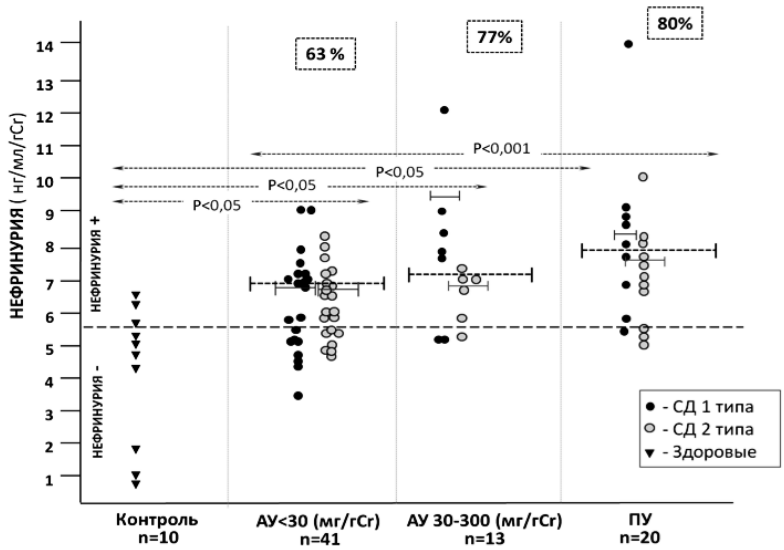



**Рис. 1. Нефринурия у больных сахарным диабетом (n=74).** АУ - альбуминурия, ПУ - протеинурия

У пациентов с СД 1 типа выявлена прямая корреляция нефринурии и альбуминурии (r=0,47; p<0,05), которая была более выраженной у больных с альбуминурией А2 (r=0,947; p<0,05). Наиболее сильной и достоверной была взаимосвязь нефринурии с протеинурией (r=0,953; p<0,01).

Нефринурия и подоцинурия у больных СД 1 типа прямо коррелировали с сывороточным уровнем креатинина сыворотки крови (r=0,489; p<0,05 и r=0,468; p<0,05, соответственно) и обратно − с расчетной СКФ (r=-0,461; p<0,05 и r=-0,36; p<0,05, соответственно), что отражает роль подоцитарного повреждения не только в нарушении проницаемости гломерулярного фильтра, но и в развитии гломерулосклероза и формировании дисфункции почек. На это указывает и выявленная нами прямая взаимосвязь между нефринурией и длительностью СД, которая была достоверной и имела наибольшую силу у пациентов с расчетной СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м$^2$, независимо от типа диабета (r=0,73; p<0,05). У пациентов с длительностью СД 1 и СД 2 менее 5 лет нефринурия прямо коррелировала с концентрацией $HbA_{1c}$ (r=0,84; p<0,01).

На величину нефринурии при разной длительности СД оказывала влияние АГ, особенно у больных СД 2 типа, у которых она часто предшествовала развитию патологии почек. У данной категории больных нами выявлена прямая достоверная связь систолического АД с экскрецией нефрина с мочой (r=0,33; p<0,05).

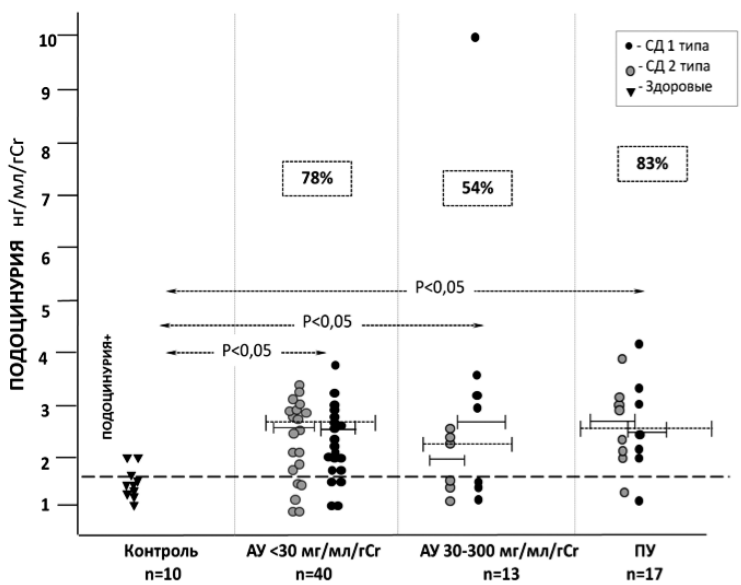



**Рис. 2. Подоцинурия у больных сахарным диабетом (n=70).** АУ - альбуминурия, ПУ - протеинурия

**ТАБЛИЦА 1. Средние показатели нефринурии и подоцинурии в группах больных сахарным диабетом**

| | Нефринурия (нг/мл/г) | Подоцинурия (нг/мл/г) |
|---|---|---|
| Больные СД | | |
| Альбуминурия <30 мг/г (I) | 7,04 [6,07;7,22] n=26 | 2,50 [2,03;3,01] n=31 |
| Альбуминурия 30-300 мг/г (II) | 7,36 [6,73;9,56] n=10 | 2,03 [1,48;3,04] n=7 |
| Протеинурия (III) | 7,76 [7,42;8,49] n=16 | 2,70 [2,03;3,73] n=14 |
| Здоровые (IV) | 5,3 [1,0;5,84] n=10 | 1,56 [1,21;1,73] n=10 |
| p | $p_{I-III}$ <0,001<br>$p_{I-IV}$ <0,05<br>$p_{I-II}$ >0,05<br>$p_{II-IV}$ <0,05<br>$p_{II-III}$ >0,05<br>$p_{III-IV}$ <0,05 | $p_{I-III}$ >0,05<br>$p_{I-IV}$ <0,05<br>$p_{I-II}$ >0,05<br>$p_{II-IV}$ <0,05<br>$p_{II-III}$ >0,05<br>$p_{III-IV}$ <0,05 |

Примечание: приведены медианы и интерквартильный размах

## Обсуждение

Современные достижения молекулярной медицины и экспериментальной нефрологии позволили расширить представления о механизмах, приводящих к развитию альбуминурии и протеинурии. Подтверждена ключевая роль в этих процессах подоцитов – основных компонентов щелевой диафрагмы клубочков [13-17]. Сложное структурное устройство подоцита обеспечивает широкий набор его функций и приспособительных реакций в физиологических условиях, но в то же время делает эту клетку очень чувствительной к повреждению.

После воздействия различных патогенных факторов, ассоциированных с СД (гипергликемии, конечных продуктов гликозилирования, компонентов активированной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [РААС], внутриклубочковой гипертонии, оксидативного стресса и др.), подоциты подвергаются структурно-функциональным изменениям (так называемая "подоцитопатия"). Признаками подоцитопатии являются сглаживание ножек подоцитов с нарушением проницаемости щелевидной диафрагмы, гипертрофия, апоптоз, отслоение подоцитов от базальной мембраны клубочка со слущиванием их в мочевое пространство и появлением в моче как целых клеток (подоцитурия), так и структурных белков (нефринурия), уменьшение количества подоцитов в клубочке (подоцитопения) [12,18-23]. Ультраструктурные и функциональные нарушения в подоцитах предшествуют повышению альбуминурии и могут обнаруживаться даже при непродолжительном течении СД, что определяет еще один важный аспект изучения маркеров подоцитарной дисфункции – для ранней диагностики и мониторирования течения ДН.

По нашим данным, высокая экскреция маркеров подоцитарного повреждения отмечалась у части пациентов с альбуминурией <30 мг/г, а при развитии протеинурии высокие нефринурия и подоцинурия встречались чаще. Самая высокая нефринурия определялась у пациентов с протеинурией, что отражало более выраженные изменения в подоцитах при клинически явной ДН. Полученные нами результаты согласуются с данными других исследований, свидетельствующими о вовлечении подоцитов в процессы инициации почечного повреждения при СД. В частности, A. Patari и соавт. [24] в исследовании, проводившимся методом поперечного среза, выявили нефринурию методом иммуноблоттинга у 30% больных СД 1 типа с нормоальбуминурией (в нашем исследовании соответствует альбуминурии А1), у 17% – с микроальбуминурией (в нашем исследовании соответствует альбуминурии А2) и у 28% – с протеинурией, тогда как в моче здоровых добровольцев нефрин не определялся. B. Jim и соавт. [25] обнаружили нефринурию у 54% больных с нормоальбуминурией и у всех больных СД 2 типа с протеинурией и микроальбуминурией. Как и в нашем исследовании, средняя экскреция нефрина с мочой у пациентов с микроальбуминурией и особенно протеинурией достоверно превышала таковую у пациентов с меньшей альбуминурией.

Повышенные концентрации глюкозы, воздействуя на подоциты, активируют экспрессию в них коллагена IV типа и фибронектина, подавляют механизмы расщепления внеклеточного матрикса (снижают продукцию матриксной металлопротеиназы 2 типа и увеличивают продукцию ее тканевого ингибитора), что приводит к утолщению базальной мембраны клубочков [20]. Гипергликемия вызывает реорганизацию актиновых фибрилл в цитоскелете подоцита с нарушением архитектоники его тела и ножек, способствуя таким образом развитию альбуминурии/протеинурии [20]. Одним из основных механизмов, посредством которых гипергликемия оказывает повреждающее действие на структуры почки, в том числе подоциты, является неферментативное гликозилирование белков с образованием токсичных продуктов. Наибольшее повреждающее действие оказывают конечные продукты гликозилирования. Они образуются в организме больного СД в течение нескольких месяцев, после чего даже тщательная компенсация гликемии уже не способна полностью устранить присутствие этих веществ. Именно необратимостью конечных продуктов гликозилирования объясняют продолжающееся прогрессирование сосудистых осложнений даже при хорошей компенсации СД. Подоциты являются мишенью для конечных продуктов гликозилирования, о чем свидетельствует экспрессия ими соответствующих рецепторов. Так, *in vitro* было продемонстрировано снижение экспрессии нефрина подоцитами экспериментальных животных с СД и пациентов с СД под действием гликированного альбумина, эффект которого проявлялся при взаимодействии с рецепторами конечных продуктов гликозилирования [26]. Экспрессию рецепторов конечных продуктов гликозилирования в подоцитах активирует не только гипергликемия, но и ангиотензин II через $AT_2$-рецепторы [26]. Эти сигнальные пути могут представлять дополнительный интерес как потенциальный объект воздействия препаратов, блокирующих РААС, с точки зрения уменьшения токсических эффек-

тов конечных продуктов гликозилирования.

В нашем исследовании у пациентов с СД 1 и СД 2 типа с длительностью заболевания не более 5 лет определялась сильная и высоко достоверная взаимосвязь нефринурии с уровнем гликозилированного гемоглобина, что также указывает на ключевую роль гипергликемии в формировании подоцитарной дисфункции даже при непродолжительном течении СД и подчеркивает необходимость достижения оптимального контроля гликемии для профилактики развития и нарастания тяжести ДН.

По современным представлениям, повреждающее воздействие на подоциты оказывает системная, а также внутриклубочковая гипертония, что было продемонстрировано при ДН и гипертоническом нефроангиосклерозе [27-30]. Установлено, что длительное воздействие мощного гидравлического пресса приводит к механическому растяжению подоцитов, нарушению синтеза адгезивных белков, снижению экспрессии ряда структурных подоцитарных белков [31]. Введение ангиотензина II крысам помимо развития артериальной гипертонии сопровождалось апоптозом подоцитов и уменьшением экспрессии нефрина [32]. Кроме того, в эксперименте показано, что подоциты сами являются одним из источников синтеза компонентов РААС в почке. Высокие концентрации глюкозы и механическое растяжение индуцируют синтез ангиотензина II подоцитами через активацию экспрессии ангиотензиногена. Под действием повреждающих факторов подоциты экспрессируют $AT_1$- и $AT_2$-рецепторы, приобретая, таким образом, способность отвечать на действие циркулирующего ангиотензина II. Помимо гипергликемии и механического растяжения продукцию ангиотензина II в подоцитах активируют трансформирующий фактор роста $\beta_1$, реактивные кислородные радикалы, компоненты белков, выделяющихся с мочой [33,34].

В нашем исследовании достоверная взаимосвязь артериальной гипертонии с выраженностью экскреции нефрина с мочой определялась у больных СД 2 типа, в то время как при СД 1 типа она не достигла статистической значимости, что, как мы полагаем, связано с большей частотой артериальной гипертонии именно у больных СД 2 типа. Больные СД 2 типа были старше, многие из них уже имели АГ к моменту развития ДН.

Экспериментальными исследованиям последних лет убедительно доказано, что повреждение подоцитов играет важную роль не только в нарушении проницаемости фильтрационного барьера и развитии протеинурии, но и в формировании гломерулосклероза и нарушении функции почек [15]. При интенсивном или продолжительном воздействии повреждающих факторов происходит значительное слущивание подоцитов в мочевое пространство, что при ограниченной пролиферативной способности этих клеток приводит к подоцитопении. На месте потери подоцита базальная мембрана клубочков оголяется и сращивается с капсулой Шумлянского-Боумена, формируя очаги гломерулосклероза. Кроме того, в процессе повреждения подоциты утрачивают способность экспрессировать специфические подоцитарные белки, меняют эпителиальный фенотип и начинают экспрессировать маркеры мезенхимальных клеток. Подобно фибробластам, трансдифференцированные подоциты приобретают способность продуцировать матриксные белки (фибронектин, коллаген и др.), ускоряя, таким образом, формирование гломерулосклероза и нарушение функции почек [15,34,35].

На важную роль подоцитарной дисфункции в механизмах прогрессирования ДН косвенно указывают и результаты нашего исследования. Так, у пациентов с СД с разной выраженностью альбуминурии/протеинурии экскреция с мочой нефрина прямо коррелировала с уровнем креатинина сыворотки крови и обратно − с СКФ, а у пациентов со стойким снижением СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м$^2$ отмечалась сильная прямая взаимосвязь между нефринурией и длительностью СД, что отражает причинно-следственную взаимосвязь пролонгированного повреждения подоцитов при длительном течении СД с развитием дисфункции почек.

## Заключение

Современные скрининговые тесты позволяют выявить ДН только на стадии клинически значимой альбуминурии (А1-А2), хотя начальные структурные и функциональные нарушения в почках развиваются задолго до повышения экскреции с мочой альбумина. В нашем исследовании было показано, что у большинства (от 63 до 74%) больных СД определяется достоверное увеличение уровня в моче маркеров повреждения подоцитов (нефрина, подоцина), предшествующее развитию клинически значимой альбуминурии и протеинурии. С учетом результатов предыдущих экспериментальных исследований полученные данные указывает на возможность использования данных мочевых тестов для ранней диагностики гломерулярного повреждения при СД. Тесные корреляции уровней биомаркеров подоцитарной дисфункции (в большей степени нефринурии) в моче с клиническими проявлениями поражения почек (выраженностью альбуминурии/протеинурии, артериальной гипертонией, почечной дисфункцией), а также с уровнем гликозилированного гемоглобина крови указывают на перспективы применения изученных мочевых тестов для неинвазивного мониторирования развивающихся при СД гломерулярных изменений и оценки риска их прогрессирования. Необходимы дальнейшие более крупные исследования с целью определения диагностических концентраций нефрина и подоцина и оценки чувствительности и специфичности данных мочевых тестов в качестве ранних маркеров поражения почек при СД.

1. International Diabetes Federation atlas (7th edition update). Brussels, Belgium. International Diabetes Federation; 2015. Available from: http://www.diabetesatlas.org/
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. Сахарный диабет 2017; 20(1):13-41.

3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет 2016;19(2):104-12.
4. Дедов И.И. Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике. Сахарный диабет 2010;13(3):6-13.
5. Шестакова М.В., Шамхалова М.Ш., Ярек-Мартынова И.Я. и др. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: достижения, нерешенные проблемы и перспективы лечения. Сахарный диабет 2011;14(1):81-8.
6. Shestakova M, Mukhin N, Dedov I, et al. Protein-loading test, urinary albumin excretion and renal morphology in diagnosis of subclinical diabetic nephropathy. J Int Med 1992;231(3):213-7.
7. Dalla Vestra M, Saller A, Bortoloso E, et al. Structural involvement in type 1 and type 2 diabetic nephropathy. Diabetes Metab 2000;26(4):8-14.
8. Смирнов А.В., Добронравов В.А, Кисина А.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению диабетической нефропатии. Нефрология 2015;19(1):67-77.
9. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update. Am J Kidney Dis 2012;60(5):850-86.
10. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int 2013;3:1-150.
11. Lee SY, Choi ME. Urinary biomarkers for early diabetic nephropathy: beyond albuminuria. Pediatr Nephrol 2015;30(7):1063–75.
12. Бобкова И.Н., Шестакова М.В., Щукина А.А. Диабетическая нефропатия – фокус на повреждение подоцитов. Нефрология 2015;2(19):33-44.
13. Pavenstadt H, Kriz W, Kretzler M. Cell biology of the glomerular podocyte. Physiol Rev 2003;83(1):253-307.
14. Barisoni L, Kopp JB. Update in podocyte biology: putting one's best foot forward. Curr Opin Nephrol Hypertens 2003;12(3):251-8.
15. Shankland SJ. The podocyte′s response to injury: Role in proteinuria and glomerulosclerosis. Kidney Int 2006:69;2131-47.
16. Kriz W, Elger M, Nagata M, et al. The role of podocytes in the development of glomerular sclerosis. Kidney Int 1994;suppl 45;S64-S72
17. Granier C, Makni K, Molina L. Gene and protein markers of diabetic nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2008;23:7922-799.
18. Ziyadeh FN, Wolf G. Pathogenesis of podocytopathy and proteiuria in diabetic glomerulopathy. Curr Diab Rev 2008;4:39-45.
19. Wolf G, Chen S, Ziyadeh FN. From the periphery of glomerular capillary wall toward the center of disease. Podocyte injury comes of age in diabetic nephropathy. Diabetes 2005;54(6):1626-34.
20. Stitt-Cavanagh E, MacLeod L, Kennedy CRJ. The podocyte in diabetic kidney disease. Scient World J 2009; 9:1127-39.
21. Reddy GR, Kotlyarevska K, Ransom RF. The podocyte and diabetes mellitus: is the podocyte key to the origins of diabetic nephropathy? Curr Opin Nephrol Hypertens 2008;17:32-6.
22. Steffes MW, Schmidt D, McGregory R, Basgen JM. Glomerular cell number in normal subject and in type 1diabetic patients. Kidney Int 2001;59:2104-13.
23. Pätäri A, Forsblom C, Havana R, et al. Nephrinuria in diabetic nephropathy of type 1 diabetes. Diabetes 2003;52:2969-74.
24. Jim B, Ghanta M, Qipo A, et al. Dysregulated nephrin in diabetic nephropathy of type 2 diabetes: A cross Sectional study. PLoS ONE 2012;7(5):e36041.
25. Gruden G, Perin PC, Camussi G. Insight on the pathogenesis of diabetic nephropathy from the study of podocyte and mesangial cell biology. Curr Diab Rev 2005;1(1):27-40.
26. Cooper ME. Interaction of metabolic and haemodinamic factors in mediating experimental diabetic nephropathy. Diabetologia 2001;44:1957-72.
27. Wang G, Lai FM, Kwan BC, et al. Podocyte loss in human hypertensive nephrosclerosis. Am J Hypertens 2009;22:300-6.
28. Forbes JM, Bonnet F, Russo LM, et al. Modulation of nephrin in the diabetic kidney: association with systemic hypertension and increasing albuminuria. J Hypert 2002;20(5):985-92.
29. Amazonas RB, de Almedia Sanita R, Kawashi H, et al. Prevention of hypertension with or without renin-angiotensin system inhibition precludes nephrin loss in the early stage of experimental diabetes mellitus. Nephron Physiol 2007;107:57-64.
30. Lewko B, Stepinski J. Hypergliycemia and mechanical stress: Targeting the renal podocyte. J Cell Physiol 2009;221(2):288-95.
31. Jia J, Ding G, Zhu J, et al. Angiotensin II infusion induced nephrin expression changes and podocyte apoptosis. Am J Nephrol 2008;28(3):500-7.
32. Abbate M, Zoja C, Morigi M, et al. Transforming growth factor-beta1 is up-regulated by podocytes in response to excess intraglomerular passage of proteins: a central pathway in progressive glomerulosclerosis. Am J Pathol 2002;161(6): 2179–93.
33. Durvasula RV, Petermann AT, Hiromura K, et al. Activation of a local tissue angiotensin system in podocytes by mechanical strain. Kidney Int 2004;65(1):30–9.
34. Li Y, Kang YS, Dai C, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition is a potential pathway leading to podocyte dysfunction and proteinuria. Am J Pathol 2008; 172(2):299–308.
35. Liu Y. New insights into epithelial-mesenchymal transition in kidney fibrosis. J Am Soc Nephrol 2010;21:212-22.


## Clinical significance of nephrin and podocin urinary excretion in patients with diabetes mellitus

**I. Bobkova, A. Shchukina, M. Shestakova**


**Aim.** To evaluate the clinical significance of nephrin and podocin urinary excretion for early diagnosis of diabetic nephropathy in patients with type 1 and type 2 diabetes.

**Material and methods.** We studied 74 diabetic patients (type 1 in 30 patients and type 2 in 44 patients). They were distributed into three groups: 41 patients with albuminuria <30 mg/g Cr (AU1), 13 patients with albuminuria 30-300 mg/g Cr (AU2) and 20 patients with proteinuria. Estimated glomerular filtration rate (GFR) was reduced to 60-90 and <60 ml/min/1.73 $m^2$ in 25 and 8 patients, respectively. Arterial hypertension was found in 52 patients (70%), mainly with type 2 diabetes. Ten healthy subjects were studied as a control group. Urinary levels of nephrin and podocin were measured by ELISA.

**Results.** High nephrinuria (>5.84 ng/ml/g) was found in 63%, 77% and 80% of patients with AU1, AU2, and proteinuria, respectively. The median urinary nephrin levels in patients with AU1 and AU2 did not differ in type 1 and type 2 diabetes. In patients with proteinuria, the median urinary nephrin level was significantly higher compared with that in patients with AU1 and AU2 ($p<0.05$). Podocinuria was increased (>1,73 ng/ml/g) in 78%, 54% and 83% patients with AU1, AU2, and proteinuria, respectively. There was a direct correlation between nephrinuria and albuminuria, particularly in patients with AU2 ($r=0.947$, $p<0.05$). In type 1 diabetes, nephrinuria and podocinuria correlated directly with serum creatinine ($r=0.489$, $p<0,05$, and $r=0.468$, $p<0.05$) and indirectly with GFR ($r=-0.461$, $p<0.05$). In patients with GFR<60 ml/min/1.73 $m^2$, there was a direct relationship between nephrinuria and diabetes duration, that was independent on diabetes type. In patients with diabetes of a shorter duration (<5 years), nephrinuria correlated directly with HbA1c level ($r=0.84$, $p<0,01$), and in type 2 diabetes it correlated with systolic blood pressure ($r=0.73$, $p<0.05$).

**Concluson.** Nephrinuria and podocinuria can be useful markers for early diagnosis and monitoring of DN.



**Key words.** *Diabetes mellitus, diabetic nephropathy, albuminuria, proteinuria, podocytes damage, nephrinuria, podocinuria.*

**Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (5), 31-36.**

# Радикал-продуцирующая функция нейтрофилов у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами

**А.Е. Шеримова[1], М.М. Созарукова[1], Т.Н. Краснова[1,2], Е.В. Проскурнина[1], П.И. Новиков[2], Н.А. Мухин[1,2]**

Факультет фундаментальной медицины, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва

**Цель.** Изучить нарушения радикал-продуцирующей функции нейтрофилов у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами.

**Материал и методы.** У 40 пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами определяли показатели радикал-продуцирующей функции нейтрофилов методом кинетической хемилюминесценции с математической обработкой кривой. Контрольную группу составила 50 практически здоровых доноров.

**Результаты.** У пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом выявлено увеличение внеклеточной и снижение внутриклеточной радикал-продуцирующей способности нейтрофилов. Величина показателей свободнорадикального дисбаланса и форма кривых отличались в зависимости от тяжести и течения заболевания.

**Заключение.** У пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами наблюдаются нарушения радикал-продуцирующей функции нейтрофилов, которые могут иметь значение для прогнозирования течения заболевания.

**Ключевые слова.** *АНЦА-ассоциированный васкулит, нейтрофилы, радикал-продуцирущая функция.*

**Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (5), 37-40.**

В группу системных васкулитов, ассоциированных с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА), входят гранулематоз с полиангиитом (Вегенера; ГПА), микроскопический полиангиит (МПА), эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) [1,2]. АНЦА-ассоциированные системные васкулиты характеризуются тяжелым течением, неблагоприятным прогнозом и высокой смертностью. В последнее время в структуре смертности, наряду с агрессивным течением васкулита, отмечается тенденция к увеличению доли инфекционных осложнений [3].

Главная мишень аутоиммунного ответа при АНЦА-ассоциированных васкулитах – нейтрофилы, в результате чего страдает их радикал-продуцирующая функция [4,5]. Одним из надежных методов ее оценки является хемилюминесценция, активированная различными стимулами. Ранее был предложен метод, предполагающий двухэтапную стимуляцию фагоцитов крови и оценку различных параметров радикал-продуцирующей функции, в том числе интенсивности спонтанного ответа, праймированного ответа, стимулированного ответа, коэффициентов активации и затухания [6]. Альтернативой этому методу может служить кинетическая хемилюминесценция с математической обработкой кривой, позволяющей объективизировать анализ полученных данных и выявить новые параметры, описывающие этот сложный процесс.

Целью исследования было изучение нарушений радикал-продуцирующей функции нейтрофилов у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами.

## Материалы и методы

В проспективное исследование включали пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом, соответствовавшим критериям Американской коллегии ревматологов и рекомендациям конференции в Чапел-Хилле (2012). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Группу сравнения составили 50 практически здоровых доноров.

АНЦА к протеиназе-3 (ПР-3) и миелопероксидазе (МПО) определяли методом иммуноферментного анализа (верхняя граница нормы – 5 МЕ/мл). Активность васкулита оценивали с использованием индекса активности BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score, version 3.0), тяжесть необратимого поражения органов – с помощью индекса VDI (Vasculitis Damage Index).

Оценку функциональной активности нейтрофильного звена лейкоцитов проводили методом хемилюминесценции с двойной последовательной стимуляцией. Этот подход основан на регистрации динамики свечения нейтрофилов, последовательно стимулированных двумя веществами с разным механизмом действия [7]. На первом этапе нейтрофилы стимулировали форбол-12-миристат-13-ацетатом (ФМА) с внутриклеточным механизмом действия, на втором этапе проводили стимуляцию формил-метионил-лейцил-фенилаланином (фМЛФ), который обладает внеклеточным механизмом действия. Двойная стимуляция приводит к максимально полному ответу нейтрофилов и, следовательно, к улучшению чувствительности и точности получаемых результатов (рис. 1). Определяли удельную базальную активность нейтрофила, коэффициент затухания (A2/A1) и величину ответа на стимул по площади за 30 минут после добавления фМЛФ. Полученные данные сравнивали с контролем [8].

С целью уточнения способности нейтрофилов к внутри- и внеклеточной продукции активных форм кислорода (АФК) использовали метод математического моделирова-

Адрес: Москва, 119435, Россолимо, 11/5

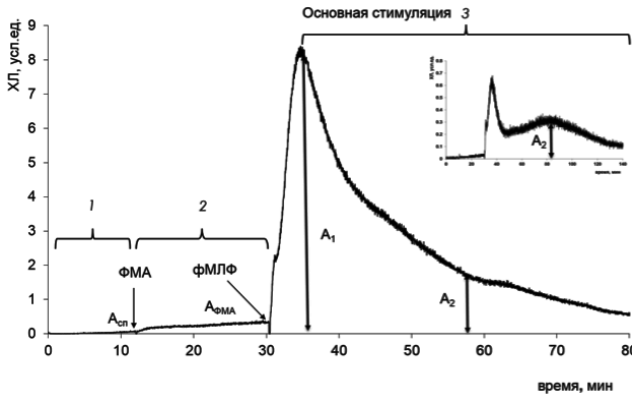



**Рис. 1. Типичная кривая развития ХЛ при двойной стимуляции нейтрофилов.** (1) — спонтанная ХЛ, (2) — предстимуляция ФМА, (3) — основная стимуляция фМЛФ. Стрелками обозначены точки, когда добавляли стимулирующие вещества

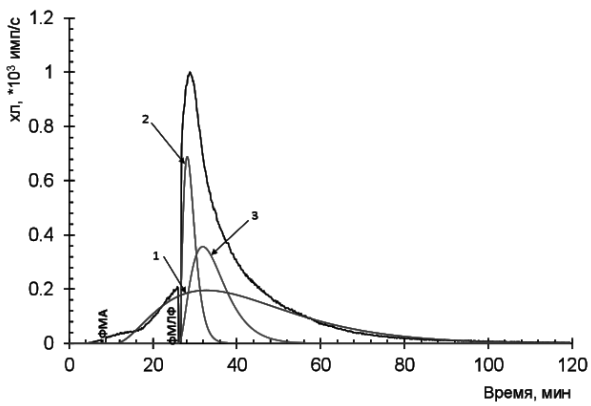



**Рис. 2. Кинетическая кривая ХЛ нейтрофилов донора с двухэтапной стимуляцией и результат математической деконволюции на три контура.** (1) ФМА-индуцированная продукция АФК, (2) "быстрая" фМЛФ-индуцированная вспышка, (3) "медленная" фМЛФ-индуцированная вспышка

ния кривой кинетической хемилюминесценции с помощью программного модуля на базе платформы LabView (разработчик А.Ю. Рябов), который позволяет разложить итоговый контур на экспоненциально-квадратичные составляющие. Кинетическую кривую раскладывали на три контура (рис. 2):

- ФМА-индуцированная продукция АФК (1),
- "быстрая" вспышка фМЛФ-индуцированной кривой, возможно, вызванная продукцией АФК цитоплазматической НАДФН-оксидазой (2),
- "медленная" вспышка, возможно, обусловленная внутриклеточной продукцией АФК (3).

Для каждой составляющей рассчитывали светосумму за 3000 секунд ($S_1$, $S_2$, $S_3$). Метод наглядно демонстрирует вклад различных источников продукции АФК в нейтрофилах.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного пакета GraphPad Prisma 5.0. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха. Для проверки гипотезы о нормальности распределения данных использовали критерий Шапиро-Уилка ($p>0,05$). Для изучения связи между данными применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Коэффициент корреляции считали достоверным при $p<0,05$. Достоверность различия между группами определяли с помощью критерия Манна-Уитни. Различия считали статистически достоверными при уровне значимости $p<0,05$.

## Результаты

В проспективное исследование были включены 40 больных с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами. Среди них было 30 мужчин и 10 женщин в возрасте 18–80 лет. Гранулематоз с полиангиитом (ГПА) диагностировали у 27 пациентов, микроскопический полиангиит (МПА) – у 5, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) – у 4. Все больные наблюдались в Клинике нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний имени Е.М. Тареева с 2012 по 2015 гг. На момент исследования у 9 больных определялась высокая активность системного васкулита (индекс BVAS 11–21), у 18 – умеренная (индекс BVAS 3–10), у 13 – ремиссия (индекс BVAS 0–2). Тридцать пять больных получали индукционную или поддерживающую иммуносупрессивную терапию, а 5 пациентов были обследованы до начала лечения.

Изменения радикал-продуцирующей способности нейтрофилов не зависели от нозологической формы васкулита (ГПА, МПА, ЭГПА), поэтому ее анализировали во всей выборке пациентов.

У больных с АНЦА-ассоциированными васкулитами по сравнению с контролем было отмечено повышение удельной пиковой активности нейтрофила ($p=0,01$), удельной интегральной активности нейтрофила ($p=0,02$), базальной радикал-продуцирующей активности ($p=0,006$) и достоверное снижение коэффициента затухания респираторного взрыва ($p=0,01$) (табл. 1).

У пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами деконволюция кинетической кривой привела к вычленению как трех ($n=10$), так и двух функций ($n=17$). Пациенты без "медленной" вспышки отличались между собой площадью кривой ФМА-индуцированной продукции АФК. По результатам деконволюции пациенты были условно разделены на 3 группы.

**ТАБЛИЦА 1. Радикал-продуцирующая функция нейтрофилов у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами и практически здоровых доноров**

| Показатель | Доноры | Пациенты с васкулитом | p |
|---|---|---|---|
| Удельная пиковая активность нейтрофила, $\times10^{-2}$ имп/(с×кл) | 2,4 (1,7;4,1) | 4,9 (2,5;7,0) | 0,01 |
| Удельная интегральная активность нейтрофила, имп/кл | 2374 (1728;3790) | 4148 (3001-6442) | 0,001 |
| Коэффициент затухания респираторного взрыва | 0,38 (0,32;0,42) | 0,30 (0,18;0,46) | 0,01 |
| Базальная радикал-продуцирующая активность, $\times10^{-2}$ имп/(с×кл) | 0,27 (0,17;0,32) | 0,42 (0,22;0,51) | 0,006 |

Примечание: приведены медианы и интерквартильный размах

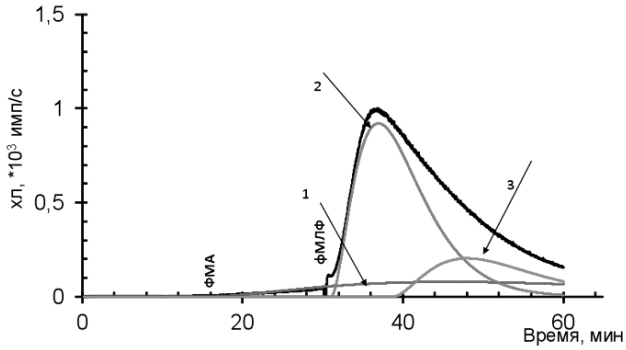



**Рис. 3. Кинетическая кривая ХЛ нейтрофилов пациента с двухэтапной стимуляцией и математической деконволюцией, в результате которой были получены три составляющих контура**

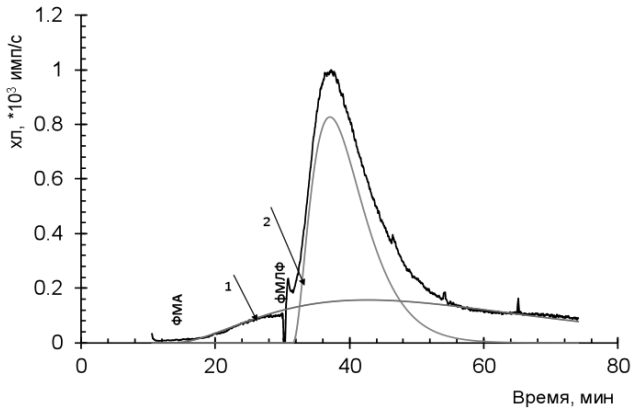



**Рис. 4. Кинетическая кривая ХЛ нейтрофилов пациента с двухэтапной стимуляцией и результат математической деконволюции на три контура.** Отсутствует фМЛФ-индуцированная "медленная" вспышка

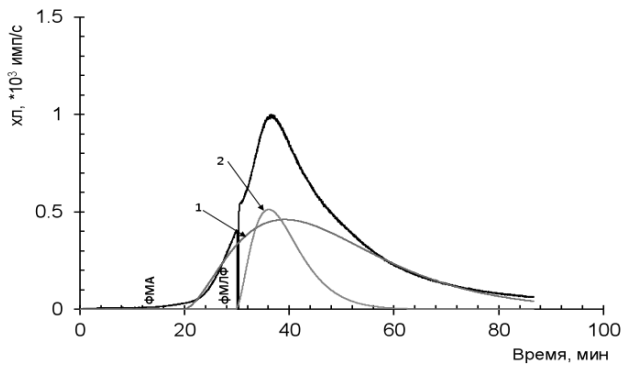



**Рис. 5. Кинетическая кривая ХЛ нейтрофилов пациента с двухэтапной стимуляцией и результат математической деконволюции на три контура.** Отсутствует фМЛФ-индуцированная "медленная" вспышка и сильно выражена ФМА-индуцированная продукция АФК.

Первую группу составили 9 пациентов с активным АНЦА-ассоциированным васкулитом с поражением легких (у 6), длительностью болезни до 2 лет и индексом VDI<3. У 3 пациентов во время госпитализации наблюдали развитие вторичной инфекции. На кинетической кривой продукции свободных радикалов присутствовали все три составляющие, как и у доноров (рис. 3).

Во вторую группу вошли 7 пациентов с разной степенью активности системного васкулита, поражением не только легких, но и почек (у 3), длительностью болезни от 1 до 6 лет и индексом VDI от 2–4. Вторичная инфекция развилась у 1 больного. На кинетической кривой продукции свободных радикалов отсутствовала "медленная" вспышка при нормальной ФМА-индуцированной вспышке (рис. 4).

Третью группу составили 10 пациентов с умеренной активностью и ремиссией системного васкулита, поражением почек и легких (у 7), длительность болезни 2–23 лет, индексом VDI 4–8. Развитие вторичной инфекции во время госпитализации отметили у 6 пациентов. На кинетической кривой продукции свободных радикалов отсутствовала "медленная" вспышка в сочетании с выраженной ФМА-индуцированной хемилюминсценацией (рис. 5).

Площадь ($S_1$) ФМА-индуцированного ответа у здоровых доноров была значительно ниже, чем у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами, а площадь "быстрой" ($S_2$) и "медленной" ($S_1$) вспышек фМЛФ-индуцированного ответа – достоверно выше (табл. 2).

У больных 3-й группы площадь ($S_1$) ФМА-индуцированного ответа достоверно превышала таковую у больных 1-й группы ($p=0,002$) и 2-й группы ($p=0,01$); различия между 1-й и-2-й группами были недостоверными ($p=0,2$). Площадь "быстрой" вспышки ($S_2$) по фМЛФ-индуцированному ответу у пациентов трех группах не отличалась (табл. 3). При корреляционном анализе выявлена прямая зависимость между площадью ($S_1$) ФМА-индуцированного ответа и VDI ($r=0,42$; $p<0,05$).

## Обсуждение

Одну из ключевых ролей в патогенезе АНЦА-ассоциированных васкулитов играет нарушение радикал-продуцирующей способности нейтрофилов, детальное изучение которой может помочь для оценки течения заболевания. В данной работе был применен новый подход к анализу продукции свободных радикалов нейтрофилами методом кинетической активированной хемилюминесценции с применением математической деконволюции.

Радикал-продуцирующая способность нейтрофилов у больных АНЦА-ассоциированными васкулитами была повышена по сравнению с контролем за счет усиления базальной и стимулированной ФМА и фМЛФ продукции свободных радикалов нейтрофилами. В то же время радикал-продуцирующая функция нейтрофилов при АНЦА-ассоциированных васкулитах является дефицитной, о чем свидетельствует значительное снижение коэффициента затухания стимулированной продукции свободных радикалов и отсутствие внутриклеточной

**ТАБЛИЦА 2. Радикал-продуцирующая функция нейтрофилов у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами и практически здоровых доноров: результат деконволюции**

| Показатель | Доноры | Пациенты с васкулитом | p |
|---|---|---|---|
| Площадь ФМА-индуцированного ответа ($S_1$) | 135 (133;138) | 391 (252;525) | 0,0001 |
| Площадь "быстрой" вспышки фМЛФ-индуцированного ответа ($S_2$) | 416 (415;423) | 360 (312;417) | 0,03 |
| Площадь "медленной" вспышки фМЛФ-индуцированного ответа ($S_3$) | 776 (764;817) | 317 (190;378) | 0,0001 |

Примечание: приведены медианы и интерквартильный размах

vitro. Proc Natl Acad Sci U S A 1990;87:4115-9.

**ТАБЛИЦА 3. Сопоставление различных составляющих радикал-продуцирующей функции нейтрофилов у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами**

| Показатель | 1-я группа | 2-я группа | 3-я группа |
|---|---|---|---|
| Площадь ФМА-индуцированного ответа ($S_1$) | 271,3±0,42 | 346,2±0,40 | 595,5±0,71 |
| Площадь "быстрой" вспышки фМЛФ-индуцированного ответа ($S_2$) | 386±0,39 | 423,3±0,45 | 359,5±0,33 |

Примечание: S1 у пациентов 3-й группы достоверно выше, чем у пациентов 1-й группы (p=0,002) и 2-й группы (p=0,01). S2 у пациентов трех групп достоверно не отличалась

составляющей продукции свободных радикалов нейтрофилами.

Параметры, полученные при деконволюции радикал-продуцирующей кинетической кривой нейтрофилов, могут иметь диагностическое и прогностическое значение. Наличие всех трех кривых, последовательно отражающих окислительный баланс нейтрофилов, возможно, указывает на более благоприятное течение заболевания, в то время как отсутствие кривой, соответствующей "медленной" вспышке, отмечается при поражении легких и почек и ассоциируется с тенденцией к увеличению риска инфекционных осложнений, отсутствие "медленной" вспышки при повышенном ответе на ФМА свидетельствует о нарастании тяжести заболевания, при этом ответ на ФМА коррелирует с тяжестью необратимых поражении (индекс VDI).

## Заключение

У пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами наблюдаются нарушения радикал-продуцирующей функции нейтрофилов, которые могут иметь значение для прогнозирования течения заболевания, однако этот вопрос нуждается в изучении в дополнительных более крупных исследованиях.


1. Моисеев С.В., Новиков П.И., Мешков А.Д., Иваницкий Л.В. АНЦА-ассоциированные васкулиты: спорные вопросы классификации, диагностики и оценки активности и современные подходы к лечению. Клин фармако тер 2014;23:44-50.
2. Бекетова Т.В., Насонов Е.Л. Современные представления о классификации и лечении системных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: итоги 2011 г. Терапевтический архив 2012;5,68–74.
3. Новиков П.И. Клиническая оценка вариантов течения и прогноза гранулематоза с полиангиитом (Вегенера). Дисс. ... канд. мед. наук. М, 2015.
4. Falk RJ, Terrell RS, Charles LA, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in
5. Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease. Nat Rev Rheumatol 2014;10:463-73.
6. Проскурнина Е.В., Шеримова А.Е., Полимова А.М. и др. Новые люминесцентные методы оценки окислительного стресса у больных с системными васкулитами. Технологии живых систем 2016;13:26-36.
7. Образцов И.В., Годков М.А., Полимова А.М. и др. Оценка функциональной активности нейтрофилов цельной крови методом двухстадийной стимуляции: новый подход к хемилюминесцентному анализу. Российский иммунологический журнал 2015;9:418-25.
8. Образцов И.В., Годков М.А., Кулабухов В.В., и др. Ранняя диагностика ожогового сепсиса: опыт применения нового хемилюминесцентного метода анализа функциональной активности нейтрофилов с двухстадийной стимуляцией. Общая реаниматология 2017;40-51.


## Radical-producing function of neutrophils in ANCA-associated vasculitis

**A.E. Sherimova, M.M. Sozarukova, T.N. Krasnova, E.V. Proskurnina, P.I. Novikov, N.A. Mukhin**

**Aim.** To evaluate the radical-producing function of neutrophils in patients with ANCA-associated vasculitis.

**Material and methods.** We studied the parameters of the radical-producing function of neutrophils in 40 patients with ANCA-associated vasculitis by kinematic chemiluminescence with mathematical deconvolution. The control group consisted of 50 healthy donors.

**Results.** Patients with ANCA-associated vasculitis showed an increase in extracellular and deficient intracellular radical-producing function of neutrophils. The magnitude of free radical imbalance parameters and the shape of the curves differed depending on the severity and course of the disease.

**Conclusion.** Changes in neutrophil function may have prognostic value in patients with ANCA-associated vasculitis.

**Keywords.** *ANCA-associated vasculitis, neutrophils, radical-producing function.*

**Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (5), 37-40.**

# Распространенность и клинико-лабораторные особенности сахарного диабета 2 типа у больных шизофренией

**А.Ю. Третьяков[1] , Л.В. Ромасенко[2], О.В. Ермилов[1], В.А. Третьякова[3], В.Н. Шиленок[4], С.П. Захарченко[1]**

[1] Кафедра факультетской терапии, ФГАОУ ВПО "Белгородский государственный национальный исследовательский университет", Белгород, [2] ФГБУ "ФМИЦПН им В. П. Сербского" Минздрава России, Москва, [3] Кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики, ФГАОУ ВО "Российский университет дружбы народов", Москва, [4] ОБУЗ "Курская Городская клиническая больница скорой медицинской помощи", Курск, Россия

**Цель.** Сравнить распространенность сахарного диабета 2 типа (СД), концентрацию инсулина, С-пептида и показатели инсулинорезистентности у больных шизофренией и психически здоровых лиц.

**Материал и методы.** В исследование были включены 146 пациентов с шизофренией и 602 пациентов, не страдавших психическими заболеваниями и не получавших препараты, влияющие на углеводный обмен. У всех пациентов определяли гликемию, а при наличии нарушения гликемии натощак проводили пероральную пробу с нагрузкой глюкозой 75 г. У пациентов с СД определяли концентрации С-пептида и инсулина в плазме крови и рассчитывали индексы инсулинорезистентности HOMA-IR и CARO.

**Результаты.** У пациентов с шизофренией и психически здоровых людей частота СД 2 типа и нарушений углеводного обмена достоверно не отличалась, в то время как у женщин с шизофренией нарушения толерантности к глюкозе и углеводного обмена встречались значительно чаще, чем у пациенток контрольной группы ($p<0,001$ и $p=0,003$, соответственно). Атипичные нейролептики получали только 6 из 20 пациентов с шизофренией и нарушением углеводного обмена. Нарушения углеводного обмена у пациентов с шизофренией по сравнению с контролем ассоциировались с более низкими концентрациями инсулина и С-пептида и менее выраженной инсулинорезистентностью.

**Заключение.** У пациентов у шизофренией более важное значение в развитии нарушений углеводного обмена имеет гипоинсулинемия, а не инсулинорезистентность.

**Ключевые слова.** *Шизофрения, сахарный диабет 2 типа, инсулинемия, инсулинорезистентность.*

**Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (5), 41-43.**

Обращение к теме сахарного диабета (СД) у больных шизофренией, позволяющее анализировать эндокринные расстройства с учетом состояния высших регуляторных механизмов центральной нервной системы, – не ново. Еще в 1879 г. H. Maudsley описал нарушения метаболизма глюкозы при шизофрении [1], а в 1919 г., т.е. еще задолго до появления психотропных препаратов, F. Kooy отметил более частое развитие гипергликемии у пациентов психоневрологической клиники по сравнению с таковым у психически здоровых лиц [2]. В последние годы расстройства углеводного обмена при шизофрении преимущественно связывают с инсулинорезистентностью и сопряженными с ней метаболическими эффектами, развивающимися в результате применения атипичных нейролептиков, в то время как другие аспекты этой проблемы остаются недостаточно изученными.

Целью исследования было сравнение частоты сахарного диабета 2 типа (СД), концентраций инсулина, С-пептида и показателей инсулинорезистентности у больных шизофренией и психически здоровых лиц.

## Материал и методы

В исследование включали пациентов с шизофренией, наблюдавшихся в психиатрической клинике и способных кооперировать с врачом. Контрольную группу составили лица, находившиеся на лечении в соматических отделениях многопрофильных клиник (исключая специализированные эндокринологические службы), и не получавшие препараты, влияющие на углеводный обмен (глюкокортикостероиды, β-адреноблокаторы, тиазиды и т. д.).

У всех пациентов определяли гликемию натощак. Нарушения углеводного обмена оценивали в соответствии с клиническими рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов 2015 г. ("Алгоритмы специализированной помощи больным сахарным диабетом"). За нормальные значения принимали уровень глюкозы в плазме венозной крови <6,1 ммоль/л натощак и <7,8 ммоль/л через 2 ч после нагрузки глюкозой. При наличии нарушения гликемии натощак (концентрация глюкозы в плазме крови 6,1-7,0 ммоль/л) пациентам проводили пероральную пробу с нагрузкой глюкозой 75 г. Критерием нарушения толерантности к глюкозе служили гликемия натощак 6,1-7,0 ммоль/л и 7,8-11,1 ммоль/л через 2 ч после нагрузки глюкозой. Диагноз СД устанавливали при наличии гликемии натощак >7,0 ммоль/л или >11,1 ммоль/л после нагрузки глюкозой. У пациентов с СД определяли концентрации С-пептида и инсулина в плазме крови методом иммуноэлектрохемилюминисцентного анализа (Cobas E-411, Roche, Швейцария), гликированного гемоглобина (HbA1c, Cobas b 101, Roche, Швейцария). Рассчитывали индексы инсулинорезистентности (ИР): HOMA-IR = [инсулин натощак (мкЕд/мл) × гликемия натощак (ммоль/л)]/ 22,5 и CARO = гликемия натощак (ммоль/л)/инсулин натощак (мкМЕ/мл).

Полученные результаты обрабатывали с помощью вариа-

Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85,

**ТАБЛИЦА 1. Частота нарушений углеводного обмена у больных шизофренией и психически здоровых лиц**

| | Больные шизофренией (n=146) | Психически здоровые (n=602) | p |
|---|---|---|---|
| Нарушения углеводного обмена | 20 (13,7%) | 46 (7,6%) | 0,054 |
| Мужчины | 4 (5,6%) | 15 (7,2%) | 0,851 |
| Женщины | 16 (21,6%) | 31 (7,8%) | 0,003 |
| СД2 | 11 (7,5%) | 38 (6,3%) | 0,753 |
| Мужчины | 4 (5,6%) | 12 (5,8%) | 0,851 |
| Женщины | 7(9.5%) | 26 (6,6%) | 0,565 |
| Нарушение толерантности к глюкозе | 6 (4,1%) | 4 (0,7%) | 0,005 |
| Мужчины | 0 | 2 (1,0%) | 0,984 |
| Женщины | 6 (8,3%) | 2 (0,5%) | 0,001 |
| Нарушение гликемии натощак | 3 (2,1%) | 4 (0,7%) | 0,286 |
| Мужчины | 0 | 1 (0,5%) | 0,578 |
| Женщины | 3 (4,1%) | 3 (0,8%) | 0,089 |

Примечание: достоверность p по критерию $\chi^2$

ционно-статистических методов с использованием статистических программ STATISTICA 10.0 (StatSoft, Inc, США) и Primer of Biostatistics, 4.03. Для сравнения количественных признаков (описываемых медианой, 25% и 75% квартилем) применяли Т-критерий Манна–Уитни при парном сравнении, при сравнении качественных признаков – критерий $\chi^2$ для произвольной таблицы сопряженности (в таблице 2×2 с поправкой Йейтса). Различие показателей считали статистически значимым при $p<0,05$ (при 5% уровне значимости).

## Результаты

Основную группу составили 146 больных шизофренией, в том числе 72 (49,3%) мужчины и 74 (50,7%) женщины, контрольную – 602 пациента, в том числе 207 (39,4%) мужчин и 395 (65,6%) женщин. По возрасту (медиана – 46 лет [36-56] в основной группе и 52 года [40-59] в контрольной группе) и индексу массы тела (27,1 кг/м$^2$ [25,3-28,7] и 27,5 кг/м$^2$ [24,2-31,6], соответственно) две группы достоверно не отличались.

СД 2 типа диагностировали у 11 из 146 пациентов с шизофренией (4 мужчины и 7 женщин). Кроме того, с помощью пробы с нагрузкой глюкозой еще у 6 пациентов (все женщины) выявили нарушения толерантности к глюкозе, а у 3 (все женщины) – нарушение гликемии натощак (табл. 1). У 19 пациентов с нарушением углеводного обмена имелась параноидная форма шизофрении, у 1 – резидуальный вариант психоза. Пятнадцать пациентов получали пероральные сахароснижающие препараты, 2 – инсулинотерапию.

В контрольной группе СД 2 типа выявили у 38 из 602 пациентов (12 мужчин и 26 женщин), нарушение толерантности к глюкозе – у 4 (2 мужчин и 2 женщины) и нарушение гликемии натощак – у 4 (1 мужчина и 3 женщины). Пероральные сахароснижающие препараты получал 21 пациент, инсулинотерапию – 17.

У пациентов с шизофренией и психически здоровых людей частота СД 2 типа и нарушений углеводного обмена достоверно не отличалась, в то время как у женщин с шизофренией нарушения толерантности к глюкозе и углеводного обмена встречались значительно чаще, чем у пациенток контрольной группы ($p<0,001$ и $p=0,003$, соответственно (табл. 1).

Атипичные нейролептики получали только 6 из 20 пациентов с шизофренией и нарушением углеводного обмена, причем продолжительность лечения обычно не превышала одного месяца. У остальных пациентов для коррекции психического заболевания применяли нейролептики первого поколения ± традиционные психотропные средства.

Нарушения углеводного обмена у пациентов с шизофренией по сравнению с контролем ассоциировались с более низкими концентрациями инсулина (на 40%) и С-пептида (на 10%) в плазме, уровня $HbA_{1c}$ (на 12%) (табл. 3), а также менее выраженной инсулинорезистентностью.

## Обсуждение

В нашем исследовании частота нарушений углеводного обмена у больных шизофренией была выше, чем у психически здоровых лиц (13,7% и 7,6%, соответственно), хотя разница не достигла статистической значимости ($p=0,054$). В то же время у женщин с шизофренией нарушения углеводного обмена, прежде всего нарушение толерантности к глюкозе, встречались достоверно чаще, чем у пациенток контрольной группы. В других исследованиях частота СД 2 типа у пациентов с психиатрическими заболеваниями находилась в диапазоне 10-15% [3-7]. Нарушения углеводного обмена у пациентов с шизофренией ассоциировались с более низкими уровнями инсулина ($p=0,004$) и С-пептида ($p=0,046$), а также менее выраженной инсулинорезистентностью,

**ТАБЛИЦА 2. Медикаментозная терапия у 20 пациентов с шизофренией и нарушением углеводного обмен**

| | Показатели |
|---|---|
| Продолжительность психофармакотерапии, дни | 40 [30-80] |
| Атипичные нейролептики | 5 (2/3) |
| Нейролептики первого поколения + атипичные нейролептики | 1 (0/1) |
| Нейролептики первого поколения | 12 (2/10) |
| Нейролептики первого поколения + антидепрессант | 2 (0/2) |

Примечание: в скобках указано число мужчин/женщин

**ТАБЛИЦА 3. Антропометрические и лабораторные показатели больных шизофренией и психически здоровых лиц с нарушениями углеводного обмена**

| | Больные шизофренией (n=20) | Психически здоровые (n=46) | p |
|---|---|---|---|
| Возраст, лет | 54 [42-60] | 54 [43-62] | нд |
| Окружность талии, см | 107 [98-114] | 103 [95-116] | нд |
| Масса тела, кг | 82 [70-95] | 97 [80-105] | <0,05 |
| Рост, см | 163 [157-175] | 168 [161-178] | нд |
| ИМТ, кг/м$^2$ | 31,6 [26,9-32,0] | 32,5 [30,2-37,6] | нд |
| Гликемия, ммоль/л | 6,6 [6,0-7,8] | 7,3 [6,1-9,6] | нд |
| $HbA_{1c}$, %, | 6,1 [5,8-7,5] | 6,9 [6,3-9,7] | 0,007 |
| С-пептид, нг/мл | 2,79 [2,15-3,14] | 3,12 [2,74-3,87] | 0,046 |
| Инсулин, мкед/л | 7,4 [4,0-11,0] | 12,2 [9,0-17,1] | 0,004 |

Примечание: ИМТ - индекс массы тела. Достоверность p по критерию $\chi^2$

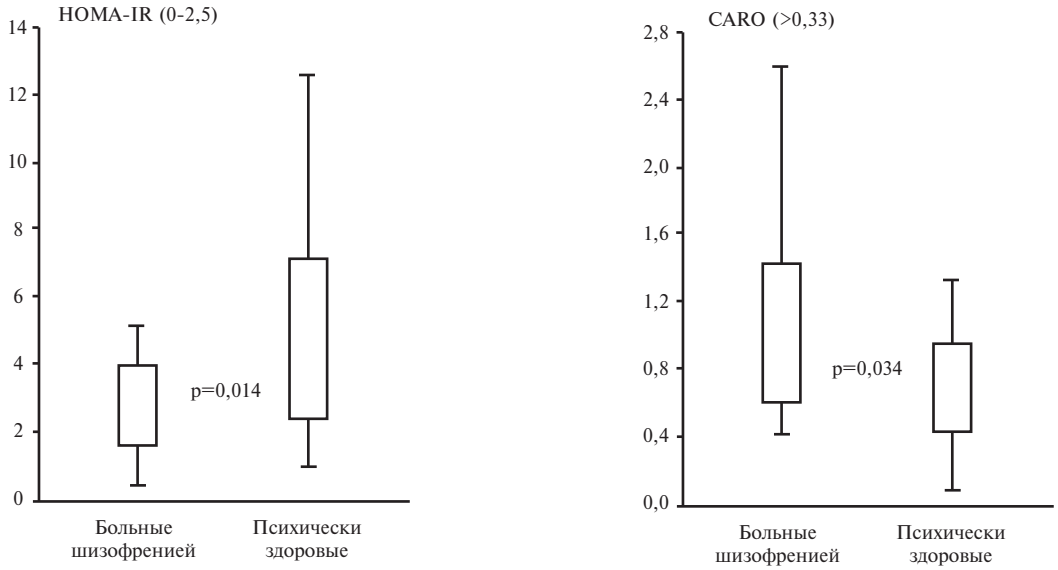



**Рис. 1. Индексы инсулинорезистентности у пациентов двух групп**

которую оценивали с помощью индексов HOMA-IR и CARO.

Хорошо известно, что атипичные нейролептики вызывают снижение чувствительности тканей к инсулину, хотя связь между их приемом и развитием метаболических расстройств отмечена только среди больных моложе 45 лет [8]. В нашем исследовании большинство пациентов с шизофренией и нарушением углеводного обмена не получали атипичные нейролептики или принимали их короткое время, а для коррекции психических нарушение использовали нейролептики первого поколения. Последние могут выступать в роли модуляторов 5-$HT_{1A}$ рецепторов, блокада которых сопровождается снижением секреции инсулина [9]. Подобные эффекты были отмечены при введении высоких доз хлорпромазина (аминазина), хотя при продолжительном лечении этим препаратом гликемия оставалась стабильной [10]. Возможную роль в развитии гипоинсулинемии могут играть изменения α-адренергических рецепторнов или продукции соматостатина [11,12].

Таким образом, у пациентов у шизофренией, не получающих атипичные нейролептики, более важное значение в развитии нарушений углеводного обмена имеет гипоинсулинемия, а не инсулинорезистентность.

1. Maudsley H. The Pathology of Mind. London, Macmillan and Co, 1879, 113
2. Kooy FH. Hyperglycemia in mental disorders. Brain 1919;42:214-89.
3. De Hert M, van Winkel R, Van Eyck D, et al. Prevalence of diabetes, metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia over the course of the illness: a cross-sectional study. Clin Practice Epidemiol Mental Health, 2006;1:14.
4. Подвигин С.Н. К вопросу о причинах метаболического синдрома у больных параноидной шизофренией. Вестник новых медицинских технологий 2010;17(2):142-3.
5. Allison DB, Fontaine KR, Heo M, et al. The distribution of body mass index among individuals with and without schizophrenia. J Clin Psychiatry 1999;60:215–20.
6. Bobes J, Alegría AA, Saiz-Gonzalez MD, et al. Change in psychiatrists' attitudes towards the physical health care of patients with schizophrenia coinciding with the dissemination of the consensus on physical health in patients with schizophrenia. Europ Psychiatry 2011;26(5):305-12.
7. Buse JB, Cavazzoni P, Hornbuckle K, et al. A retrospective cohort study of diabetes mellitus and antipsychotic treatment in the United States. J Clin Epidemiol 2003;56(2):164-70.
8. Мартынихин И.А. Метаболический синдром и факторы риска его развития среди госпитализированных больных параноидной формой шизофрении. Социальная и клиническая психиатрия 2009;19(1):24-8.
9. Beettnger TL, Mendelson SC, Dorson PG, et al. Olanzapine-induced glucose dysregulation. Pharmacother 2000;34:865-7.
10. Erle G, Basso M, Federspil G, et al. Effect of chlorpromazine on blood glucose and plasma insulin in man. Eur J Clin Pharmacol 1977;11(1),15-8.
11. Lin L-C, Sibille E. Reduced brain somatostatin in mood disorders: a common pathophysiological substrate and drug target? Front Pharmacol 2013;4:110.
12. Pallis E, Vasilaki A, Fehlmann D, et al. Antidepressants influence somatostatin levels and receptor pharmacology in brain. Neuropsychopharmacology 2009;34: 952–63.

## Prevalence and clinical and laboratory features of carbohydrate metabolism disorders and type 2 diabetes in patients with schizophrenia

**A.Ju. Tretyakov, L.V. Romasenko, O.V. Ermilov, V.A. Tretyakova, V.N. Shilenok, S.P. Zakharchenko**

**Aim.** To compare the prevalence of carbohydrate metabolism disorders and type 2 diabetes mellitus, plasma insulin and C-peptide levels and insulin resistance values in patients with schizophrenia and mentally healthy individuals.

**Material and methods.** We studied plasma glycemia in 146 patients with schizophrenia and 602 patients without mental illnesses. Plasma insulin and C-peptide levels were measured in patients with carbohydrate metabolism disorders. HOMA-IR and CARO indices were calculated.

**Results.** The prevalence of carbohydrate metabolism disorders was numerically higher in patients with schizophrenia. In females, the difference between two groups has reached statistical significance. Only 6 of 20 patients with schizophrenia and carbohydrate metabolism disorders were treated with atypical neuroleptics. Carbohydrate metabolism disorders in patients with schizophrenia were associated with the lower plasma insulin and C-peptide levels and insulin resistance.

**Conclusion.** In patients with schizophrenia, hypoinsulinemia seems to play more important role in the development of carbohydrate metabolism disorders than insulin resistance.

**Key words.** *Schizophrenia, disorders of carbohydrate metabolism, type 2 diabetes, insulinemia, insulin resistance.*

**Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (5), 41-43.**

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

# Теноксикам

**А.Е. Каратеев**

ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой, Москва

Теноксикам – эффективный, надежный, проверенный временем представитель группы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), который активно используется в мировой медицинской практике уже более 35 лет. С момента своего появления на фармакологическом рынке теноксикам прошел жесткую проверку в многочисленных сравнительных клинических исследованиях, выполненных по всем требованиям медицины, основанной на доказательствах, а также оценку длительного применения в реальной клинической практике в ходе серии национальных наблюдательных исследований. Его лечебный потенциал доказан при широком спектре ревматических заболеваний – остеоартрите, ревматоидном артрите, анкилозирующем спондилите, подагре, неспецифической боли в спине. Он также с успехом используется в хирургической практике для контроля послеоперационной боли и как компонент мультимодальной периоперационной анальгезии. Удобство применения (один раз в день), наличие различных лекарственных форм и хорошая переносимость (по сравнению с другими традиционными НПВП) делают теноксикам удачным инструментом обезболивающей терапии в самых разных отраслях медицины.

**Ключевые слова.** *НПВП, теноксикам, эффективность,* безопасность.

**Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (5), 44-50.**

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) были и остаются незаменимым инструментом анальгетической и противовоспалительной терапии, востребованным в самых разных областях медицины. Лечение заболеваний суставов и позвоночника, купирование головной боли напряжения и мигрени, острой висцеральной боли (“колики”), контроль болевого синдрома после травм и оперативных вмешательств, комплексная симптоматическая терапия онкологических больных и многое другое – области успешного использования этого класса фармакологических средств [1,3]. Это одна из наиболее обширных фармакологических групп: сегодня спектр НПВП, доступных российскому врачу, насчитывает более 20 международных непатентованных наименований, а число коммерческих препаратов (за счет генериков) превышает две сотни.

Такое разнообразие ставит врача перед непростым выбором – какой препарат назначить конкретному пациенту в той или иной клинической ситуации?

Формально, все НПВП обладают сходным обезболивающим и противовоспалительным потенциалом, разумеется, при условии, что они используются в максимальных терапевтических дозах в течение достаточно длительного времени. Это положение подтверждается обширным опытом “правильно организованных” с точки зрения медицины, основанной на доказательствах, рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [1,2]. Однако в реальной клинической практике на результат применения лекарства влияет множество факторов, связанных с характером заболевания, индивидуальной чувствительностью пациента и наличием коморбидной патологии. И, конечно, огромное значение имеют фармакологические особенности препарата, определяющие его быстродействие, стойкость эффекта и риск развития нежелательных реакций (НР) [3].

Одним из наиболее интересных биохимических семейств НПВП являются оксикамы. Они представляют собой производные эноликовой кислоты, которые, в отличие от большинства других НПВП, не

Адрес: 115522 Москва, Каширское шоссе д. 34А

содержат в своей структуре карбоксильную группу [4].

Общеизвестно, что главной фармакологической мишенью всех НПВП, независимо от химической структуры, является индуцируемый (т.е. появляющийся под воздействием провоспалительных цитокинов) фермент циклооксигеназа (ЦОГ)-2. Подавление активности этого фермента блокирует синтез простагландина (ПГ) $H_2$, который представляет собой субстрат для образования $ПГЕ_2$, одного из наиболее важных медиаторов боли и воспаления [5,6]. ЦОГ – это последовательный гомодимер, белковая структура, объединяющая две взаимосвязанные зеркальные субъединицы, образующие при соприкосновении тонкий извитой гидрофобный канал, по которому происходит перемещение субстрата (полиненасыщенных жирных кислот, ПЖК) и где проходит его биохимическая трансформация. Оба мономера ЦОГ содержат N-терминальную зону (фактор роста подобную зону) – четырехспиральный участок, связанный с клеточной мембраной, и энзимный участок. В данной области ЦОГ имеются два участка: циклооксигеназный, где осуществляется окисление ПЖК и "замыкание" типичного для простаноидов циклопентанового кольца, и область пероксидазы, которая катализирует присоединение дополнительной ОН- группы. Действие всех НПВП – от аспирина до коксибов, заключается в связывании циклооксигеназной области активной зоны ЦОГ, что нарушает ее взаимодействие с субстратом. Но пероксидазная активность фермента при этом не меняется [6,7].

Хотя все НПВП имеют общий механизм действия, разная биохимическая структура этих препаратов определяет важные отличия в их взаимодействии с ЦОГ. От этого зависит длительность их фармакологического эффекта и селективность в отношении ЦОГ-1/ЦОГ-2. Последнее имеет принципиальное значение: ведь именно с подавлением активности ЦОГ-2 связано анальгетическое, противовоспалительное и жаропонижающее действие НПВП. А неизбирательная блокада биохимического "двойника" этого фермента – ЦОГ-1, который постоянно присутствует в тканях организма и отвечает за синтез цитопротективных ПГ, приводит к развитию многих НР, таких как повреждение слизистой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [4].

В чем особенность действия оксикамов? Они связываются с активной зоной ферментативного канала ЦОГ, образуя множественные гидрофобные связи и единственную непосредственную водородную связь между 4-гидроксильной группой молекулы препарата и аминокислотой Ser-530 ЦОГ. Фиксация двух молекул $H_2O$ в активной зоне фермента обеспечивает дополнительные полярные связи между действующим веществом и структурами ЦОГ в каталитической вершине и области сужения ферментативного канала. Связь боковой цепи оксикама с аминокислотой Leu-531 ЦОГ формирует особую пространственную конформацию комплекса и появление гидрофобного "кармана", представленного 8 аминокислотными остатками фермента: Met-113, Val-116, Leu-117, Ile-345, Val-349, Leu-531, Leu-534 и Met-535. Согласно компьютерной модели взаимодействия оксикамов и ЦОГ, именно образование данной структуры определяет большую селективность в отношении ЦОГ-2 и более длительный противовоспалительный эффект этих препаратов [4].

Ценным свойством оксикамов представляется их способность влиять не только на активность ЦОГ-2, но и на матриксную $ПГЕ_2$-синтетазу – фермент, благодаря которому происходит конечный синтез основного медиатора воспаления – $ПГЕ_2$. Матриксная $ПГЕ_2$-синтетаза является очень перспективной "мишенью" для противовоспалительной терапии, однако разработать пригодный для клинического применения ингибитор этого фермента ("супер-НПВП") пока не удалось. В то же время оксикамы обладают структурным сходством с бензотиопиран S-диоксидами, а эти соединения могут связывать матриксную $ПГЕ_2$-синтетазу и стали основой для создания экспериментального препарата PF-9184, показавшего свойство селективного ингибитора фермента [4].

Теноксикам – это надежный, проверенный временем лекарственный препарат, который широко используется во многих странах мира [8]. Впервые на фармакологическом рынке он появился в 1982 г. во Франции под торговым наименованием Тилкотил. В настоящее время, по данным сайта www.drugs.com, на глобальном фармакологическом рынке, кроме оригинального препарата, представлены еще 83 генерика теноксикама [9]. На 2016 г. теноксикам зарегистрирован и используется в 14 странах Евросоюза, таких как Бельгия, Болгария, Великобритания, Греция, Дания, Исландия, Испания, Италия, Кипр, Люксембург, Португалия, Румыния, Франция и Швеция [10].

Теноксикам относится к "традиционным" НПВП – неселективным ингибиторам ЦОГ-2. Соотношение ингибирующих концентраций ЦОГ-2/ЦОГ-1 для него составляет 1,34 (для примера, для индометацина – более 10) [11]. Имеются данные, что теноксикам, помимо своего основного фармакологического действия (блокада ЦОГ-2), способен проявлять свойства антиоксиданта, подавляя образование реактивных форм кислорода, супероксид-анионов, а также снижать синтез окиси азота [12-14].

Теноксикам обладает устойчивой стабильной фармакодинамикой. Он практически полностью всасывается из ЖКТ (биодоступность составляет 99%) и обнаруживается в крови уже через 30 мин после перорального приема. Достаточно быстро – в среднем через 1,9 ч (1,0-5,0 ч) после приема 20 мг теноксикама достигается пиковая концентрация препарата в плазме – 2,7 мг/л (2,3-3,0 мг/л). Теноксикам практически полностью связывается белками плазмы (на 99%), при этом, за счет низкой липофильности и высокой ионизации, его проникновение в ткани происходит плавно и постепенно: пиковая концентрация в синовиальной жидкости составляет 1/3 от содержания в плазме и достигается примерно через 20 ч. Препарат метаболизируется в печени с образованием 5'-гидрокси- и 6-О-глюкурони-

рованной формы, которые выводятся с мочой и желчью. Особенностью теноксикама является линейная фармакодинамика (которая отмечается при использовании в дозах от 10 до 100 мг) и весьма медленная элиминация. Период полувыведения этого лекарства составляет 67 ч (49-81 ч) [8].

### Теноксикам при хронических заболеваниях суставов и позвоночника

С момента появления на фармакологическом рынке теноксикам проходил жесткую проверку, прежде всего, как препарат, предназначенный для длительного использования у больных с хроническими ревматическими заболеваниями, такими как остеоартрит (ОА), ревматоидный артрит (РА) и анкилозирующий спондилит.

С целью изучения эффективности и безопасности теноксикама была проведена серия масштабных и хорошо организованных РКИ. Так, в 12-недельной работе британских ученых теноксикам 20 мг/сут сравнивали с пироксикамом 20 мг/сут у 1328 больных ОА и РА [15]. Параллельно в Швейцарии было проведено РКИ, в котором оценивали действие теноксикама 20 мг/сут, пироксикама 20 мг/сут и диклофенака 100 мг/сут у пациентов с ОА и ревматической патологией околосуставных мягких тканей [16]. Третьей работой со сходным планом было 12-недельное РКИ датских исследователей, которые сопоставляли эффект теноксикама 20 мг/сут и кетопрофена 200 мг/сут у 307 больных ОА [17]. Во всех трех исследованиях был получен сходный результат: анальгетическое и противовоспалительное действие теноксикама не уступало препаратам контроля, но при этом суммарная частота НР, особенно со стороны ЖКТ, была ниже. Например, при сравнении теноксикама с кетопрофеном суммарная частота НР составила 29,0% и 47,3%, соответственно ($p<0,05$). Показательны данные N. Bellamy и соавт., которые сравнили результаты использования теноксикама 20 мг/сут и диклофенака 150 мг/сут у 98 больных ОА. Через 12 недель терапии не было отмечено существенного различия в динамике индекса WOMAC. Однако переносимость теноксикама была достоверно лучше таковой диклофенака: суммарная частота НР составила 43,8% и 66,0%, соответственно ($p<0,05$) [18].

P. Riedemann и соавт. провели мета-анализ 18 РКИ, в 12 из которых теноксикам сравнивали с его ближайшим "родственником" пироксикамом, в 3 – с диклофенаком и в 2 – с индометацином. Согласно полученным данным, теноксикам был более эффективен и лучше переносился, чем пироксикам; он не уступал индометацину по эффективности и вызывал меньше НР; не отличался по лечебному потенциалу от диклофенака, но реже вызывал НР [19].

Для оценки клинических достоинств теноксикама, помимо РКИ, была проведена серия национальных наблюдательных исследований, в которых этот препарат изучали в реальной клинической практике. Например, в работе британских исследователей теноксикам применяли в течение 12 недель у 2963 больных ОА и РА. Препарат позволил успешно контролировать основные симптомы артрита (рис. 1). При этом около 60% пациентов продолжили использовать теноксикам более 3 мес, а 31% продлили его прием до 1 года [20].

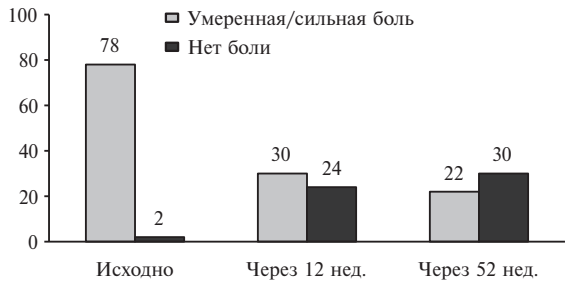



**Рис. 1. Динамика боли (% пациентов) в суставах на фоне применения теноксикама 20 мг/сутки у 2963 больных ОА и РА (наблюдение 12 мес).** Адаптировано из [20]

Канадские ученые G. Kraag и соавт. провели масштабное наблюдательное исследование, в котором оценивали результаты использования теноксикама у 1809 амбулаторных больных с заболеваниями суставов и позвоночника, из которых большинство (84,3%) страдали ОА. Средний курс терапии составил 4 недели. Теноксикам оказался эффективным и относительно безопасным лекарством. Так, 81,1% пациентов сообщили о существенном улучшении состояния после курса терапии, при этом лишь у 12,6% были отмечены те или иные НР [21].

Итальянские ученые R. Marcolongo и A. Fioravanti оценили результаты применения теноксикама 20 мг/сут, диклофенака 100 мг/сут и пироксикама 20 мг/сут у 625 больных с ОА и ревматической патологией околосуставных мягких тканей. Теноксикам не уступал препаратам контроля по эффективности, но превосходил по переносимости – частота НР при его применении оказалось самой низкой (7,4%) [22].

K. Ibrahima и соавт. изучали эффективность теноксикама 20 мг/сут (от 15 до 30 дней) у 736 африканских пациентов с ревматическими заболеваниями. Подавляющее большинство больных (более 90%) оценили результат лечения как хороший или отличный [23].

Эффективность, хорошая переносимость и удобство применения сделали теноксикам удачным средством для длительного лечения больных с ревматическими заболеваниями. Это подтверждает опыт нескольких исследований, в которых лечебное действие теноксикама оценивали в течение продолжительного периода времени. В частности, O. Nived и соавт. сравнивали теноксикам с напроксеном в течение 6 месяцев [24], а B. Lund и соавт. применяли теноксикам и пироксикам у больных ОА в течение 12 месяцев [25]. А в небольшом исследовании J. Lalos и соавт. успешно использовали теноксикам в течение 4 лет (!) у 20 больных РА. При этом переносимость препарата была оценена как хоро-

шая или отличная [26].

В плане оценки безопасности теноксикама очень важны результаты его сравнения с ацеклофенаком, который характеризуется хорошей переносимостью и низким риском серьезных НР. Испанские ученые провели два таких исследования. В работе F. Perez-Ruiz и соавт. 292 больных РА получали теноксикам 20 мг/сут или ацеклофенак 200 мг/сут в течение 3 мес. Эффективность препаратов через 2 недели и в конце исследования не различалась. Частота НР также была практически равной: 4,1% – в группе ацеклофенака и 6,2% – в группе теноксикама. Число осложнений со стороны ЖКТ также достоверно не отличалось [27]. L. Villa Alcazar и соавт. оценивали эффективность этих препаратов в аналогичных дозах при анкилозирующем спондилите (n=273). Через 3 мес лечения эффект препаратов не отличался ни в отношении боли, ни в отношении улучшения функции позвоночника. При этом частота НР при лечении ацеклофенаком была несколько выше, чем при приеме теноксикама: они развились у 42 и 37 больных, соответственно. Частота отмены двух препаратов из-за НР составила 2,2% и 1,4%, соответственно. Таким образом, в обоих исследованиях теноксикам не уступал по переносимости ацеклофенаку [28].

### Эффективность теноксикама для купирования острой боли

Теноксикам представляет собой эффективное и удобное средство для длительного контроля основных симптомов при наиболее распространенных хронических заболеваниях суставов и позвоночника. Однако он может использоваться не только в этой ситуации. Теноксикам оказался весьма удачным препаратом и для купирования острой боли при самой различной ургентной патологии.

Так, имеется успешный опыт применения теноксикама для лечения острого подагрического артрита [29,30]. Любопытно отметить, что теноксикам, согласно анализу Cochrane Collaboration, стал единственным НПВП, который сравнивали с плацебо для купирования острого приступа подагры (de la Torre G., 1987). В этом РКИ 30 больных (по 15 в каждой группе) получали теноксикам 40 мг/сут или плацебо. По эффективности теноксикам значительно превосходил плацебо (рис. 2). Очень важно, что в группе теноксикама не было зафиксировано ни одной НР, в то время как в группе плацебо было 2 осложнения [31].

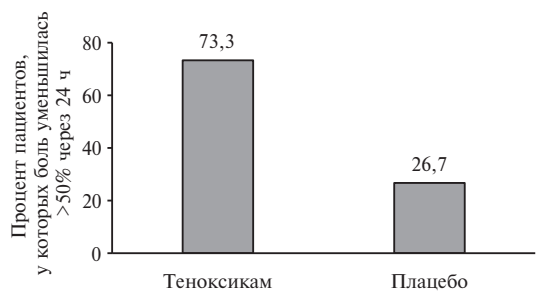



**Рис. 2. Сравнение эффективности теноксикама и плацебо для купирования острого подагрического артрита.** Адаптировано из [31]

Теноксикам показал себя действенным средством для лечения острой неспецифической боли в спине. В работе бельгийских ученых M. Szpalski и J. Hayez 2-недельный курс лечения теноксикамом в дозе 20 мг у 78 пациентов с этой патологией привел к существенному уменьшению боли и улучшению функции позвоночника [32].

Классической моделью для проверки терапевтического потенциала анальгетиков в ургентных ситуациях служит купирование острой боли после удаления зуба. Такую проверку прошел и теноксикам, причем очень успешно. Была проведена серия исследований, показавших его эффективность в данной клинической ситуации [33-35]. При этом по уровню обезболивающего действия он не уступал большим дозам глюкокортикоидов [36] и превосходил мягкие опиоидные препараты (в частности, комбинацию парацетамола 500 мг и кодеина 8 мг) [37].

В качестве примера удачного использования теноксикама в стоматологической практике можно привести РКИ J. Roelofse и соавт., в которое были включены 35 пациентов, перенесших удаление 3-го моляра. Теноксикам сравнивали с диклофенаком: оба препарата вводили непосредственно перед операцией (теноксикам 40 мг внутривенно, диклофенак 75 мг внутримышечно), а затем назначали внутрь (теноксикам 20 мг один раз в день, диклофенак 50 мг три раза в день) на 7 дней. Эффективность теноксикама оказалась достоверно выше как в первые послеоперационные часы, так и через 3 дня (рис. 3) [38].

Эффективность теноксикама для купирования боли после экстракции зуба подтверждает также недавнее исследование V. Kaplan и соавт. у 90 больных, перенесших удаление зуба мудрости. В качестве анальгетика они в течение 7 дней получали теноксикам 20 мг, флурбипрофен 200 мг или диклофенак 100 мг, причем первую доза каждого препарата назначали за 2 ч до операции. Теноксикам оказывал более выраженное обезболивающее действие по сравнению с препаратами сравнения как в первые послеоперационные часы, так и последующие дни наблюдения [39].

Важнейшая область ургентного применения НПВП – купирование острой почечной и билиарной колики. Здесь теноксикам также показал себя эффективным препаратом: внутривенное или внутримышечное введение препарата быстро и существенно снижало выраженность болевых ощущений и частоту осложнений, связанных с этой патологией [40-44].

Теноксикам применяется в анестезиологической практике как элемент мультимодального обезболивания при “больших” хирургических операциях. Его эффективность была подтверждена результатами серии РКИ. Так, в работе W. Chang и соавт. предоперационное введение этого препарата обеспечивало снижение потребности в применении опиоидов в послеоперационном

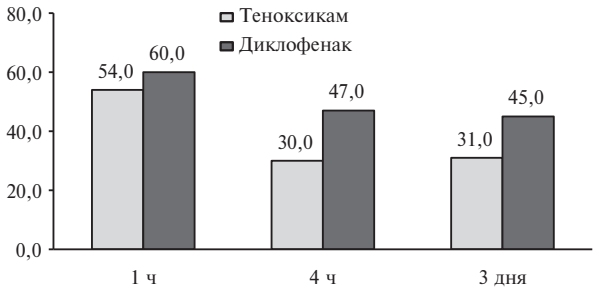



**Рис. 3. Сравнение эффективности тенкосикама и диклофенака при купировани боли после экстракции зуба (выраженность боли в мм ВАШ).** Адаптировано из [38]

периоде у больных, перенесших хирургическое вмешательство на позвоночнике [45]. Очень важные данные были получены I. Gunusen и соавт., которые сравнили выраженность боли и потребность в морфине у 120 больных, которые после абдоминальной гистерэктомии получали внутривенно теноксикам 20 мг, парацетамол 1 г или плацебо. В группе теноксикама послеоперационная боль была достоверно менее выражена, а суммарная потребность в морфине в трех группах составила 44,8±17,4 мг, 64,6±19,6 мг и 69,2±22,1 мг, соответственно ($p<0,05$) [46]. Снижение потребности в морфине при использовании теноксикама после холецистэктомии было также показано в исследовании F. Munro и соавт [47].

T. Akca и соавт. сравнили эффекты предоперационного введения 20 мг теноксикама или физиологического раствора у 80 больных, которым была проведена лапароскопическая холецистэктомия или пластика паховой грыжи. В группе теноксикама выраженность боли через 4 и 8 ч после операции, а также потребность в дополнительных анальгетиках оказалась достоверно ниже, чем в контрольной группе [48].

A. Merry и соавт. оценивали влияние интраоперационного внутривенного введения теноксикама 20 и 40 мг или плацебо на выраженность послеоперационной боли у 45 больных, перенесших торакотомию. Выраженность боли оказалась достоверно меньше при использовании обеих доз теноксикама: 17,4±14,8, 16,5±13,3 и 25,8±12,5 мм по визуальной аналоговой шкале, соответственно ($p<0,05$) [49].

Нельзя обойти вниманием еще одну область клинического применения теноксикама – его локальное внутри- и околосуставное введение при патологии суставов или околосуставных мягких тканей. Хотя такое применение теноксикама не зарегистрировано, тем не менее, оно активно практикуется в ряде стран мира [50]. Так, Z. Unlu и соавт. сравнили эффект внутрисуставного введения теноксикама 20 мг (три еженедельные инъекции) и постоянного перорального приеме этого препарата в течение 3 недель у 69 больных ОА коленного сустава. Оба метода применения позволили добиться существенного улучшения состояния больных, причем выраженность боли в обеих группах достоверно не различалась через 1, 3 и 6 мес [51]. Недавно были представлены данные аналогичного по плану исследования, выполненного M. Erbas и соавт. В нем также сравнивали результаты 3-недельного внутрисуставного и перорального применения теноксикама у 60 больных ОА. Как и в предыдущем исследовании, эффективность лечения не отличалась [52].

В исследовании H. Çift и соавт. 40 больных с тендинитом ротаторов плеча и/или субакромиальным бурситом получали внутрисуставные инъекции метилпреднизолона 40 мг (однократно) или теноксикама 20 мг (3 инъекции еженедельно). Эффект двух препаратов был сходным: через 6 недель в группе метилпреднизолона интенсивность боли снизилась с 6,2 до 3,6 см (по визуальной аналоговой шкале длиной 10 см), в группе теноксикама – с 7,8 до 2,6 см [53].

S. Guner и соавт. сравнили результаты локального введения теноксикама 20 мг и метилпреднизолона 40 мг (оба препарата в комбинации с 2% лидокаином) у 61 пациента с плантарным фасциитом. Оба препарата были эффективными и вызывали сопоставимое уменьшение боли через 6 и 12 ч после инъекции [54]. С другой стороны, в работе S. Karthikeyan и соавт. было показано преимущество однократной субакромиальной инъекции метилпреднизолона перед однократным субакромиальным введением теноксикама 20 мг при синдроме столкновения ротаторов плеча [55].

Некоторые хирурги-ортопеды активно практикуют внутрисуставное введение теноксикама с опиоидами и локальными анестетиками после артроскопических вмешательств на суставах (например, после менискэктомии). Имеются четкие данные, что использование теноксикама в этой ситуации позволяет существенно уменьшить послеоперационную боль [56-58]. Например, R. Jawish и соавт. выявили значительное уменьшение воспалительного отека и боли у 134 больных, которым в конце артроскопии коленного сустава внутрисуставно вводили теноксикам 20 мг [59].

Очень интересные данные были получены S. Sanel и соавт. в ходе двойного слепого РКИ, в котором были сопоставлены эффекты теноксикама 20 мг и морфина (оба препарата применяли в комбинации с 0,5% бупивокаином) у 240 больных, перенесших артроскопическое вмешательство на коленном суставе. Применение теноксикама позволило добиться меньшего уровня послеоперационной боли и снижения потребности в дополнительных анальгетиках по сравнению с применением опиоида [60].

## Безопасность

Как было отмечено выше, теноксикам относится к “традиционным” НПВП, т.е. неселективным ингибиторам ЦОГ-2, поэтому на фоне приема этого препарата могут отмечаться НР, свойственные всем другим представителям этой лекарственной группы. Прежде всего, речь идет о возможности развития осложнений со стороны ЖКТ [61]. Тем не менее, согласно данным многочисленных РКИ и наблюдательных исследований,

приведенных выше, по переносимости он в целом превосходит многие другие популярные НПВП [19].

Было проведено несколько исследований, в которых изучалось действие теноксикама на слизистую оболочку верхних отделов ЖКТ. Так, P. Müller и соавт. сравнили частоту эндоскопических изменений после 14-дневного приема теноксикама 20 мг/сут и диклофенака 100 мг/сут у 36 здоровых добровольцев. Теноксикам достоверно реже вызывал повреждения слизистой оболочки. Так, счет Lanza, отражающий выраженность изменений, составил 1,3±0,7 и 2,2±1,1 в двух группах, соответственно (p=0,014) [62]. A. al-Quorain и соавт. сравнивали частоту изменений слизистой оболочки желудка у 36 больных, получавших теноксикам 20 мг и диклофенак 100 мг в течение 4 недель. Повреждение слизистой оболочки было отмечено у 21% и 41% больных, соответственно. При этом множественные геморрагии и эрозии (>10) были выявлены лишь у 5% больных, получавших теноксикам, и 18% пациентов группы диклофенака [63].

G. Perpignano и соавт. оценили частоту и характер эндоскопических изменений ЖКТ у 60 больных ОА, которые в течение 8 недель получали теноксикам 20 мг/сут или умеренно селективный НПВП с хорошей переносимостью этодолак 600 мг/сут. Частота минимальных изменений слизистой желудка оказалась выше в группе теноксикама, однако язвы желудка встречались с одинаковой частотой (по 2 в каждой группе) [64].

Важные данные о сравнительной частоте НР при использовании теноксикама в реальной клинической практике были получены специалистами французской системы фармаконадзора, которые оценили 42389 спонтанных сообщений о серьезных НР, зарегистрированных за период с 2002 по 2006, и построили “рейтинг” для наиболее популярных НПВП в зависимости от частоты лекарственных осложнений. При лечении теноксимамом частота НР была низкой (0,42 случая на 1 млн принятых доз), сопоставимой с таковой при применении мелоксикама (0,41) и существенно ниже, чем при лечении диклофенаком (0,58) и особенно кетопрофеном (0,78) [65].

Данные по осложнениям со стороны сердечно-сосудистой системы при применении теноксикама ограничены, однако другие представители семейства оксикамов (мелоксикам и пироксикам) характеризуются средним риском их развития [66,67]. Недавно A. Arfe и соавт. провели анализ взаимосвязи между приемом НПВП и развитием сердечной недостаточности у 92163 больных, госпитализированных в связи с этой патологией в Нидерландах, Германии, Великобритании и Италии за период с 2000 по 2010 гг. Соответствующую по полу и возрасту контрольную группу составили 8 246 403 пациента без сердечной недостаточности. В среднем, прием НПВП ассоциировался с умеренным нарастанием риска сердечной недостаточности: показатель относительного риска (ОР) составил 1,19 (95% доверительный интервал [ДИ] 1,17-1,22). Теноксикам практически не повышал риск развития сердечной недостаточности (ОР 1,06; 95% ДИ 0,80-1,41). Для диклофенака этот показатель составил 1,19 (95% ДИ 1,15-1,24) [67].

Разумеется, при использовании теноксикама следует учитывать все противопоказания и тщательно оценивать наличие факторов риска класс-специфических осложнений, свойственных НПВП.

## Заключение

Теноксикам – универсальный НПВП, который может использоваться как для купирования острой боли (в том числе в хирургической практике), так и и для длительного контроля болевых ощущений при хронических заболеваниях суставов и позвоночника. Имеется обширная доказательная база, основанная на данных хорошо организованных клинических испытаний и многолетнем опыте реальной практической работы, подтверждающая эффективность и хорошую переносимость этого препарата. Он удобен в применении (назначают один раз в день) и имеет различные лекарственные формы, в том числе для парентерального введения. Эти достоинства определяют целесообразность активного использования теноксикама в российской медицинской практике.


1. Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. J Pain Res 2015;8:105-18.
2. Conaghan PG. A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. Rheumatol Int 2012;32(6):1491-502.
3. Hunter TS, Robison C, Gerbino PP. Emerging evidence in NSAID pharmacology: important considerations for product selection. Am J Manag Care 2015;21(7 Suppl):S139-47.
4. Xu S, Rouzer CA, Marnett LJ. Oxicams, a class of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and beyond. IUBMB Life 2014;66(12):803-11.
5. Díaz-González F, Sanchez-Madrid F. NSAIDs: learning new tricks from old drugs. Eur J Immunol 2015;45(3):679-86.
6. Vecchio AJ, Malkowski MG. The structural basis of endocannabinoid oxygenation by cyclooxygenase-2. J Biol Chem 2011;286(23):20736-45.
7. Vecchio AJ, Simmons DM, Malkowski MG. Structural basis of fatty acid substrate binding to cyclooxygenase-2. J Biol Chem 2010;285(29):22152-63.
8. Nilsen OG. Clinical pharmacokinetics of tenoxicam. Clin Pharmacokinet 1994;26(1):16-43.
9. https://www.drugs.com/international/tenoxicam.html.
10. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Periodic_safety_update_single_assessment/2016/10/WC500214741.pdf.
11. Lora M, Morisset S, Menard HA, et al. Expression of recombinant human cyclooxygenase isoenzymes in transfected COS-7 cells in vitro and inhibition by tenoxicam, indomethacin and aspirin. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 199;56(5):361-7.
12. Van Antwerpen P, Nève J. In vitro comparative assessment of the scavenging activity against three reactive oxygen species of non-steroidal anti-inflammatory drugs from the oxicam and sulfoanilide families. Eur J Pharmacol 2004;496(1-3):55-61.
13. Ferrari GV, Natera J, Paulina Montaña M Scavenging of photogenerated ROS by Oxicams. Possible biological and environmental implications. J Photochem Photobiol B 2015;153:233-9.
14. Ozgocmen S, Ardicoglu O, Erdogan H, et al. In vivo effect of celecoxib and tenoxicam on oxidant/ anti-oxidant status of patients with knee osteoarthritis. Ann Clin Lab Sci 2005;35(2):137-43.
15. Simpson J, Golding DN, Freeman AM, et al. A large multicentre, parallel group, double-blind study comparing tenoxicam and piroxicam in the treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Br J Clin Pract 1989;43(9):328-33.
16. Moser U, Waldburger H, Schwarz HA, Gobelet CA. A double-blind randomised multicentre study with tenoxicam, piroxicam and diclofenac sodium retard in the treatment of ambulant patients with osteoarthritis and extra-articular rheumatism. Scand J Rheumatol Suppl 1989;80:71-80.
17. Ejstrup L, Knudsen JV, Petersen L. A randomised double-blind multicentre trial comparing tenoxicam and ketoprofen in osteoarthritis. Scand J Rheumatol Suppl 1989;80:48-53.
18. Bellamy N, Buchanan WW, Chalmers A, et al. A multicenter study of tenoxicam and diclofenac in patients with osteoarthritis of the knee. J Rheumatol 1993;20(6):999-1004.
19. Riedemann PJ, Bersinic S, Cuddy LJ, et al. A study to determine the efficacy and safety of tenoxicam versus piroxicam, diclofenac and indomethacin in patients with osteoarthritis: a meta-analysis. J Rheumatol 1993;20(12):2095-103.
20. Langdon CG, Moran DG, Jamieson V, et al. A multicentre study of tenoxicam

for the treatment of osteo-arthritis and rheumatoid arthritis in general practice. J Int Med Res 1990;18(6):489-96.
21. Kraag GR, Gordon DA, Ménard HA, et al. Patient compliance with tenoxicam in family practice. Clin Ther 1994;16(3):581-93.
22. Marcolongo R, Fioravanti A. Clinical experiences with tenoxicam. Preliminary results of a multicenter study. Recenti Prog Med 1991;82(4):242-9.
23. Ibrahima K, Kodjo G, Issa S, et al. Clinical efficacy and tolerability of tenoxicam in African patients with osteoarthritis, rheumatoid arthritis, tendinitis and/or bursitis: an open study. Curr Med Res Opin 1991;12(7):471-8.
24. Nived O, Sturfelt G, Eckernäs SA, Singer P. A comparison of 6 months' compliance of patients with rheumatoid arthritis treated with tenoxicam and naproxen. Use of patient computer data to assess response to treatment. J Rheumatol 1994;21(8):1537-41.
25. Lund B, Andersen RB, Fossgreen J, et al. A long-term randomised trial on tenoxicam and piroxicam in osteoarthritis of the hip or knee: a 24-month interim report focusing on the 12-24 month interval. Eur J Rheumatol Inflamm 1987;9(2):58-67.
26. Lalos J, Tsachalos P, Gallis L. Long-term (four year) clinical trial with tenoxicam and basis therapy in patients suffering from rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol Suppl 1989;80:67-70.
27. Perez-Ruiz F, Alonso-Ruiz A, Ansoleaga JJ. Comparative study of the efficacy and safety of aceclofenac and tenoxicam in rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 1996;15(5):473-7.
28. Villa Alcázar LF, de Buergo M, Rico Lenza H, Montull Fruitós E. Aceclofenac is as safe and effective as tenoxicam in the treatment of ankylosing spondylitis: a 3 month multicenter comparative trial. Spanish Study Group on Aceclofenac in Ankylosing Spondylitis. J Rheumatol 1996;23(7):1194-9.
29. Valdés EF. Use of tenoxicam in patients with acute gouty arthritis. Eur J Rheumatol Inflamm 1987;9(2):133-6.
30. Waterworth RF, Waterworth SM. An open assessment of tenoxicam (Tilcotil) in the treatment of acute gout in general practice. N Z Med J 1987;100(837):744-5.
31. van Durme CM, Wechalekar MD, Buchbinder R, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute gout. Cochrane Database Syst Rev 2014;(9):CD010120.
32. Szpalski M, Hayez JP. Objective functional assessment of the efficacy of tenoxicam in the treatment of acute low back pain. A double-blind placebo-controlled study. Br J Rheumatol 1994;33(1):74-8.
33. Cheung LK, Rodrigo C. Tenoxicam for pain relief following third molar surgery. Anesth Pain Control Dent 1992;1(4):229-33.
34. Zacharias M, De Silva RK, Herbison P, Templer P. A randomized crossover trial of tenoxicam compared with rofecoxib for postoperative dental pain control. Anaesth Intensive Care 2004;32(6):770-4.
35. Arslan H, Topcuoglu HS, Aladag H. Effectiveness of tenoxicam and ibuprofen for pain prevention following endodontic therapy in comparison to placebo: a randomized double-blind clinical trial. J Oral Sci 2011;53(2):157-61.
36. Ilhan O, Agacayak KS, Gulsun B, et al. A comparison of the effects of methylprednisolone and tenoxicam on pain, edema, and trismus after impacted lower third molar extraction. Med Sci Monit 2014;20:147-52.
37. Merry AF, Swinburn PF, Middleton NG, et al. Tenoxicam and paracetamol-codeine combination after oral surgery: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Br J Anaesth 1998;81(6):875-80.
38. Roelofse JA, Van der Bijl P, Joubert JJ. Analgesic and anti-inflammatory efficacy of tenoxicam and diclofenac sodium after third molar surgery. Anesth Prog 1996;43(4):103-7.
39. Kaplan V, Eroğlu CN. Comparison of the effects of daily single-dose use of flurbiprofen, diclofenac sodium, and tenoxicam on postoperative pain, swelling, and trismus: a randomized double-blind study. J Oral Maxillofac Surg 2016;74(10):1946.e1-6.
40. Cevik E, Cinar O, Salman N, et al. Comparing the efficacy of intravenous tenoxicam, lornoxicam, and dexketoprofen trometamol for the treatment of renal colic. Am J Emerg Med 2012;30(8):1486-90.
41. Kekeç Z, Yilmaz U, Sözüer E. The effectiveness of tenoxicam vs isosorbide dinitrate plus tenoxicam in the treatment of acute renal colic. BJU Int 2000;85(7):783-5.
42. al-Waili NS, Saloom KY. Intravenous tenoxicam to treat acute renal colic: comparison with buscopan compositum. J Pak Med Assoc 1998;48(12):370-2.
43. Al-Waili NS. Intramuscular tenoxicam to treat acute renal colic. Br J Urol 1996;77(1):15-6.
44. Masudi T, Capitelli-McMahon H, Anwar S. Acute pain management in symptomatic cholelithiasis. World J Gastrointest Surg 2016;8(10):713-8.
45. Chang WK, Wu HL, Yang CS, et al. Effect on pain relief and inflammatory response following addition of tenoxicam to intravenous patient-controlled morphine analgesia: a double-blind, randomized, controlled study in patients undergoing spine fusion surgery. Pain Med 2013;14(5):736-48.
46. Gunusen I, Karaman S, Acar A, et al. The efficacy of paracetamol versus tenoxicam on postoperative pain and morphine consumption after abdominal hysterectomy: a placebo-controlled, randomized study. Clin Exp Obstet Gynecol 2012;39(1):49-52.
47. Munro FJ, Young SJ, Broome IJ, et al. Intravenous tenoxicam for analgesia following laparoscopic cholecystectomy. Anaesth Intensive Care 1998;26(1):56-60.
48. Akca T, Colak T, Kanik A, et al. The effect of preoperative intravenous use of tenoxicam: a prospective, double-blind, placebo-controlled study. J Invest Surg 2004;17(6):333-8.
49. Merry AF, Sidebotham DA, Middleton NG, et al. Tenoxicam 20 mg or 40 mg after thoracotomy: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Anaesth Intensive Care 2002;30(2):160-6.
50. Papathanassiou NP. Intra-articular use of tenoxicam in degenerative osteoarthritis of the knee joint. J Int Med Res 1994;22(6):332-7.
51. Unlu Z, Ay K, Tuzun C. Comparison of intra-articular tenoxicam and oral tenoxicam for pain and physical functioning in osteoarthritis of the knee. Clin Rheumatol 2006;25(1):54-61.
52. Erbas M, Simsek T, Kiraz HA et al. Comparison of the effectivity of oral and intra-articular administration of tenoxicam in patients with knee osteoarthritis. Braz J Anesthesiol 2015;65(5):333-7.
53. Çift H, Özkan FÜ, Tolu S, et al. Comparison of subacromial tenoxicam and steroid injections in the treatment of impingement syndrome. Eklem Hastalik Cerrahisi 2015;26(1):16-20.
54. Guner S, Onder H, Guner SI et al. Effectiveness of local tenoxicam versus corticosteroid injection for plantar fasciitis treatment. Orthopedics 2013;36:e1322-6.
55. Karthikeyan S, Kwong HT, Upadhyay PK, et al. A double-blind randomised controlled study comparing subacromial injection of tenoxicam or methylprednisolone in patients with subacromial impingement. J Bone Joint Surg Br 2010;92(1):77-82.
56. Cook TM, Tuckey JP, Nolan JP. Analgesia after day-case knee arthroscopy: double-blind study of intra-articular tenoxicam, intra-articular bupivacaine and placebo. Br J Anaesth 1997;78(2):163-8.
57. Talu GK, Ozyalçin S, Koltka K, et al. Comparison of efficacy of intraarticular application of tenoxicam, bupivacaine and tenoxicam: bupivacaine combination in arthroscopic knee surgery. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2002;10:355-60.
58. Oral EG, Hanci A, Ulufer Sivrikaya G et al. The analgesic effects of morphine and tramadol added to intra-articular levobupivacaine-tenoxicam combination for arthroscopic knee surgery on postoperative pain; a randomized clinical trial. Anesth Pain Med 2015;5(3):e24047.
59. Jawish R, Najdi H, Abi Safi C, Chameseddine A. The effect of intra-articular Tenoxicam on knee effusion after arthroscopy. Int Orthop 2015;39(7):1423-6.
60. Sanel S, Arpaz O, Unay K, et al. Comparison of intra-articular bupivacaine-morphine with bupivacaine-tenoxicam combinations on post-operative analgesia in patients with arthroscopic meniscectomy: a prospective, randomised study. Int Orthop 2016;40(3):601-5.
61. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). Drug Saf 2012;35(12):1127-46.
62. Müller P, Dammann HG, Marinis E, Simon B. Gastroduodenal tolerance of tenoxicam versus diclofenac-Na: an endoscopy double-blind controlled study in healthy probands. Z Rheumatol 1989;48(5):243-5.
63. al-Quorain AA1, Satti MB, Marwah S, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastropathy: a comparative endoscopic and histopathological evaluation of the effects of tenoxicam and diclofenac. J Int Med Res 1993;21(2):89-97.
64. Perpignano G, Bogliolo A, Puccetti L. Double-blind comparison of the efficacy and safety of etodolac SR 600 mg u.i.d. and of tenoxicam 20 mg u.i.d. in elderly patients with osteoarthritis of the hip and of the knee. Int J Clin Pharmacol Res 1994;14(5-6):203-16.
65. Lapeyre-Mestre M, Grolleau S, Montastruc JL. Adverse drug reactions associated with the use of NSAIDs: a case/noncase analysis of spontaneous reports from the French pharmacovigilance database 2002-2006. Fundam Clin Pharmacol 2013; 27(2):223-30.
66. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. JAMA 2006;296(13):1633-44.
67. Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2013;22:559–70.
68. Arfe A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. BMJ 2016;354:i4857.

## Tenoxicam

**A.E. Karateev**

Tenoxicam is an effective nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) that is being used in the clinical practice over 35 years. The efficacy and safety of tenoxicam was established in the numerous randomized and observational clinical trials in patients with osteoarthritis, rheumatoid arthritis, ankylosing spondilitis, gout, back pain. In surgical practice tenoxicam can be used for relief of postsurgical pain and for multimodal perioperational analgesia. The advantages of tenoxicam include the convenience of use (once daily), the availability of different pharmaceutical forms and favorable tolerability profile compared with the other conventional NSAIDs.

**Key words.** *NSAIDs, tenoxicam, efficacy, safety.*
**Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (5), 44-50.**

# Современные возможности терапии респираторных инфекций

**В.А. Исаков[1], Д.В.Исаков[2], Е.А.Алексеева[1]**

[1]ФГБОУ ВО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова",
[2]ФГБНУ "НИИ экспериментальной медицины" СЗО РАН, Санкт-Петербург

При вирусных инфекциях отмечается угнетение клеточных и фагоцитарных реакций и снижение синтеза эндогенных интерферонов. Персистирование вирусов способствует развитию атопии и обострений хронических заболеваний легких. Показана высокая клиническая и иммунологическая эффективность Гроприносина (инозин пранобекс) в лечении и профилактике респираторных вирусных инфекций у взрослых и детей, а также инфекционного мононуклеоза (герпесвирусы).

**Ключевые слова.** *Грипп, другие вирусные инфекции, инфекционный мононуклеоз, Гроприносин.*

**Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (5), 51-56.**

Высокая заболеваемость гриппом и другими острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) по-прежнему остается важной медицинской и социальной проблемой здравоохранения. Во время эпидемий грипп служит причиной временной нетрудоспособности 10-50% населения. В остальные годы доля гриппа и ОРВИ составляет до 40% в структуре всех заболеваний взрослых, зарегистрированных в поликлиниках, и более 60% – среди детей [1,2]. Ежегодно в Российской Федерации болеют гриппом и ОРВИ около 40 млн. человек, а экономические потери составляют 50-100 млрд. руб. в год, от герпеса – 40 млрд. руб. в год.

Этиология респираторных инфекций полиморфна. Более 200 различных представителей 4 семейств РНК-содержащих вирусов (ортомиксо-, парамиксо-, корона-, пикорнавирусы) и 2 семейств ДНК-вирусов (адено- и герпесвирусы) вызывают ОРВИ, которые всегда сопровождаются воспалением различных отделов респираторного тракта и проявляются риносинуситом, фарингитом, ларингитом, трахеобронхитом, обострением бронхиальной астмы или ХОБЛ. Нередко регистрируются вирусно-вирусные или вирусно-бактериальные ассоциации, которые приводят к угнетению факторов местной и общей защиты с развитием бактериальных суперинфекций.

Современный этап эпидемического процесса при гриппе характеризуется одновременной циркуляцией двух подтипов вируса гриппа А (H1N1 и H3N2), имеющих сходное антигенное строение с возбудителями предыдущих эпидемий, и вируса гриппа типа В, роль которого во время эпидемий несколько увеличилась. Пандемия гриппа А 2009-2010 гг. была обусловлена резким изменением антигенной структуры вируса гриппа типа А и распространением в природе высоко патогенных штаммов A(H5N1) и пандемического вируса A(H1N1)pdm, против которых население оказалось неиммунным [3]. Вирус гриппа A(H1N1)pdm, вызвавший пандемию гриппа в 2009 г., обладает высокой пневмотропностью, низкой иммуногенной активностью и нейровирулентностью. С этими свойствами вируса связывают тяжелое течение заболевания с первых часов развития инфекции, в том числе у молодых людей с сохранной иммунной системой. Возможно длительное персистирование вируса гриппа в клетках эпителия и альвеолярных макрофагах, поражение различных структур нервной системы. Среди вирусов негриппозной этиологии преобладают вирусы парагриппа, РС-вирусы и аденовирусы.

Хотя пандемический вирус гриппа A(H1N1)pdm расценивается как умеренно патогенный, анализ клинической картины и осложнений гриппа свидетельствует о том, что данный штамм обладает способностью к индукции "цитокинового шторма", который является опасным фоном для развития тяжелых и осложненных форм заболевания [1,4]. Как известно, ответ системы цитокинов при гриппе имеет решающее значение для своевременной элиминации вируса из организма, во многом определяет тяжесть течения и исход заболевания [5-7]. Увеличение синтеза про- и противовоспалительных цитокинов, в том числе интерлейкина (ИЛ)-1β, ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10, фактора некроза опухоли (ФНО)-α, интерферона (ИФН)-α и ИФН-γ, контролирующих интенсивность и направленность иммунологических реакций, наличие тесной взаимосвязи продукции этих молекул с клиническими характеристиками заболевания нашло подтверждение в наших исследованиях, а также работах других авторов [7,8].

Выраженная интоксикация в острый период гриппа A(H1N1) сопровождается высокой концентрацией ФНО-α, ИЛ-10, антагониста рецептора ИЛ-1 (РАИЛ) и снижением уровня ИНФ-γ в сыворотке крови. Про-

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

должительность интоксикации при гриппе имеет прямую корреляционную связь с концентрацией ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-8, РАИЛ, ИЛ-10 и обратную – с ИЛ-1β. Продолжительность катарального синдрома прямо коррелирует с концентрацией РАИЛ и обратно – с ИЛ-1β [1,9].

В отличие от неосложненного гриппа, при пневмонии отмечается более выраженная ($p<0,01$) реакция цитокинов в сыворотке крови. У больных с пневмонией по сравнению с пациентами без пневмонии значительно чаще наблюдали увеличение концентрации ФНО-α (у 87,1% и 34,4%, соответственно), ИЛ-6 (у 77,4% и 1,6%), РАИЛ (у 100,0% и 47,5%), а также снижение содержания ИНФ-γ и ИНФ-α. Установлена прямая корреляция продолжительности рентгенологических изменений в легких с концентрацией ФНО-α, ИЛ-8 и ИЛ-1β в сыворотке крови [9,10].

Нашими исследованиями, а также в работах других авторов показано, что тяжелые и осложненные формы гриппа и ОРВИ сопровождаются транзиторной Т-клеточной иммуносупрессией, снижением функциональной активности естественных киллеров, фагоцитарной и метаболической активности нейтрофилов периферической крови, наличием интерферонового дефицита, повышенным образованием активных форм кислорода и накоплением продуктов перекисного окисления липидов, развитием сенсибилизации лейкоцитов к бактериальным и вирусным антигенам [10-12].

При тяжелом гриппе отмечаются лейкопения, лимфопения и нейтропения, наиболее выраженные в конце 1-й недели болезни. Даже при неосложненном гриппе возможна транзиторная Т-клеточная супрессия, сохраняющаяся в течение 3-4 недель. Это во многом определяет возможность развития бактериальных осложнений, обострений хронических заболеваний органов дыхания и сердечно-сосудистой системы, затяжного течения инфекции и персистирования респираторных вирусов.

В 2000-2010 гг. грипп у детей в каждую эпидемию имел ряд существенных особенностей, заключающихся в неодинаковой тяжести и продолжительности клинических синдромов [8]. Как показывают наблюдения в разные эпидемические сезоны (в нашей стране и за рубежом), возраст госпитализированных заметно отличается, а число детей с хронической патологией и другими отклонениями в состоянии здоровья неуклонно растёт [13].

Группами высокого риска тяжелого течения заболевания и летального исхода вследствие гриппа являются:

- дети в возрасте до 5 лет;
- пациенты учреждений длительного ухода;
- дети и взрослые с хроническими заболеваниями дыхательной (здесь и ниже в скобках указана летальность в эпидемию гриппа A(H1N1)-pdm09 в Российской Федерации [14] – 3,5%), сердечно-сосудистой (6,4%), эндокринной (10,2%), мочевыводящей систем или гемоглобинопатиями;
- пациенты с иммунодефицитами различного генеза (9,6%);
- дети и подростки, длительно принимающие аспирин;
- беременные (4,5%): 1-й триместр – 0,9%, 2-й триместр – 2,5%, 3-й триместр – 16,9%;
- пожилые люди в возрасте >65 лет;
- лица с повышенной массой тела (6,9%).

При гриппе во время беременности в 4 раза повышается риск тяжелого течения ОРВИ и гриппа, на 30% увеличивается частота преждевременных родов, на 40% возрастает частота родоразрешения посредством кесарева сечения [15].

*Грипп, гемостаз и дисфункции клеток эндотелия.* Клетки эндотелия выступают в качестве мишени для бактерий и вирусов. Ранее показаны изменения в системе гемостаза, активация калликреин-кининовой системы, развитие миокардита у 10-12% больных гриппом [16]. В эксперименте и на аутопсийном материале доказана возможность полноценной репродукции вируса гриппа А в клетках эндотелия сосудов легких, сердца и мозга с развитием их дисфункции, активацией процесса фибринолиза путем увеличения активности тканевого активатора плазминогена, что является основным фактором в патогенезе отека легких [17]. Это обосновывает включение в комплексную терапию у больных гриппом препаратов с антипротеазной активностью [17,18]. Мутации в структуре вируса гриппа внесли вклад в усиление вирулентности вируса A(H1N1) 2015-2016 гг., который чаще вызывал геморрагический синдром, что стало одной из причин более высокой смертности в эпидемический сезон 2015-2016 гг. в Санкт-Петербурге по сравнению с таковой в 2009-2010 гг.

Постгриппозный астенический синдром (синдром послевирусной астении) развивается у 65% больных в течение 1-1,5 мес от начала инфекции и сохраняется в течение 3-4 мес. Длительность этого синдрома зависит, вероятно, от вида персистирующего вируса (грипп, аденовирусы, герпесвирусы), состояния макроорганизма и его иммунной системы, а также качества предшествующей терапии. Клиническая картина синдрома послевирусной астении полиморфна. Ведущими симптомами являются усталость и эмоциональные нарушения, чувство разбитости при физической нагрузке. Неврологическая симптоматика при синдроме послевирусной астении характеризуется нарушениями чувствительности, вегетативными расстройствами. Возможно повышение температуры тела до субфебрильных цифр и потливость, реже встречаются психические расстройства [19,20].

*Перспективы лечения гриппа и ОРВИ.* Большое значение имеют тактика врача на догоспитальном этапе, правильная оценка состояния больного, выделение ведущих (или ведущего) клинических синдромов, определяющих тяжелое течение болезни и необходимость рациональной медицинской помощи и своевременной госпитализации в стационар [14,16,21].

При лечении больных гриппом и другими ОРВИ необходимо учитывать полиэтиологичность ОРВИ, возбудителями которых служат более 250 ДНК- и РНК-

содержащих вирусов (герпесвирусы – вирус простого герпеса, вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, вирус герпеса человека 6-го типа); а также наличие микст-инфекций; резистентность вирусов к противовирусным химиопрепаратам; развитие вторичной иммунологической недостаточности, которая отягощает течение и исход ОРВИ. Противовирусные препараты активны только в отношении респираторных вирусов, не оказывают действия на иммунитет (вирусы гриппа вызывают иммуносупрессию) и могут вызывать токсические эффекты.

Для лечения больных гриппом применяют ингибиторы нейраминидазы осельтамивир и занамивир, которые обладают активностью в отношении вирусов гриппа А и В. Обычно взрослым и детям старше 12 лет осельтамивир назначают по 75 мг два раза в сутки внутрь в течение 5 дней. Учитывая возможность выделения вирусов гриппа из дыхательных путей до 17 дней, мы применяли у тяжелых больных гриппом осельтамивир по 150 мг 3 раза в сутки в течение 10-12 дней. Хороший эффект был получен при ингаляционном назначении занамивира по 5 мг 2 раза в день в течение 5 дней у беременных женщин. Однако занамивир может вызывать бронхоспазм у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями, в том числе ХОБЛ и бронхиальной астмой [22]. Поэтому в комплексной терапии гриппа и других ОРВИ обосновано использование препаратов с бифункциональной активностью – противовирусной и иммуномодулирующей [1,14,23,24].

С целью купирования острых явлений и виремии возможно использование иммуномодуляторов для стимуляции процессов активации иммунитета и сероконверсии. Неспецифическая активация клеток врожденного иммунитета приводит к усилению защиты от широкого спектра возбудителей, делая возможным применение иммуностимуляторов на ранних стадиях инфекционных заболеваний, еще до идентификации возбудителя [25-28]. Для комплексной терапии среднетяжелых и тяжелых (осложненных) форм гриппа A(H1N1)pdm рекомендуется сочетанное применение специфических противогриппозных средств (ремантадина, осельтамивира) с индукторами интерферонов. Применение препаратов с разными механизмами действия приводит к развитию синергического эффекта и снижает риск формирования резистентных штаммов вирусов. Такой подход обеспечивает: восстановление эффективного иммунного ответа и выздоровление в короткие сроки при остром заболевании; стойкую клинико-иммунологическую ремиссию при хроническом заболевании; социальный и экономический эффекты [26,27].

*Гроприносин в клинической практике*. Гроприносин (*Inosinum pranobexum*) – противовирусный препарат с иммуностимулирующим действием. Он относится к фармакотерапевтической группе “Системные противовирусные средства, код АТХ – J 05 АХ 05” и применяется с 1971 года для лечения клеточно-опосредованных иммунодефицитных состояний, связанных с различными вирусными инфекциями [29]. Эффективность препарата определяется инозином, в то время как второй компонент повышает его доступность для лимфоцитов [30-32]. Гроприносин сочетает в себе свойства универсального иммуномодулятора с прямой противовирусной активностью в отношении широкого спектра ДНК- и РНК-вирусов (грипп, парагрипп, риновирусы и аденовирусы, корь, паротит, вирусы простого и опоясывающего герпеса, ветряной оспы, инфекции, вызванные цитомегаловирусом и вирусом Эпштейна-Барр) [30,33].

*Механизм противовирусного действия Гроприносина*. Комплекс инозин пранобекс, связываясь с рибосомами зараженной вирусом клетки, вызывает изменения их конфигурации. Противовирусный эффект инозина пранобекса обусловлен ингибированием вирусной РНК и фермента дигидроптероатсинтетазы, участвующей в репликации некоторых вирусов. Клеточная РНК получает преимущества перед вирусной РНК в конкуренции за места связывания на рибосомах. Вирусная РНК транслируется неправильно, или образуется нетранслируемая вирусная РНК. В итоге подавляется репликация вируса и повышается скорость транскрипции РНК лимфоцитов. Соответственно, Гроприносин обладает двойным механизмом противовирусного действия: подавляет репликацию ДНК и РНК вирусов и активирует противовирусный иммунитет, повышая продукцию лимфоцитами ИФН-α и ИФН-γ, обладающих противовирусными свойствами.

Иммуномодулирующий эффект при использовании Гроприносина проявляется активацией системы комплемента, синтеза эндогенного ИФН и усилением гуморального иммунного ответа (повышение синтеза антител). При наличии вторичного клеточного иммунодефицита проявляется тимозиноподобное действие препарата: усиление дифференцировки и пролиферации Т-лимфоцитов, регуляция соотношения субпопуляций хелперных и супрессорных клеток, повышение функциональной активности Т-лимфоцитов и синтеза ИЛ-2, активация естественных киллеров и фагоцитоза.

Доказана высокая безопасность Гроприносина [33,34]. Он не обладает антигенностью и не вызывает гиперстимуляцию иммунитета, обеспечивая физиологичный иммунный ответ. Препарат нетоксичен, хорошо переносится даже при длительных курсах терапии, совместим с антибиотиками, интерферонами, другими противовирусными средствами. Гроприносин можно назначать без специальных иммунологических исследований, основываясь на клинической симптоматике, и применять у пациентов всех возрастных групп (у детей с 3-х лет). Экспериментально показана высокая эффективность Гроприносина в отношении вирусов гриппа типа А, в том числе пандемического A(H1N1), (снижение репликации вирусов на 3-4 log ТЦПД 50/0,2 при обработке монослоя инфицированных клеток по профилактической схеме), и умеренная активность в отношении вирусов гриппа типа В [35]. Важно, что эффективность инозина пранобекса, в отличие от дру-

гих иммуномодуляторов, убедительно доказана в клинических исследованиях (класс А).

Препарат выпускается в таблетках по 500 мг. На таблетках есть риска, поэтому их можно делить пополам. Гроприносин применяют внутрь после еды 3-4 раза в сутки (т.е. каждые 8 или 6 ч). Для лечения гриппа и других ОРВИ взрослым и детям назначают по 50 мг/кг/сут в течение 5-14 дней. Как у взрослых, так и детей при тяжелых инфекциях доза может быть увеличена до 100 мг/кг/сут в 4-6 приемов. Длительность поддерживающего лечения может составить до 30 дней, при этом доза может быть снижена до 500-1000 мг/сут.

*Показания и противопоказания к применению.* Вирусные инфекции у пациентов с нормальной и ослабленной иммунной системой: заболевания, вызванные герпесвирусами − вирусом простого герпеса 1-го и 2-го типов, вирусом ветряной оспы-опоясывающего герпеса, виросом Эпштейна-Барр, цитомегаловирусом, вирусами кори, паротита, а также вирусный бронхит, острые и хронические вирусные гепатиты В и С, заболевания, вызванные вирусами папилломы человека, подострый склерозирующий панэнцефалит, хронические инфекционные заболевания дыхательной и мочевыводящей систем, профилактика инфекций при стрессовых ситуациях, период реконвалесценции у послеоперационных больных и пациентов, перенесших тяжелые заболевания, иммунодефицитные состояния.

Противопоказания: подагра (возможно повышение уровня мочевой кислоты, вызванное расщеплением инозина), мочекаменная болезнь, гиперчувствительность, аритмия, возраст до 3 лет, беременность и кормление грудью (безопасность не установлена).

В начале лечения возможны снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея, незначительное повышение концентрации мочевой кислоты в крови и моче, аллергические реакции.

*Клиническая эффективность Гроприносина.* При гриппе, ОРВИ, остром или обострении хронического бронхита прием Гроприносина начинают при появлении первых признаков заболевания (недомогание, кашель, насморк). Раннее начало лечения гарантирует сокращение сроков и более легкое течение болезни. Даже при начале лечения на 2-3-й день заболевания снижается вероятность развития осложнений.

Важные результаты были получены при мета-анализе исследований, в которых изучалась эффективность вспомогательной иммунотерапии. Инозин пранобекс назначали 2534 детям и взрослым с иммунными нарушениями и рецидивирующими ОРВИ, а также здоровым добровольцам [36,37]. Контрольные группы составили 74 пациента, получавшие плацебо, и 275 больных, которым проводили только традиционное лечение. После курса лечения инозином пранобексом было отмечено снижение частоты новых эпизодов ОРВИ, особенно у пациентов с иммунодефицитом и часто болеющих детей, а также сокращение длительности и тяжести ОРВИ. В постмаркетинговом клиническом исследовании эффективность инозина пранобекса в лечении ОРВИ оценивали у 2503 детей, получавших (n=2311) или не получавших (n=192) исследуемый препарат [37]. В исследовании принимал участие 121 врач в 13 городах Российской Федерации. Применение инозина пранобекса (50 мг/кг) у детей в возрасте от 1 до 18 лет, в том числе часто болеющих, с целью лечения и последующей профилактики повторных эпизодов ОРВИ способствовало сокращению продолжительности всех симптомов заболевания, в том числе лихорадки, интоксикации и катаральных явлений в носоглотке [37]. Продолжительность ОРВИ не превышала 6−8 дней у 64−70% детей, принимавших инозин пранобекс, и лишь 4-25% детей контрольной группы.

В.А. Булгакова и соавт. наблюдали 60 детей в возрасте 5-14 лет с персистирующей атопической бронхиальной астмой. Во время ОРВИ 30 больных получали инозин пранобекс по 50 мг/кг в 3-4 приема в течение 5-7 дней, а 30 − только симптоматическую терапию [38]. Лечение препаратом вызывало уменьшение выраженности и длительности клинических проявлений ОРВИ и предупреждало развитие вызываемых ими обострений бронхиальной астмы. Частота выявления смешанных респираторных инфекций снизилась с 46,7% до 26,7%. У пациентов основной группы выявили активацию Th1 иммунного ответа с повышением продукции ИФН-γ и ИЛ-12, которые вызывают пролиферацию естественных киллерных клеток, оказывающих противовирусное действие. Инозин пранобекс снижал активность Th2 клеток и, вторично, уменьшал продукцию ИЛ-4, ИЛ-5, ФНО-α, IgE, выраженность хемотаксиса эозинофилов и аллергического воспаления в бронхах.

Клинико-иммунологические исследования у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями, получавших лечение инозином пранобексом, подтверждают выводы российских ученых и демонстрируют снижение частоты рецидивов респираторных инфекций на 81,2% по сравнению с таковой до применения препарата [37]. Лечение инозином пранобексом приводило к уменьшению продолжительности ОРВИ на 88,2% и снижению общего индекса клинических симптомов на 72,5% по сравнению с показателями до лечения, а также сокращению применения антибиотиков у детей на 93,5% и других неантибактериальных препаратов на 78,3% [36].

В 2016 г. в Российской Федерации были опубликованы результаты сравнительного изучения эффективности, переносимости и долгосрочного противорецидивного эффекта Гроприносина и общепринятой терапии у взрослых пациентов, часто и длительно болеющих респираторными вирусными и герпесвирусными инфекциями (ГВИ), в рамках программы “Горизонт” [39]. В проспективном, сравнительном, рандомизированном, многоцентровом, открытом, наблюдательном исследовании приняли участие 103 практикующих врача из 92 лечебных учреждений 19 городов России. В исследование были включены 1047 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет, у которых частота ОРВИ и/или рецидивов ГВИ составляла ⩾5 в год. 495 (47%) из них были рандомизи-

рованы в основную группу и получали лечение в соответствии с общепринятыми медицинскими стандартами и Гроприносин в таблетках по 500 мг по одной из двух схем в зависимости от диагноза. 552 пациента контрольной группы получали лечение в соответствии с общепринятыми медицинскими стандартами без Гроприносина. У пациентам с ОРВИ Гроприносин применяли по 500 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней с перерывом в 8 дней, а у пациентов с ГВИ – по 500 мг 2 раза в сутки в течение 30 дней с перерывом в 8 дней. Авторы оценивали долгосрочный противорецидивный эффект терапии препаратом Гроприносин по сравнению с общепринятой терапией. С этой целью пациентам основной группы дополнительно назначали Гроприносин через 16 или 17 дней (визит 1) и через 24 или 55 дней (визит 2) в группах пациентов с ОРВИ и герпесом, соответственно. Оценка эффективности и переносимости препарата Гроприносин проводилась на визите 2 и визите 3 – 34-й день в группе пациентов с ОРВИ и 85-й день в группе пациентов с ГВИ. Симптомы достоверно уменьшились в обеих группах. Статистически достоверные отличия между ними были выявлены при анализе частоты рецидивов ОРВИ и герпеса: на 85-й день от начала исследования в группе пациентов, получавших Гроприносин, она была в 2,6 раз ниже, чем в контрольной группе. Гроприносин характеризовался высокой безопасностью: нежелательные явления были отмечены у 0,4% и 0,7% пациентов основной и контрольной групп, соответственно.

Таким образом, назначение Гроприносина по лечебно-профилактической схеме позволяет снизить частоту рецидивов ОРВИ и ГВИ, сократить интенсивность и продолжительность ОРВИ и улучшить общее самочувствие пациентов [39].

*Эффективность гроприносина в лечении инфекционного мононуклеоза.* Одной из актуальных проблем современной мировой медицины является высокая заболеваемость ГВИ. Герпесвирусы широко распространены в человеческой популяции, они пантропны, способны поражать различные органы и системы организма хозяина, вызывая латентную, острую, хроническую и медленную формы инфекции. Эти факты позволяют рассматривать герпес как общее системное заболевание организма. Анализ полученных нами результатов иммунологического обследования больных рецидивирующими ГВИ показал снижение продукции эндогенного ИФН, активности естественных киллерных клеток и антителозависимой клеточной цитотоксичности, уменьшение абсолютного числа и снижение активности Т-лимфоцитов (CD3+ и CD4+ клеток, цитотоксических Т-лимфоцитов) и нейтрофилов, повышение количества иммунных комплексов [33].

У часто болеющих детей с транзиторными дефектами антиинфекционной резистентности часто обнаруживают ассоциации маркеров цитомегаловируса, вируса Эпштейна-Барр, вируса герпеса человека 6-го типа [40]. Цитомегаловирус и вирус Эпштейна-Барр могут вносить вклад в развитие поражения верхних и нижних дыхательных путей с развитием синдрома бронхиальной обструкции [41]. Выделяют следующие показания для обследования взрослых и детей на цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр и вирус герпеса человека 6-го типа [33,40]:

- частые ОРВИ и ангины;
- периоды немотивированной слабости в течение года и более;
- длительное повышение температуры тела;
- лимфаденопатия (увеличение шейных, углочелюстных, подмышечных, паховых лимфатических узлов);
- дискомфорт в зеве (хронический фарингит, першение, чувствительность при глотании и пр.);
- клинический анализ крови: относительный лимфоцитоз, моноцитоз.

Если у пациента имеются 2-3 указанных признака, мы рекомендуем исследование крови, слюны, мазка из ротоглотки с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени для исключения ГВИ.

Под нашим наблюдением в Центре герпесвирусных инфекций и иммунореабилитации клинической больницы №122 им. Л.Г. Соколова находились 70 мужчин и женщин в возрасте от 19 до 60 лет с мононуклеозоподобным синдромом. У 20 пациентов наблюдались острый риносинусит или обострение хронического риносинусита, у 30 – хронический (де)компенсированный тонзиллит, у 20 – хронический фарингит. Рецидивы воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей отмечались 4-8 раз в год и продолжались не менее 2-3 недель. С помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени в крови или слюне чаще всего выявляли вирус Эпштейна-Барр (70%) и вирус герпеса человека 6-го типа (40%) в сочетании со стрептококком группы А, что позволило диагностировать вирусно-бактериальную инфекцию. Лечение проводили в следующие этапы:

*1-й этап* (острый период; 5-6 дней от начала болезни) – антибиотики, активные в отношении стафилококков/стрептококков, симптоматические средства, местное лечение.

*2-й этап* (6-7-й день болезни) – противовирусная терапия с коррекцией иммунных нарушений, т.е. сочетанное применение препаратов с разными механизмами действия: Гроприносин по 1 г 3 раза в день в течение 10 дней и интерферон α-2b по одной ректальной свече 1 млн МЕ 2 раза в день в течение 10 дней (половина пациентов получила по 2 курса с интервалом 10 дней).

*3-й этап* (3-4-я неделя болезни, ранняя реконвалесценция) – иммунореабилитация: Гроприносин по 500 мг 2 раза в день два курса по 30 дней с перерывом в 7-8 дней.

На фоне комбинированной терапии препаратом отмечены более быстрая положительная клиническая динамика, достоверное увеличение показателей неспецифической резистентности организма (числа CD4+ Т клеток, естественных киллерных клеток, синтеза эндогенных ИФН). После лечения достоверно реже определялись вирус Эпштейна-Барр и вирус герпеса человека

6-го типа ($p<0,05$). В течение года частота рецидивов заболевания уменьшилась в 3 раза.

## Заключение

Гроприносин (инозин пранобекс) является эффективным противовирусным средством широкого спектра действия с иммуномодулирующей активностью. Его применение оправдано также при аллергических заболеваниях с целью ликвидации инфекционного очага и улучшения клинической картины основного заболевания. Применение Гроприносина обеспечивает быструю локализацию очагов инфекции, вследствие чего уменьшается инфекционная нагрузка на организм, облегчаются симптомы заболевания, снижается риск развития осложнений, реинфекций и суперинфекций, а также потребность в антибактериальных и противовоспалительных препаратах. Возможность сочетания с другими лекарственными средствами позволяет рекомендовать Гроприносин не только для монотерапии, но и в схемах комплексного лечения и профилактики (иммунореабилитации) респираторных вирусных инфекций и рецидивирующих ГВИ у взрослых и детей. У пациентов с рецидивирующими ГВИ и ОРВИ различной этиологии препарат вызывает нормализацию ИФН-статуса и показателей иммунограммы, свидетельствующих об активации Th1-типа иммунного ответа: повышение содержания в периферической крови CD3+, CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, CD16+ клеток, достоверное увеличение коэффициента ИФН-γ/ИЛ-4. При этом наблюдается снижение частоты рецидивов ГВИ и ОРВИ в 2,5-3 раза у 85% пациентов.


1. Беляева Т.В., Исаков В.А., Рахманова А.Г. и др. Грипп A(H1N1) Калифорния (“свиной грипп”). Клиника, диагностика, этиология. Методические рекомендации для врачей. Санкт-Петербург: 2009.
2. Осидак Л.В., Еропкин М.Ю., Ерофеева М.К. и др. Грипп A(H1N1) 2009 в России. Terra Medica nova 2009;4-5:6-9.
3. Коновалова Н.И., Григорьева В.А., Гудкова Т.М. Мониторинг эволюции вирусов гриппа человека в России как часть системы подготовки к вероятной пандемии. Вестник Российской военно-медицинское академии 2008;23(3; приложение 2):305.
4. Harper SA, Bradley JS, Englund JA, et al. Seasonal influenza in adults and children--diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009;48:1003.
5. Железникова Г.Ф., Иванова В.В., Монахова Н.Е. Острые респираторно-вирусные инфекции./Варианты иммунопатогенеза острых инфекций у детей. Санкт-Петербург, 2007, 45-80.
6. Левченко Н.В. Клинико-патогенетические закономерности течения гриппа A/H1N1/09 у детей. Автореф. дис... канд. мед. наук. Хабаровск, 2014, 21 с.
7. Мирамонова Н.А. Патогенетические особенности гриппа A H1N1pdm09 у детей. Автореф. дис...док. мед. наук. Чита, 2015, 42 с.
8. Афанасьева О.И. Клиника, иммунопатогенез и противовирусная терапия современного гриппа у детей. Автореф. дис...док. мед. наук. СПб; 2012, 43 с.
9. Волощук Л.В., Осидак Л.В., Головачева Е.Г. и др. Клинико-лабораторная характеристика гриппа 2009–2011 гг. в Санкт-Петербурге. Инфекционные болезни 2011;9(2):3-10.
10. Волощук Л.В. Оценка эффективности включения цитокинсодержащих препаратов в терапию гриппа и гриппоподобных заболеваний. Автореф. канд. дисс. СПб., 2012, 23 с.
11. Исаков В.А. Клинико-патогенетические аспекты тяжелого гриппа. Аллергология иммунолология 2002;3(1):136-44.
12. Киселев О.И., Исаков В.А., Шаронов Б.П., Сухинин В.П. Патогенез тяжелых форм гриппа. Вестник РАМН 1994;9:32-6.
13. O'Riordan S, Barton M, Yau Y. Risk factors and outcomes among children admitted to hospital with pandemic H1N1 influenza. CMAJ 2010;182(1):39-44.
14. Грипп у взрослых: методические рекомендации по диагностике, лечению, специфической и неспецифической профилактике. Под ред. А.Г.Чучалина, Т.В.Сологуб. СПб., 2014, 190 с.
15. Костинов М.П., Мещерякова А.К., Кытько О.В. и др. Клинический эффект применения препарата Виферон у беременных с острой респираторной инфекцией. Главный врач Юга России 2014;38(1):43.
16. Исаков В.А. Тяжелые формы гриппа (клиника и система этапного лечения).- Автореферат дисс. ... доктора мед. наук. СПб., 1996, 46 с.
17. Азаренок А.А. Роль вируса гриппа и его поверхностных белков в развитии дисфункции клеток эндотелия. Автореферкт дисс. ... канд. мед. наук.СПб., 2014, 23 с.
18. Исаков В.А., Исаков Д.В., Беляева Т.В., Водейко Л.П. Перспективы терапии респираторных инфекций. Практическая пульмонология 2015;1:14-21.
19. Астенические состояния. Пособие для врачей). СПб., 2003, 63 с.
20. Исаков В.А., Беляева Т.В., Афанасьева О.И. Оптимизация противовирусной терапии гриппа у детей и взрослых. Вопросы современной педиатрии 2013;12(1):136-40.
21. Исаков В.А. Терапия социально значимых вирусных инфекций (герпес, грипп). Сборник лекций для практикующих врачей. М., 2014,504-23.
22. Давидовская Е. И. Рациональная фармакотерапия респираторных вирусных инфекций. Медицинские новости 2006;12:1–5.
23. Жданов К.В., Львов Н.И., Мальцев О.В. и др. Грипп A(H1N1)/California/04/2009: эпидемиология, клиническая картина и этиотропная терапия. Terra Medica 2010;4:3-8.
24. Методические рекомендации «Схемы лечения и профилактики гриппа, вызванного вирусом типа A(H1N1) для взрослых». МЗиСР РФ № 24-0/10/1-4053 от 30.06.09.
25. Караулов А.В., Ликов В.Ф. Иммунотерапия респираторных заболеваний: Руководство для врачей. Лекарства и пищевые добавки. М., 2004.
26. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные иммуномодуляторы. Классификация. Механизм действия. М., 2005.
27. Горностаев Ю.А. Иммуномодулирующая терапия у пациентов с неспецифическими инфекционно-воспалительными процессами в легких. Consilium Medicum 2010;12(11):1-7.
28. Ершов Ф.И., Романцов М.Г. Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
29. Gordon P, Brown ER. The antiviral activity of Isoprinosine. Can J Microbiol 1972;18:1463-70.
30. Елисеева М.Ю., Мынбаев О.А., Масихи К.Н. и др. Современные взгляды на герпетическую инфекцию. Проблемы репродукции 2009;1:25-35.
31. Campoli-Richards DM, Sorkin EM, Heel RC. Inosine pranobex. A preliminary review of its pharmacodynamics and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. Drugs 1986;32:383-424.
32. Masihi KN. Immunomodulatory agents for prophylaxis and therapy of infections. Int J Antimicrob Agents 2000;14(3):181-91.
33. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека. Руководство для врачей. 2-е изд. СПб., СпецЛит; 2013.
34. Халдин А.А., Самгин М.А., Львов А.Н. Алгоритм ведения больных рецидивирующим простым герпесом: от науки к практике. Российский журнал кожных и венерических болезней. Приложение: Герпес. 2008;1:21-5.
35. Фундаментальные направления молекулярной медицины: Сб. статей. СПб., ООО «Издательство «Росток», 2005, 400 с.
36. Елисеева М.Ю., Царев В.Н., Масихи К.Н. и др. Вспомогательная иммунотерапия у пациентов с иммунодефицитом и часто болеющих детей. Справочник поликлинического врача 2010;9.1-8.
37. Осидак Л.В., Зарубаев В.В., Образцова Е.В. и др. Изопринозин в терапии ОРВИ у часто болеющих детей. Детские инфекции 2008;3:35-41.
38. Булгакова В.А., Балаболкин И.И., Седова М.С. и др. Клинико-иммунологическая эффективность применения инозина пранобекс при острых респираторных инфекциях у детей с атопической бронхиальной астмой. Педиатрическая фармакология 2010;7(3):58-65.
39. Латышева Т.В., Павлова К.С. Сравнительная оценка эффективности Гроприносина и общепринятой терапии у пациентов, часто и длительно болеющих респираторными вирусными заболеваниями. Клин фармакол тер 2016;25(4):1-5.
40. Боковой А.Г. Герпесвирусные инфекции у детей. М.:,МАКС Пресс; 2008.
41. Мельник О.В., Бабаченко И.В., Левина А.С. Роль вируса Эпштейна-Барр и цитомегаловируса в поражении респираторного тракта часто болеющих детей. Вопросы практической педиатрии 2011;6(3):23-9.


## Current opportunities for therapy of respiratory infections

**V.A. Isakov, D.V. Isakov, E.A. Alekseeva**

It is well known that cell-mediated and phagocytic reactions as well as production of endogenous interferons are down-modulated in patients with viral infections. Viral persistence may contribute to the development of atopic reactions and exacerbations of chronic pulmonary disorders. Inosine pranobex showed high clinical and immunological efficacy in the treatment and prevention of respiratory viral infections both in children and adults as well as in infectious mononucleosis caused by herpesviruses.

**Key words.** *Influenza, viral infections, infectious mononucleosis, efficacy, Groprinosin.*

**Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (5), 51-56.**

МЕЖДУНАРОДНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

# Рекомендации по лечению гигантоклеточного артериита французской группы по изучению васкулитов крупных сосудов

**И.О. Смитиенко[1], П.И. Новиков[2], А.Д. Мешков[2], С.В. Моисеев[2]**

[1]Медицинский центр К+31, Москва, [2]Клиника ревматологии, Университетская клиническая больница №3, Первый МГМУ И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва

Гигантоклеточный артериит (старое название – височный артериит) – это самый распространенный системный васкулит, который развивается у людей пожилого и старческого возраста. В статье приводятся основные положения французских рекомендаций по диагностике и лечению гигантоклеточного артериита, а также их критический анализ.

**Ключевые слова.** *Гигантоклеточный артериит, диагностика, лечение.*

**Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (5), 57-64.**

Гигантоклеточный артериит (ГКА) – это самый распространенный системный васкулит в мире. В некоторых северно-европейских странах распространенность ГКС достигает 10-20 случаев на 100 000 населения. Данных о заболеваемости ГКА в нашей стране нет, однако можно предположить, что это заболевание часто остается недиагностированным у пожилых людей с "необъяснимым" повышением СОЭ, лихорадкой неясного генеза или впервые возникшей головной болью. За последние 3 года в мировой медицинской литературе отмечается информационный бум, связанный с появлением большого количества исследований, касающихся различных аспектов ГКА. Одним из знаковых событий информационной волны стали рекомендации французской группы по изучению васкулитов крупных сосудов (GEFA), которые остаются современными и хорошо освещают актуальную для многих специалистов (ревматологов, терапевтов, офтальмологов, неврологов) проблему ГКА [1]. Еще одним важным событием стала регистрация тоцилизумаба для лечения ГКА в США (май 2017 г.) и Европе (сентябрь 2017 г.) на основании результатов крупного международного исследования GiACTA [2], которые были опубликованы уже после выхода в свет рекомендаций GEFA.

Мы хотели бы познакомить читателя с рекомендациями GEFA по диагностике и лечению ГКА, а также прокомментировать некоторые позиции наших французских коллег и обсудить возможности биологической терапии у пациентов с ГКА.

Адрес: Москва, 119435, Россолимо, 11/5

## Терминология

В прошлом ГКА часто именовали "височным" или "краниальным" артериитом, однако в настоящее время эти названия неактуальны. Термин "болезнь Хортона" (по имени американского невролога, который описал этот васкулит в 1932 г.) нередко используется в Европе, особенно Франции. Однако сегодня наиболее популярен (почти 70% публикаций) термин "ГКА", который был одобрен на Международной согласительной конференции в Чапел-Хилле, а также указан в классификации васкулитов Американской коллегии ревматологов. Этот термин можно использовать не только в случае морфологической верификации диагноза. Он является синонимом "болезни Хортона" даже в тех случаях, когда при биопсии височной артерии не было выявлено типичных для ГКА изменений.

## Номенклатура и классификация

ГКА относится к васкулитам, поражающим крупные сосуды, в том числе аорту и отходящие от нее ветви, преимущественно внешние сонные и позвоночные артерии и, в отличие от артериита Такаясу, развивается в возрасте старше 50 лет. Ревматическая полимиалгия отличается от ГКА отсутствием клинических и гистологических признаков поражения краниальных сосудов и органа зрения. В соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов системный васкулит

может быть классифицирован как ГКА при наличии “краниальной” симптоматики (новые головные боли, пальпаторные изменения височных артерий или положительные результаты биопсии). Эти критерии позволяют дифференцировать ГКА от других системных васкулитов с чувствительностью 94% и специфичностью 91% [3].

Комментарий авторов рекомендаций: *при отсутствии верифицированного васкулита классифицировать болезнь как ГКА затруднительно. Определенное диагностическое значение имеют косвенные признаки, такие как ответ на лечение глюкокортикостероидами и течение болезни.*

### Клинический диагноз

Существуют достаточно специфичные для ГКА признаки. По данным мета-анализа [4], самыми сильными предикторами гистологического подтверждения диагноза были “хромота” нижней челюсти (34% больных) и диплопия (9%). В другом исследовании было показано, что вероятность гистологически подтвержденного ГКА значительно увеличивалась при наличии головной боли (86%), “хромоты” нижней челюсти (42%) и пальпируемой височной артерии (44%) [5]. Сочетание ревматической полимиалгии с “новой” головной болью, “хромотой” нижней челюсти и изменениями височных артерий (по данным осмотра) позволяло установить диагноз с точностью 97%, а начало болезни после 70 лет увеличивало предсказательное значение положительного результата до 100%, однако такое сочетание отмечали только у 27% больных с ревматической полимиалгией [6].

Комментарий: *некроз языка или волосистой части головы, а также острые нарушения зрения, вероятно, также имеют высокое диагностическую значение, хотя оно не доказано результатами исследований.*

### Биопсия височной артерии

Диагноз ГКА может быть подтвержден при биопсии височной артерии. К характерным гистологическим признакам данного васкулита относятся воспалительный инфильтрат, содержащий гигантский клетки, в мышечной оболочке артерии, а также эластофагия [7], хотя оба указанных признака наблюдаются не всегда [8]. Изолированный воспалительный инфильтрат вокруг адвентиция или васкулит мелких сосудов, окружающих височную артерию (редко некротизирующий), встречаются реже и могут быть признаком вовлечения в патологический процесс височной артерии при другом системном васкулите.

Диагноз ГКА подтверждается результатами биопсии височной артерии у 49-85% больных [9-12]. Значительная вариабельность результатов, возможно, отражает различия в клинических и гистологических определениях ГКА, а также технические особенности проведения биопсии. Повысить диагностическую информативность исследования позволяет использование биоптатов длиной не менее 0,5−1 см, а также нескольких образцов. При односторонней биопсии височной артерии диагностируют 88% случаев ГКА, верифицированных гистологически [13]. Значение допплеровского ультразвукового сканирования для выбора места биопсии остается спорным. Гистологические изменения можно выявить в течение по крайней мере 15 дней после начала лечения глюкокортикоидами. Осложнения биопсии височной артерии встречаются редко [14].

Комментарий: *в настоящее время не существует единых гистологических критериев диагноза ГКА.*

### Визуализация височной артерии

Визуализацию височной артерии, прежде всего с помощью допплеровского ультразвукового сканирования линейным датчиком, считают возможным методом подтверждения диагноза ГКА. При наличии гипоэхогенного ореола (гало) чувствительность ультразвукого исследования составляет 68%, а специфичность достигает 91% [15], особенно если указанные изменения определяются с двух сторон. Чувствительность повышается, если ореол исследуют в подмышечных и общих сонных артериях [16]. Роль магнитно-резонансной томографии (МРТ) в диагностике ГКА изучена в меньшей степени. Диагноз ГКА позволяют предположить утолщение сосудистой стенки с накоплением контраста в средней оболочке и сужением просвета [17]. В самых крупных исследованиях, в которых учитывали поражение височных и затылочных артерий, чувствительность составляла 78%, а специфичность − 90% [18]. По информативности допплеровское ультразвуковое сканирование и МРТ существенно не отличались.

Комментарии: *визуализация височной артерии является менее надежным методом диагностики ГКА по сравнению с биопсией. Учитывая вариабельность результатов исследований и их зависимость от навыка специалиста, практическое значение допплеровского ультразвукового сканирования оценить достаточно трудно. Во Франции этот метод используется ограничено. МРТ изучена еще в меньшей степени, а также существенно дороже и менее доступна, чем ультразвуковое исследование.*

### Роль визуализации аорты и ее ветвей в диагностике ГКА

Выявление аортита или артериита ветви аорты с помощью КТ-ангиографии, МР-ангиографии или позитронно-эмиссионной томографии с использованием 18-фтордезоксиглюкозы (ПЭТ) позволяет предположить диагноз ГКА. Признаком аортита считают равномерное кольцевидное утолщение стенки ⩾2 или 3 мм по данным КТ-ангиографии, накопление гадолиния в сосудистой стенке при МР-ангиографии или 18-фтордезоксиглюкозы при ПЭТ. Частота аортита по данным КТ-ангиографии или МР-ангиографии составляет от 33 до 65%. По данным 2 мета-анализов, чувствительность и специфичность ПЭТ в диагностике аортоартериита при ГКА составили 80-89% и 90-98%, соответственно [19]. По чувствительности ПЭТ незначительно превос-

ходила МРТ, а также КТ-ангиографию. При допплеровском сканировании можно выявить гало в общих сонных, подмышечных, подвздошных и бедренных артериях.

Комментарии: *данные литературы неоднозначны, однако они свидетельствуют о том, что визуализация аорты и ее ветвей менее специфична в диагностике ГКА, чем биопсия височной артерии. Не вполне понятно диагностическое значение небольшого увеличения толщины стенки или незначительного накопления контрастного вещества.*

### Биомаркеры

Увеличение СОЭ ⩾50 мм/ч (по методу Вестергрена) является одним из классификационных критериев Американской коллегии ревматологов. Воспалительные маркеры почти всегда повышены в дебюте ГКА, при этом среднее значение СОЭ составляет 93 мм/ч, концентрации С-реактивного белка (СРБ) – 94 мг/л [20]. Также может повышаться уровень других воспалительных белков – фибриногена, гаптоглобина, орозомукоида. Анемия отмечается у 55% больных, тромбоцитоз – у 49% [20]. Тем не менее, у 11% больных СОЭ не превышает 50 мм/ч [21], а нормальные уровни воспалительных маркеров не исключают диагноз ГКА. Описана связь между небольшим повышением содержания воспалительных маркеров и развитием ишемических поражений органа зрения [22].

Комментарии: *в настоящее время не существует специфических для ГКА биомаркеров, позволяющих определить вариант болезни и прогнозировать ее течение.*

### Аневризма аорты при ГКА

Аневризма аорты, особенно в восходящем отделе грудной аорты, развивается у пациентов с ГКА чаще, чем в популяции, и ассоциируется со снижением выживаемости [23]. По данным когортных исследований, частота аневризмы и/или расслоения стенки аорты у больных ГКА составляет 19 на 1000 в год [24,25]. Аневризма может быть выявлена спустя несколько лет после установления диагноза ГКА, однако у 15% пациентов с аортитом аневризма или дилатация грудного отдела аорты отмечается уже при установлении диагноза [26].

Комментарии: *в настоящее время не установлены факторы риска развития аневризмы аорты у пациентов с ГКА и не определены возможности скрининга (способ визуализации, частота исследований). При КТ и МРТ для оценки диаметра аорты контрастирование медии не требуется, однако оно позволяет оценить состояние сосудистой стенки и просвет сосуда. Возможности обычной рентгенографии органов грудной клетки в диагностике патологии аорты крайне ограничены.*

### Глюкокортикоистероиды в лечении неосложненного ГКА (без поражения органа зрения, аорты и ее ветвей)

Глюкокортикоиды остаются “золотым стандартом” лечения ГКА. Начальная доза у пациентов с неосложненным ГКА составляет от 0,3 до 1 мг/кг/сут в пересчете на преднизолон. В некоторых исследованиях показано, что дозы 0,5-0,7 мг/кг/сут обычно достаточно для подавления активности болезни, при этом они удовлетворительно переносятся. В рандомизированных клинических исследованиях пульс-терапия метилпреднизолоном (15 мг/кг/сут) до назначения пероральных глюкокортикостероидов обеспечивала дополнительное снижение частоты обострений и оказывала стероидосберегающее действия [27]. Прием препарата в стартовой дозе продолжают в течение 2-4 недель в зависимости от скорости разрешения воспалительных изменений. Снижение дозы глюкокортикостероидов начинают быстро, чтобы достичь дозы 15-20 мг/сут за 6-10 недель. Проспективные и ретроспективные исследования показали, что примерно у половины пациентов удается снизить дозу до 7,5-10 мг/сут за 6 месяцев [28]. В то же время прекращение приема глюкокортикостероидов через 6 мес в 77% случаев сопровождалось развитием обострений в течение последующего года [29]. Медиана длительности лечения в когортных исследованиях составляла около 24 мес, однако она варьировалась в широких пределах и иногда достигала нескольких лет.

Комментарии: *в настоящее время нет общего мнения по поводу выбора стартовой дозы глюкокортикостероидов у пациентов с неосложненным ГКА. Пульс-терапия у пожилых людей или пациентов с сопутствующими заболеваниями может быть рискованной.*

### Лечение ГКА с поражением органа зрения

Поражение органа зрения – наиболее частое тяжелое осложнение ГКА, которое в 13-19% случаев приводит к необратимому снижению остроты зрения или слепоте вследствие окклюзии ветвей зрительной артерии или, реже, инсульта в бассейне задней затылочной артерии. В трети случаев отмечается поражение обоих глаз. У 95% пациентов нарушение зрения развивается до начала лечения глюкокортикоидами, а у 20% больных представляет собой первое проявление васкулита. У небольшой части больных терапия глюкокортикостероидами, начатая в течение первых 72 ч после ухудшения зрения, позволяет добиться частичного его восстановления. Лучших результатов удавалось добиться при назначении преднизолона внутрь в дозе как минимум 60 мг/сут [30,31] или метилпреднизолона в дозе 500 мг внутривенно [32,33]. По данным двух ретроспективных исследований высказано предположение, что низкие дозы аспирина позволяют предотвратить ишемические поражения органа зрения и центральной нервной системы [34,35], хотя этот вопрос остается спорным, учитывая отсутствие адекватных исследований.

Комментарии: *в настоящее время недостаточно данных проспективных или контролируемых клинических исследований, чтобы определить оптимальный режим глюкокортикоидной терапии или целесообразность использования низких доз аспирина для лечения ГКА с поражением органа зрения.*

### Лечение ГКА с поражением аорты и ее ветвей

Воспаление аорты или ее ветвей может осложниться развитием дилатации, аневризмы или расслоения стенки аорты, а также стенозом или окклюзией ее крупной ветви. В ретроспективных или проспективных исследованиях эффективность различных режимов терапии глюкокортикоидами или стероидосберегающих препаратов при ГКА с поражением крупных артерий не изучалась. Аортит или поражение подключичных артерий, независимо от тяжести, может ассоциироваться с повышенным риском обострения, стероидной зависимости и смертности от сердечно-сосудистых событий [36,37], хотя это убедительно не доказано [38]. Аневризма или расслоение стенки аорты (но не стеноз ее крупной ветви) сопровождаются повышенной сердечно-сосудистой смертностью [23]. Эмпирически пациентам с признаками ишемии конечностей назначают преднизолон в дозе 1 мг/кг/сут. Эндоваскулярные или хирургические вмешательства по поводу аневризмы аорты проводят по тем же принципам, что и пациентам без ГКА. Острое расслоение стенки аорты – это неотложное хирургическое состояние.

Комментарии: *остается открытым вопрос о том, требуется ли пациентам с ГКА и бессимптомным аортоартериитом более интенсивное медикаментозное лечение.*

### Применение иммуносупрессивных препаратов

Целесообразность присоединения иммуносупрессивных препаратов к лечению глюкокортикостероидами с целью достижения стероидосберегающего эффекта или снижения риска обострений в настоящее время является предметом исследований. Эффективность метотрексата изучалась в 3 рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях [29,39,40] и мета-анализах [41,42]. По данным одного мета-анализа, применение метотрексата внутрь в дозе 7,5-15 мг/нед снижало риск обострения и кумулятивную дозу глюкокортикоидов [41]. В небольшом плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с ГКА или ревматической полимиалгией азатиоприн (150 мг/сут) также оказывал стероидосберегающее действие через 12 мес [43]. В то же время рандомизированные клинические исследования не подтвердили пользу назначения циклоспорина, гидроксихлорохина или дапсона. Данные неконтролируемых ретроспективных исследований свидетельствуют о возможной эффективности циклофосфамида, лефлуномида и микофенолата мофетила у пациентов с активным ГКА.

Комментарии: *в настоящее время у нас нет достаточных данных в пользу назначения какого-либо дополнительного иммуносупрессивного или иммуномодулирующего препарата, кроме метотрексата. Эффективность метотрексата представляется невысокой.*

### Генно-инженерные биологические препараты

В трех рандомизированных исследованиях у пациентов с ГКА не была подтверждена эффективность ингибиторов фактора некроза альфа, в том числе инфликсимаба, этанерцепта и адалимумаба [44-46], хотя в одном из них применение этанерцепта привело к снижению кумулятивной дозы глюкокортикоидов в течение 12 мес [46]. Другие генно-инженерные препараты изучались в неконтролируемых исследованиях у пациентов с обострением или рефрактерным течением ГКА, обычно после использования метотрексата. Наиболее перспективным препаратом представляется тоцилизумаб (см. ниже результаты исследования GiACTA). Также сообщалось об эффективности анакинры и ритуксимаба у нескольких пациентов с ГКА.

### Аспирин, антикоагулянты и статины

Увеличение риска острых ишемических поражений органа зрения, центральной нервной и сердечно-сосудистой систем у пациентов с ГКА как в ближайшем, так и отдаленном периоде ставит вопрос о необходимости профилактики сосудистой патологии. Данные нескольких когортных и ретроспективных исследований, а также мета-анализа [47] свидетельствуют о том, что у пациентов с ГКА, принимающих глюкокортикоиды, низкие дозы аспирина (⩽100 мг/сут) снижают риск острых мозговых или зрительных ишемических событий, а также в целом риск сердечно-сосудистых катастроф. Другое ретроспективное исследование продемонстрировало протективный эффект низких доз аспирина в отношении риска обострений системного васкулита [48]. Возможные преимущества антикоагулянтной терапии не доказаны. В 3 ретроспективных когортных исследованиях [49-51] статины не оказывали стероидосберегающее действие, в то время как обсервационное популяционное исследование показало способность статинов снижать продолжительность лечения глюкокортикостероидами [52].

Комментарии: *профилактическое назначение низких доз аспирина и статинов должно соответствовать текущим рекомендациям по профилактике осложнений атеросклероза.*

### Лечение обострений и рецидивирующего ГКА

Несмотря на достигнутую ранее медикаментозную ремиссию, как минимум у трети пациентов с ГКА отмечаются обострения или рецидивы заболевания. Некоторые авторы различают обострение, которое развивается на фоне лечения, и рецидив, который происходит через некоторое время после отмены стероидной терапии. Для выявления обострения обычно недостаточно изолированного повышения уровня воспалительных маркеров. В контролируемых исследованиях тактика ведения пациентов с обострением или рецидивом ГКА не изучалась. Результаты мета-анализа пациентов с впервые установленным ГКА, участвовавших в 3 рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, показали, что метотрексат существенно снижает риск обострений, в то время как возможная польза других препаратов, таких как циклофосфамид, лефлуномид или микофенолата мофетил у пациентов с

ГКА, требующим применения высоких доз глюкокортикостероидов, или рецидивирующим течением васкулита показана только в неконтролируемых исследованиях.

Комментарии: *подходы к лечению ГКА рецидивирующего течения определены недостаточно, в частности остается неясным, следует ли назначать дополнительные иммуносупрессивные препараты в таких случаях.*

## Обсуждение

Особенностью рекомендаций GEFA является несколько консервативный взгляд на ключевые проблемы диагностики и лечения ГКА. Как это принято в последние годы, данные рекомендации были построены на анализе многочисленной информации, полученной в результате самых разных по дизайну исследований, и голосования экспертов по ключевым позициям. На наш взгляд, эти рекомендации не только представляют собой результат огромной аналитической работы, но и предполагает поиск разумного баланса между традиционными взглядами и новой информацией по проблеме ГКА. По мере накопления новых данных некоторые положения будут обновляться. В чем заключается консерватизм данных рекомендаций?

*Сохранение концепции биопсии поверхностной височной артерии как "золотого стандарта" диагностики ГКА.* Несмотря на высокую чувствительность биопсии височной артерии (49-85%) в диагностике ГКА, которую указывают авторы данных рекомендаций, нужно помнить, что в реальной клинической практике информативность биопсии может быть значительно ниже, в особенности в тех медицинских центрах, где эта процедура "не поставлена на поток" и нет достаточного опыта в выборе участка биопсии, техники биопсии и морфологического исследования. В настоящее время редко публикуются исследования, демонстрирующие низкую частоту обнаружения морфологически измененной височной артери у пациентов с предполагаемым ГКА, но тем не менее они имеются [53,54]. В этих исследованиях чувствительность биопсии височной артерии при ГКА составляла около 18-30%.

*Классификационные критерии Американской коллегии ревматологов 1990 г. сохранили свою актуальность.* Прошло уже более 25 лет с момента разработки классификационных критериев ГКА Американской коллегией ревматологов. За этот срок накопился большой опыт использования различных методов визуализации, помогающих в диагностике этого заболевания. Речь идет не только об ультразвуковом исследовании, но и КТ-ангиографии, МР-ангиографии и позитронно-эмиссионной томографии. До настоящего времени ревматическая полимиалгия не рассматривалась как один из возможных диагностических критериев ГКА, хотя включение ее в классификационные критерии ГКА в исследовании GiACTA позволяет обсуждать эту позицию для реальной клинической практики. Важно помнить, что текущие критерии ГКА были разработаны для классической (краниальной) формы ГКА, помимо которой существуют так называемые генерализованные (Такаясу-подобные или LVV-GCA) формы заболевания без краниальной симптоматики, артериит, ассоциированный с ревматической полимиалгией, изолированный аортит у пожилых людей. Пока мы будем опираться на критерии Американской коллегии ревматологов 1990 года, эти формы васкулитов крупных сосудов у пожилых людей будут оставаться за рамками диагностической (и лечебной) концепции ГКА.

*Низкие дозы метотрексата для лечения ГКА.* Данные, подтверждающие эффективность метотрексата в лечении ГКА, ограничены и отчасти противоречивые. Без сомнения, все исследования, на которых основываются рекомендации по использованию метотрексата в дозе 10-15 мг/нед, относятся к эре "низких доз метотрексата в ревматологии". Нам представляется возможным обсуждать использование метотрексата в дозах 15-20 мг/нед и возможно выше в тех случаях, когда это клинически оправдано.

*Ограничение использования аспирина и статинов при ГКА.* На наш взгляд, утверждение о целесообразности применения аспирина только в группе пациентов с поражением органа зрения весьма спорное. Офтальмологические проблемы имеют ишемический генез и могут быть связаны как с васкулитом, так и тромбозом, которые нередко сочетаются друг с другом. У ряда пациентов подобные осложнения возникают внезапно, поэтому если рекомендовать назначать антиагреганты только по факту свершившихся офтальмологических осложнений, то это может привести к увеличению риска тромбозов мелких сосудов глаз и головного мозга. Более того у некоторых пациентов даже без краниальной симптоматики наблюдается латентное поражение височной артерии [55]. В нашей клинической практике мы используем антиагреганты (аспирин в дозе 75-150 мг/сут) у всех пациентов с краниальной симптоматикой и у пациентов с генерализованными формами ГКА без краниальных проявлений в первые 6-12 месяцев терапии (при отсутствии противопоказаний). В дальнейшем целесообразность продолжения антиагрегантной терапии зависит от соотношения польза и риска у конкретного пациента.

Антигиперлипидемическая терапии у пациентов в возрасте старше 80 лет с дислипидемией, вызванной длительным приемом преднизолона, вероятно, не улучшит общую выживаемость, однако у пациентов более молодого возраста лечение статинами нам представляется оправданным. Более того, в последнее время во французских же популяционных исследованиях был описан положительный эффект статинов у пациентов с ГКА [56].

**Новые и клинически значимые рекомендации.** На некоторых аспектах рекомендаций хотелось бы остановиться подробнее и подчеркнуть их важность.

*Применение ультразвукового исследования, КТ-ангиографии, МР-ангиографии и ПЭТ.* В рекомендациях впервые были упомянуты дополнительные (к "золотому стандарту", которым авторы считают биопсию поверх-

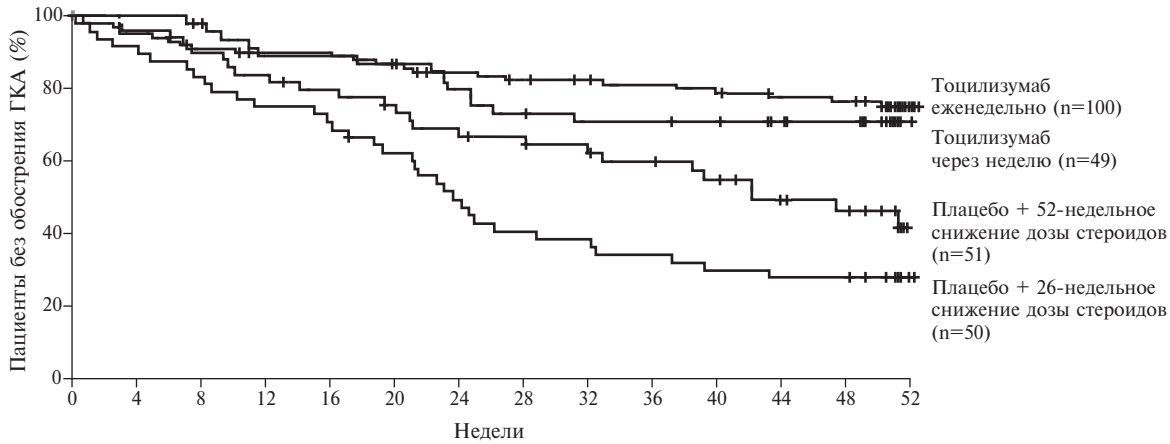



**Рис. 1. Доля пациентов без обострения ГКА (%) при лечении тоцилизумабом или плацебо в сочетании с глюкокортикостероидами**

ностной височной артерии) методы диагностики ГКА, а именно ультразвуковое исследование, КТ-ангиографию, МР-ангиографию и ПЭТ, что, несомненно, создает основу для изменения текущих классификационных критериев ГКА. В конце 2016 г. были опубликованы данные крупного британского исследования, продемонстрировавшего большое диагностическое значение ультразвукового метода у пациентов с ГКА [57]. Нередко в реальной клинической практики именно результаты визуализации стенки аорты и ее ветвей дают клиницисту необходимую информацию для своевременной постановки диагноза ГКА.

*Стратифицированный подход к начальной терапии ГКА и отсутствие необходимости всегда проводить пульс-терапию.* Следует обратить особое внимание на дифференцированный подход к выбору начальной дозы глюкокортикостероидов у пациентов с ГКА. В рекомендациях подчеркивается необходимость избегать злоупотребления сверхвысокими дозами глюкокортикостероидов, в том числе в виде пульс-терапии. Необходимо также подчеркнуть, что через 3 мес после начала терапии следует стремиться снизить дозу преднизолона до 15-20 мг/сут с дальнейшим последующим снижением.

*Не злоупотреблять цитостатиками при ГКА.* Целесообразность использования циклофосфамида, азатиоприна, микофенолата мофетила и других иммуносупрессантов (за исключением метотрексата) при ГКА остается под большим вопросом с учетом недоказанной эффективности и сомнительного профиля безопасности у людей пожилого и старческого возраста.

*Не применять ингибиторы ФНО-α при ГКА.* В рекомендациях GEFA подчеркивается неэффективность ингибиторов ФНО-α (инфликсимаба, этанерцепта и адалимумаба) в лечении ГКА. Поэтому применять их не имеет смысла даже в качестве стероидосберегающих средств.

*Тоцилизумаб в лечении ГКА.* В настоящее время самым перспективным лекарственным средством из группы генно-инженерных биологических препаратов для лечения ГКА является тоцилизумаб (антитела к рецептору интерлейкина-6), который был зарегистрирован по этому показанию в США и Европейском Союзе. Рекомендуемая схема лечения предполагает еженедельное подкожное введение препарата в дозе 162 мг. Эффективность и безопасность тоцилизумаба у пациентов с ГКА были установлены в 12-месячном рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании GiACTA (Giant-Cell Arteritis Actemra), которое проводилось в разных странах Европы и США [2]. Пациентов, включенных в это исследование (n=251), рандомизировали на 4 группы (2:1:1:1). В первые двух группах больные получали тоцилизумаб подкожно в дозе 162 мг еженедельно или через неделю в сочетании с глюкокортикостероидами, которые постепенно отменяли в течение 26 недель. Пациенты двух других групп получали плацебо подкожно в сочетании с глюкокортикостероидами, которые также отменяли в течение 26 или 52 недель. Примерно у половины пациентов имелся впервые диагностированный ГКА, а у половины – рецидив системного васкулита. Около половины пациентов принимали глюкокортикостероиды в дозе ⩾30 мг/сут, а остальные – в более низкой дозе.Через 52 недели стойкая ремиссия ГКА была отмечена у 53-56% больных групп тоцилизумаба и только 14-18% групп плацебо ($p<0,001$ для сравнения тоцилизумаба и плацебо; рис. 1). Лечение тоцилизумабом сопровождалось снижением риска развития обострения ГКА на 72-77%, а также кумулятивной дозы преднизона с 3296-3818 мг до 1862 мг ($p<0,001$). У пациентов с впервые выявленным ГКА обе схемы введения тоцилизумаба имели достоверное преимущество перед плацебо. У больных с рецидивом системного васкулита, получавших тоцилизумаб еженедельно, риск развития рецидива достоверно снизился, в то время как при применении препарата через неделю снижение риска не достигло статистической значимости. Частота серьезных нежелательных явлений оказалась даже выше в группах плацебо.

Тоцилизумаб фактически стал первым иммуносупрессивным препаратом, эффективность которого

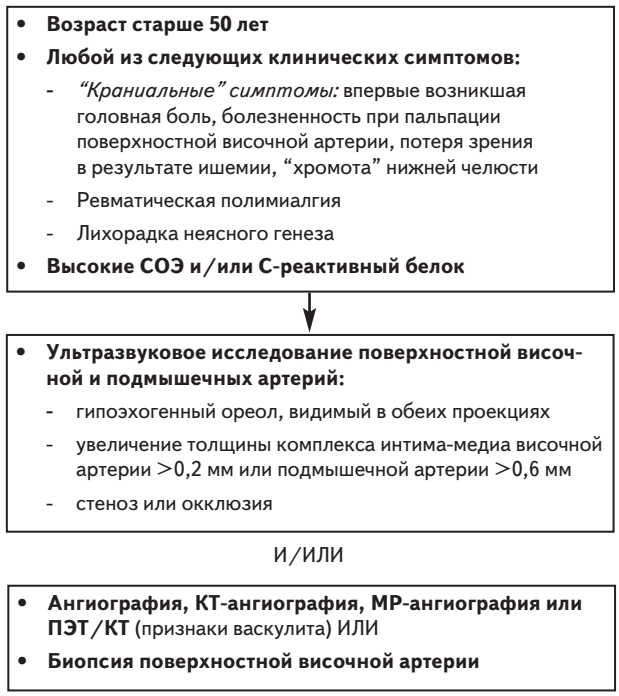



**Рис. 2. Алгоритм диагностики ГКА.** *Алгоритм отражает мнение авторов данной статьи.

(включая выраженное стероидосберегающее действие) в профилактике рецидивов ГКА была столь убедительно доказана в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании. При применении тоцилизумаба следует соблюдать осторожность и учитывать риск развития нежелательных явлений. Несомненный интерес представляют отдаленные результаты лечения тоцилизумабом, которые в настоящее изучаются в рамках 2-летнего наблюдения пациентов, включенных в исследование GiACTA.

## Заключение

Диагноз ГКА, развивающегося у людей пожилого и старческого возраста, нередко устанавливают с опозданием, что может привести к тяжелым последствиям, в частности потере зрения. В связи с этим французские рекомендации по диагностике и лечению этого заболевания имеют важное значение для врачей различных специальностей, в том числе ревматологов, терапевтов, офтальмологов и неврологов. Следует отметить, что подходы к диагностике и лечению ГКА постепенно меняются. Сегодня многие эксперты признают возможность использования ультразвукового сканирования и других неинвазивных визуализирующих методов как альтернативы биопсии височной артерии, которая в нашей стране проводится значительно реже, чем в зарубежных клиниках. Например, в исследовании GiACTA признаки васкулита крупной артерии, выявленные при ангиографии, КТ- или МР-ангиографии или ПЭТ/КТ, служили самостоятельным критерием диагноза ГКА (т.е. в этом случае не требовалось его подтверждение при гистологическом исследовании). Возможный алгоритм диагностики ГКА, разработанный на основе исследования GiACTA и мнения авторов данной статьи, приведен на рис. 2. Основой лечения ГКА остаются глюкокортикостероиды, однако с учетом результатов исследования GiACTA можно ожидать расширения показаний к назначению тоцилизумаба пациентам с этим системным васкулитом (тяжелое или рецидивирующее течение, серьезные осложнения, например, потеря зрения, сохранение активности несмотря на лечение глюкокортикостероидами, осложнения глюкокортикостероидной терапии, требующие применения стероидосберегающих препаратов).


1. Bienvenu B, Ly KH, Lambert M, et al. Management of giant cell arteritis: Recommendations of the French Study Group for Large Vessel Vasculitis (GEFA). Rev Méd Interne 2016;37(3):154-65.
2. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, et al. Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis. N Engl J Med 2017;377(4):317-28.
3. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. Arthritis Rheum 1990;33:1122–8.
4. Smetana GW, Shmerling RH. Does this patient have temporal arteritis? JAMA 2002; 287:92–101.
5. Mari B, Monteagudo M, Bustamante E, et al. Analysis of temporal artery biopsies in an 18-year period at a communityhospital. Eur J Intern Med 2009;20:533–6.
6. Rodriguez-Valverde V, Sarabia JM, Gonzalez-Gay MA, et al. Risk factors and predictive models of giant cell arteritis in polymyalgia rheumatica. Am J Med 1997;102:331–6.
7. Lie JT. Illustrated histopathologic classification criteria for selected vasculitis syndromes. American College of Rheumatology Subcommittee on Classification of Vasculitis. Arthritis Rheum 1990;33:1074–87.
8. Jakobsson K, Jacobsson L, Warrington K, et al. Biopsy findings in giant cell arteritis: relationship to baseline factors and corticosteroid treatment. Scand J Rheumatol 2013;42:331–2.
9. Mari B, Monteagudo M, Bustamante E, Perez J, et al. Analysis of temporal artery biopsies in an 18-year period at a community hospital. Eur J Intern Med 2009; 20:533–6.
10. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrua C, Llorca J, et al. Biopsy-negative giant cell arteritis: clinical spectrum and predictive factors for positive temporal artery biopsy. Semin Arthritis Rheum2001;30:249–56.
11. Duhaut P, Pinede L, Bornet H, et al. Biopsy proven and biopsy negative temporal arteritis: differences in clinical spectrum at the onset of the disease. Ann Rheum Dis 1999;58:335–41.
12. Quinn EM, Kearney DE, Kelly J, et al. Temporal artery biopsy is not required in all cases of suspected giant cell arteritis. Ann Vasc Surg 2012;26:649–54.
13. Niederkohr RD, Levin LA. A Bayesian analysis of the true sensitivity of a temporal artery biopsy. Invest Ophthalmol Vis Sci 2007;48:675–80.
14. Chong EW, Robertson AJ. Is temporal artery biopsy a worthwhile procedure? ANZ J Surg 2005;75:388–91.
15. Arida A, Kyprianou M, Kanakis M, Sfikakis PP. The diagnostic value of ultrasonography-derived edema of the temporal artery wall in giant cellarteritis: a second meta-analysis. BMC Musculoskelet Disord 2010;11:44.
16. Diamantopoulos AP, Haugeberg G, Hetland H, et al. Diagnostic value of color Doppler ultrasonography of temporal arteries and large vessels in giant cell arteritis: a consecutive case series. Arthritis Care Res (Hoboken) 2014;66:113–9.
17. Bley TA, Wieben O, Uhl M, et al. High-resolution MRI in giant cell arteritis: imaging of the wall of the superficial temporal artery. AJR Am J Roentgenol 2005;184:283–7.
18. Klink T, Geiger J, Both M, et al. Giant cell arteritis: diagnostic accuracy of MR imaging of superficial cranial arteries in initial diagnosis - results from a multicenter trial. Radiology 2014;273:844–52.
19. Soussan M, Nicolas P, Schramm C, et al. Management of large-vessel vasculitis with FDG-PET: a systematic literature review and meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2015;94:e622.
20. Gonzalez-Gay MA, Lopez-Diaz MJ, Barros S, et al. Giant cell arteritis: laboratory tests at the time of diagnosis in a series of 240 patients. Medicine (Baltimore) 2005;84:277–90.
21. Salvarani C, Hunder GG. Giant cell arteritis with low erythrocyte sedimentation rate: frequency of occurence in a population-based study. Arthritis Rheum 2001;45:140–5.
22. Cid MC, Font C, Oristrell J, et al. Association between strong inflammatory response and low risk of developing visual loss and other cranial ischemic complications in giant cell (temporal) arteritis. Arthritis Rheum 1998;41:26–32.
23. Kermani TA, Warrington KJ, Crowson CS, et al. Large-vessel involvement in giant cell arteritis: a population-based cohort study of the incidence trends and prognosis. Ann Rheum Dis 2013;72:1989–94.
24. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrua C, Pineiro A, et al. Aortic aneurysm and dissection in patients with biopsy-proven giant cell arteritis from northwestern Spain:

a population-based study. Medicine(Baltimore) 2004;83:335–41.
25. Nuenninghoff DM, Hunder GG, Christianson TJ, et al. Incidence and predictors of large-artery complication (aortic aneurysm, aortic dissection, and/or large-artery stenosis) in patients with giant cell arteritis: a population-based study over 50 years. Arthritis Rheum 2003;48:3522–31.
26. Prieto-Gonzalez S, Arguis P, Garcia-Martinez A, et al. Large vessel involvement in biopsy-proven giant cell arteritis: prospective study in 40 newly diagnosed patients using CT angiography. Ann Rheum Dis 2012;71:1170–6.
27. Mazlumzadeh M, Hunder GG, Easley KA, et al. Treatment of giant cell arteritis using induction therapy with high-dose glucocorticoids: A double-blind, placebo-controlled, randomized prospective clinical trial. Arthritis Rheum 2006;54: 3310–8.
28. Proven A, Gabriel SE, Orces C, et al. Glucocorticoid therapy in giant cell arteritis: duration and adverse outcomes. Arthritis Rheum 2003;49:703–8.
29. Hoffman GS, Cid MC, Hellmann DB, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjuvant methotrexate treatment for giant cell arteritis. Arthritis Rheum 2002;46:1309–18.
30. Aiello PD, Trautmann JC, McPhee TJ, et al. Visual prognosis in giant cell arteritis. Ophthalmology 1993;100:550–5.
31. Gonzalez-Gay MA, Blanco R, Rodriguez-Valverde V, et al. Permanent visual loss and cerebrovascular accidents in giant cell arteritis: predictors and response totreatment. Arthritis Rheum 1998;41:1497–504.
32. Danesh-Meyer H, Savino PJ, Gamble GG. Poor prognosis of visual outcome after visual loss from giant cell arteritis. Ophthalmology 2005;112:1098–103.
33. Hayreh SS, Zimmerman B, Kardon RH. Visual improvement with corticosteroid therapy in giant cell arteritis. Report of a large study and review ofliterature. Acta Ophthalmol Scand 2002;80:355–67.
34. Nesher G, Berkun Y, Mates M, Baras M, et al. Low-dose aspirin and prevention of cranial ischemic complications in giant cell arteritis. Arthritis Rheum 2004; 50:1332–7.
35. Lee MS, Smith SD, Galor A, Hoffman GS. Antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with giant cell arteritis. Arthritis Rheum 2006;54:3306–9.
36. Espitia O, Neel A, Leux C, Connault J, et al. Giant cell arteritis with or without aortitis at diagnosis. A retrospective study of 22 patients with long term follow-up. J Rheumatol 2012;39:2157–62.
37. Muratore F, Kermani TA, Crowson CS, et al. Large-vessel giant cell arteritis: a cohort study. Rheumatology (Oxford) 2015;54:463–70.
38. Garcia-Martinez A, Arguis P, Prieto-Gonzalez S, et al. Prospective long term follow-up of a cohort of patients with giant cell arteritis screened for aortic structural damage (aneurysm or dilatation). Ann Rheum Dis 2014;73:1826–32.
39. Spiera RF, Mitnick HJ, Kupersmith M, et al. A prospective, double-blind, randomized, placebo controlled trial of methotrexate in the treatment of giant cell arteritis (GCA). Clin Exp Rheumatol 2001;19:495–501.
40. Jover JA, Hernandez-Garcia C, Morado IC, et al. Combined treatment of giant-cell arteritis with methotrexate and prednisone. a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 2001;134:106–14.
41. Mahr AD, Jover JA, Spiera RF, et al. Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: an individual patient data meta-analysis. Arthritis Rheum 2007;56:2789–97.
42. Yates M, Loke YK, Watts RA, MacGregor AJ. Prednisolone combined with adjunctive immunosuppression is not superior to prednisolone alone in terms of efficacy and safety in giant cell arteritis: meta-analysis. Clin Rheumatol 2014;33: 227–36.
43. De Silva M, Hazleman BL. Azathioprine in giant cell arteritis/polymyalgia-rheumatica: a double-blind study. Ann Rheum Dis 1986;45:136–8.
44. Seror R, Baron G, Hachulla E, et al. Adalimumab for steroid sparing in patients with giant-cell arteritis: results of a multicentre randomised controlled trial. Ann Rheum Dis 2014;12:2074–81.
45. Hoffman GS, Cid MC, Rendt-Zagar KE, et al. Infliximab for maintenance of glucocorticosteroid-induced remission of giant cell arteritis: a randomized trial. Ann Intern Med 2007;146:621–30.
46. Martinez-Taboada VM, Rodriguez-Valverde V, Carreno L, et al. A double-blind placebo controlled trial of etanercept in patients with giant cell arteritis and corticosteroid side effects. Ann Rheum Dis 2008;67:625–30.
47. Martinez-Taboada VM, Lopez-Hoyos M, Narvaez J, Munoz-Cacho P. Effect of antiplatelet/anticoagulant therapy on severe ischemic complications in patients with giant cell arteritis: a cumulative meta-analysis. Autoimmun Rev 2014;13: 788–94.
48. Souza AW, Okamoto KY, Abrantes F, et al. Giant cell arteritis: a multicenter observational study in Brazil. Clinics (Sao Paulo)2013;68:317–22.
49. Garcia-Martinez A, Hernandez-Rodriguez J, Grau JM, Cid MC. Treatment with statins does not exhibit a clinically relevant corticosteroid-sparing effect in patients with giant cell arteritis. Arthritis Rheum 2004;51:674–8.
50. Narvaez J, Bernad B, Nolla JM, Valverde J. Statin therapy does not seem to benefit giant cell arteritis. Semin Arthritis Rheum 2007;36:322–7.
51. Schmidt J, Kermani TA, Muratore F, et al. Statin use in giant cell arteritis: a retrospective study. J Rheumatol 2013;40:910–5.
52. Pugnet G, Sailler L, Bourrel R, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Is statin exposure associated with occurrence or better outcome in giant cell arteritis? Results from a French population-based study. J Rheumatol 2015;42:316–22.
53. Rheaume M, Rebello R, Pagnoux C, et al. High-resolution magnetic resonance imaging of scalp arteries for the diagnosis of giant cell arteritis: Results of a prospective cohort study. Arthritis Rheumatol 2017;69(1):161-8.
54. Quinn EM, Kearney DE, Kelly J, et al. Temporal artery biopsy is not required in all cases of suspected giant cell arteritis. Ann Vasc Surg 2012;26(5):649-54.
55. de Boysson H, Lambert M, Liozon E, et al. Giant-cell arteritis without cranial manifestations: Working diagnosis of a distinct disease pattern. Medicine (Baltimore) 2016;95(26):e3818.
56. Pugnet G, Sailler L, Fournier JP, et al. Predictors of cardiovascular hospitalization in giant cell arteritis: effect of statin exposure. A French population-based study. J Rheumatol 2016;43(12):2162-70.
57. Luqmani R, Lee E, Singh S, et al. The role of ultrasound compared to biopsy of temporal arteries in the diagnosis and treatment of giant cell arteritis (TABUL): a diagnostic accuracy and cost-effectiveness study. Health Technol Assess 2016; 20(90):1-238.

## Management of giant cell arteritis: recommendations of the French Study Group for Large Vessel Vasculitis

**I.O. Smitienko, P.I. Novikov, A.D. Meshkov, S.V. Moiseev**

Giant-cell arteritis (GCA) is the most common systemic vasculitis affecting primarly the elderly. The article summarizes the current management of GCA outlined in the recommendations of the French Study Group for Large Vessel Vasculitis.

**Key words.** *Giant-cell arteritis, diagnosis, treatment.*
**Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (5), 57-64.**

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

# Исследование ORAL Strategy – стратегия лечения ревматоидного артрита

**П.И. Новиков, С.В. Моисеев**

Клиника ревматологии, Университетская клиническая больница №3, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Целью рандомизированного клинического исследования ORAL Strategy было сравнение различных стратегий лечения больных средне-тяжелым или тяжелым ревматоидным артритом, не ответивших на терапию метотрексатом: присоединение тофацитиниба или ингибитора фактора некроза опухоли-α или переход на монотерапию тофацитинибом. Две схемы комбинированной терапии не отличались по эффективности и безопасности. Частота ответа на монотерапию была достаточно высокой, но ниже таковой у пациентов, получавших тофацитиниб или адалимумаб в сочетании с метотрексатом. Результаты исследования свидетельствуют о том, что при отсутствии ответа на стандартные базисные противовоспалительные препараты больным активным ревматоидным артритом следует назначать комбинированную терапию тофацитинибом и метотрексатом. Монотерапия тофацитинибом возможна у пациентов, которые не переносят метотрексат или другие базисные противовоспалительные препараты или имеют противопоказания к их применению.

**Ключевые слова.** *Ревматоидный артрит, лечение, тофацитиниб, адалимумаб, метотрексат.*

**Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (5), 66-72.**

В соответствии с последними рекомендациями Европейский антиревматической лиги (EULAR) и Американской коллегии ревматологов (ACR) пациентам с ревматоидным артритом (РА), не ответившим на монотерапию или комбинированную терапию стандартными базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), необходимо назначить генно-инженерный биологический препарат (ГИБП), такой как ингибитор фактора некроза опухоли-α (ФНО), или таргетный БПВП [1,2]. К последней группе относятся ингибиторы янус-киназ – низкомолекулярные синтетические препараты, предназначенные для приема внутрь и оказывающие селективное действие на внутриклеточную сигнальную систему JAK/STAT, которая опосредует действие многих цитокинов, участвующих в патогенезе РА [3-6]. В России единственным зарегистрированным препаратом этой группы является тофацитиниб (Яквинус). Эффективность и безопасность тофацитиниба в дозе 5 мг и 10 мг два раза в день в виде монотерапии или в комбинации со стандартными БПВП, прежде всего метотрексатом, у больных активным РА установлены в нескольких плацебо-контролируемых исследованиях 3 фазы и длительных наблюдательных исследования (до 105 мес) [7]. В двух исследованиях была сопоставлена эффективность тофацитиниба и ингибитора ФНО-α адалимумаба у больных РА, однако оба этих исследования имели определенные ограничения, что не позволило сделать окончательные выводы [8,9]. Недавно были опубликованы результаты рандомизированного контролируемого исследования 3b/4 фазы (Oral Rheumatoid Arthritis triaL [ORAL] Strategy), которое предполагало прямое сравнение трех стратегий лечения у больных РА, не ответивших на метотрексат, – монотерапии тофацитинибом или комбинированной терапии тофацитинибом с метотрексатом или адалимумабом с метотрексатом [10].

Адрес: Москва, 119435, Россолимо, 11/5

## Дизайн исследования

ORAL Strategy было 12-месячным, двойным слепым, прямым сравнительным исследованием, которое проводилось в 194 центрах в 25 странах, включая Россию. Целью исследования было доказать, что монотерапия тофацитинибом в дозе 5 мг два раза в день или комби-

**ТАБЛИЦА 1. Исходные клинические и демографические показатели в трех группах**

| | Тофацитиниб (n=384) | Тофацитиниб + метотрексат (n=376) | Адалимумаб + метотрексат (n=386) |
|---|---|---|---|
| Женщины | 319 (83%) | 311 (83%) | 320 (83%) |
| Возраст, лет | 49,7±12,2 | 50,0±13,4) | 50,7±13,4 |
| Длительность РА, лет | 6,1 (0,2–41,6) | 5,4 (0,0–43,5) | 6,0 (0,3–42,8) |
| Предыдущая терапия | | | |
| Стандартный БПВП (помимо метотрексата) | 122 (32%) | 115 (31%) | 142 (37%) |
| ГИБП (исключая ингибиторы ФНО) | 17 (4%) | 14 (4%) | 20 (5%) |
| Ингибитор ФНО | 28 (7%) | 16 (4%) | 19 (5%) |
| Доза метотрексата, мг/нд | 0 | 16,7±3,7 | 16,4±3,7 |
| Глюкокортикостероиды исходно | 223 (58%) | 214 (57%) | 218 (57%) |
| Суточная доза глюкокортикостероидов, мг | 7,3±13,3 | 6,5±2,5 | 6,5±2,6 |
| Счет болезненных суставов (28) | 15,4±6,5 | 15,6±6,5 | 15,2±6,7 |
| Счет опухших суставов (28) | 11,2±5,6 | 11,8±5,7 | 11,0±5,4 |
| Общая оценка активности пациентом | 60,1±21,4 | 61,7±22,0 | 60,2±23,5 |
| Общая оценки активности врачом | 59,7±17,7 | 60,7±18,0 | 60,3±19,6 |
| Боль по визуальной аналоговой шкале | 61,2±21,7 | 60,7±22,4 | 60,6±22,6 |
| DAS28-4(СОЭ) | 6,5±0,9 | 6,6±0,9 | 6,5±1,0 |
| DAS28-4(СРБ) | 5,7±0,9 | 5,8±0,9 | 5,7±1,0 |
| SDAI | 40,2±13,0 | 41,6±13,2 | 39,8±13,3 |
| CDAI | 38,6±12,6 | 39,7±12,7 | 38,2±12,9 |
| HAQ-DI | 1,6±0,6 | 1,6±0,6 | 1,6±0,6 |
| вчСРБ, мг/дл | 16,6±19,3 | 18,7±21,9 | 16,7±21,3 |
| АЦПП | 291 (76%) | 282 (75%) | 299 (78%) |

Примечание: АЦПП - антитела к цитруллинированному пептиду, вчСРБ - высокочувствительный С-реактивный белок

нированная терапия тофацитинибом внутрь в дозе 5 мг два раза в сутки и метотрексатом по эффективности не уступает (non-inferiority) комбинированной терапии адалимумабом в дозе 40 мг подкожно каждые 2 недели и метотрексатом у больных активным ревматоидным артритом (счет болезненных или опухших суставов по крайней мере 4 и концентрация высокочувствительного С-реактивного белка >3 мг/л). Критерием включения было также отсутствие ответа на лечение метотрексатом в дозе 15-25 мг/нед в течение по крайней 4 мес (в стабильной дозе в течение по крайней мере 6 последних недель). Пациентов рандомизировали на три равные группы и назначали монотерапию тофацитинибом или добавляли тофацитиниб или адалимумаб к метотрексату в прежней дозе. Чтобы обеспечить слепую маскировку, использовали тройное плацебо.

Первичной конечной точкой исследования была частота ответа по критериям Американской коллегии ревматологов (АКР) 50 через 6 мес у всех рандомизированных пациентов. Кроме того, оценивали частоту ответа по критериям АКР20 и АКР70, частоту достижения низкой активности и ремиссии РА, динамику качества жизни (короткая форма [SF] 36, EuroQol) и усталости, а также ряд других вторичных конечных точек через 6 мес и в другие сроки исследования. Критериями ремиссии служили значения SDAI ⩽3,3, CDAI ⩽2,8, DAS28-4[СОЭ] <2,6, DAS28-4[СРБ] <2,6 и критерии ACR–EULAR Boolean.

## Результаты

*Характеристика больных.* В исследование были включены 1146 больных; 384 из них получали монотерапию тофацитинибом, 376 – тофацитиниб в сочетании с метотрексатом и 386 – адалимумаб в сочетании с метотрексатом. По демографическим и исходным клиническим показателям, в том числе активности и тяжести РА, три группы были сопоставимыми (табл. 1).

*Эффективность.* Во всей выборке через 6 мес ответ по критериям АКР50 был достигнут у 38% больных, получавших монотерапию тофацитибином, 46% пациентов, получавших тофацитиниб и метотрексат, и 44% больных, получавших адалимумаб и метотрексат (рис. 1,2). Комбинированная терапия тофацитинибом и метотрексатом по эффективности не уступала комбинации ингибитора ФНО-α и метотрексата: разница частоты ответа по критериям АКР50 между группами составила 2% (98,34% доверительный интервал [ДИ] от -6 до 11), а нижняя граница указанного ДИ находилась выше точки, предусмотренной протоколом (-13%). В то же время сопоставимая эффективность монотерапии тофацитинибом по сравнению с комбинацией тофацитиниба и метотрексата (разница между группами -8%; 98,34% ДИ от -16 до 1) или адалимумаба и метотрексата (разница -6%; 98,34% ДИ от -14 до 3) на основании приведенного выше критерия не была подтверждена.

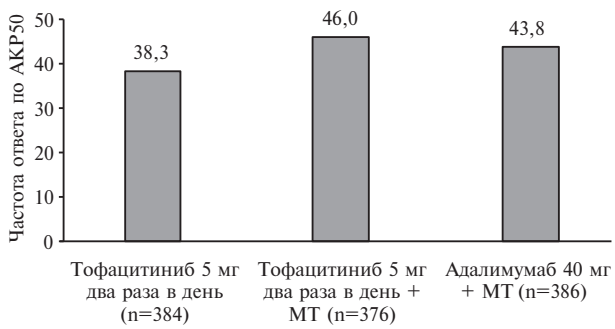



**Рис. 1. Первичная конечная точка в исследовании ORAL-Strategy - частота ответа по критериям АКР50 (%) через 6 мес в трех группах.** МТ - метотрексат

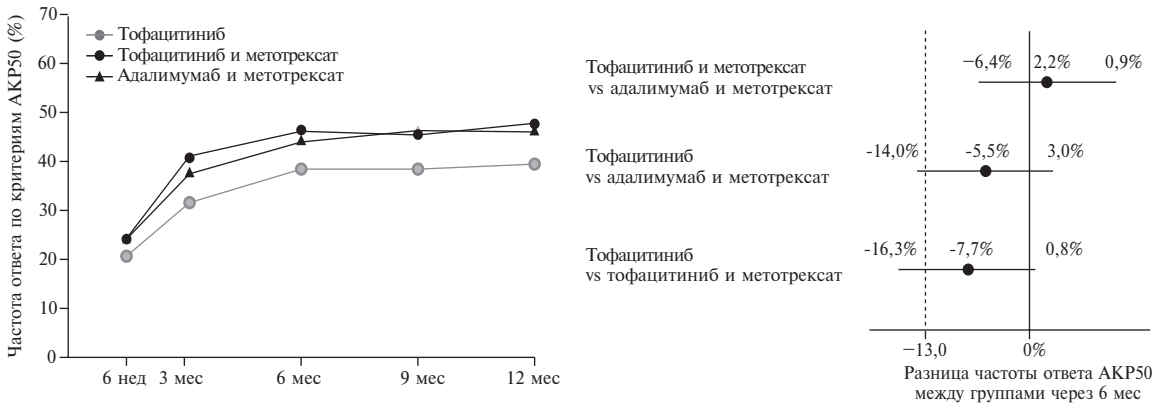



**Рис. 2. Частота ответа по критериям АКР50 (%) на лечение в трех группах.** На правом графике: меньшая эффективность = правая граница ДИ <0, НЕ меньшая эффективность = левая граница ДИ между 0 и порогом −13%, большая эффективность = левая граница ДИ > 0

Сходные результаты были получены в выборке пациентов, выполнивших протокол. В этой выборке частота ответа по критерия АКР50 у больных, получавших только тофацитиниб или комбинированную терапию тофацитинибом и метотрексатом или адалимумабом и метотрексатом, составила 41%, 51% и 47%, соответственно.

Через 12 мес частота ответа по критериям АКР50 в выборке intention-to-treat существенно не изменилась и составила 39% в группе тофацитиниба, 48% в группе тофацитиниба и метотрексата и 46% в группе адалимумаба и метотрексата. В конце исследования частота ответа по критериям АКР20, АКР50 и АКР70 в группах больных, получавших комбинированную терапию, была сопоставимой и превышала таковую у пациентов, которым проводили монотерапию тофацитинибом (табл. 2).

Результаты анализа различных вторичных конечных точек эффективности были сходными с таковыми первичного анализа. Например, доля пациентов достигших низкой активности, которую оценивали на основании SDAI (⩽11), через 6 мес не отличалась среди больных, получавших комбинированную терапию тофацитинибом и метотрексатом (50%) или адалимумабом и метотрексатом (47%), и превышала таковую в группе тофацитиниба (43%). Похожие результаты были получены при анализе частоты достижения низкой активности РА, которую оценивали на основании CDAI, DAS28-4 (СОЭ) и DAS28-4(СРБ).

Частота достижения ремиссии РА через 6 мес (SDAI⩽3,3) была одинаковой при комбинированной терапии тофацитинибом или адалимумабом с метотрексатом (13% и 13%, соответственно) и несколько ниже при монотерапии тофацитинибом (10%). При использовании других критериев ремиссии РА были получены такие же сходные результаты как через 6 мес, так и 12 мес. Динамика средних значений SDAI, CDAI, DAS28-4(СОЭ) и DAS28-4(СРБ) через 6 и 12 мес также была более выраженной в обеих группах больных, которым проводилась комбинированная терапия.

*Безопасность.* Хотя частота серьезных нежелательных явлений (НЯ) была несколько выше в обеих группах пациентов, получавших тофацитиниб, тем не менее, частота прекращения лечения из-за НЯ оказалась выше

**ТАБЛИЦА 2. Доля пациентов, достигших ответа по критериям АКР, низкой активности и ремиссии РА**

| | Тофацитиниб (n=384) | Тофацитиниб + МТ (n=376) | Адалимумаб + МТ (n=386) |
|---|---|---|---|
| АКР20 | | | |
| 6 мес | 249 (65%) | 275 (73%) | 274 (71%) |
| 12 мес | 237 (62%) | 264 (70%) | 261 (68%) |
| АКР50 | | | |
| 6 мес | 147 (38%) | 173 (46%) | 169 (44%) |
| 12 мес | 151 (39%) | 179 (48%) | 177 (46%) |
| АКР70 | | | |
| 6 мес | 70 (18%) | 94 (25%) | 80 (21%) |
| 12 мес | 81 (21%) | 109 (29%) | 100 (26%) |
| *Низкая активность РА* | | | |
| SDAI (⩽11) | | | |
| 6 мес | 167 (43%) | 187 (50%) | 182 (47%) |
| 12 мес | 169 (44%) | 187 (50%) | 204 (53%) |
| CDAI (⩽10) | | | |
| 6 мес | 163 (42%) | 183 (49%) | 179 (46%) |
| 12 мес | 173 (45%) | 188 (50%) | 202 (52%) |
| DAS28-4(СОЭ) (<3,2) | | | |
| 6 мес | 79 (21%) | 100 (27%) | 106 (27%) |
| 12 мес | 87 (23%) | 102 (27%) | 128 (33%) |
| DAS28-4(СРБ) (<3,2) | | | |
| 6 мес | 159 (41%) | 174 (46%) | 181 (47%) |
| 12 мес | 157 (41%) | 175 (47%) | 201 (52%) |
| *Ремиссия РА* | | | |
| SDAI (⩽3,3) | | | |
| 6 мес | 38 (10%) | 50 (13%) | 50 (13%) |
| 12 мес | 53 (14%) | 61 (16%) | 62 (16%) |
| CDAI (⩽2,8) | | | |
| 6 мес | 39 (10%) | 52 (14%) | 51 (13%) |
| 12 мес | 54 (14%) | 70 (19%) | 65 (17%) |
| DAS28-4(СОЭ) (<2,6) | | | |
| 6 мес | 40 (10%) | 45 (12%) | 48 (12%) |
| 12 мес | 43 (11%) | 55 (15%) | 66 (17%) |
| DAS28-4(СРБ) (<2,6) | | | |
| 6 мес | 81 (21%) | 115 (31%) | 108 (28%) |
| 12 мес | 92 (24%) | 114 (30%) | 136 (35%) |
| ACR−EULAR | | | |
| 6 мес | 27 (7%) | 31 (8%) | 34 (9%) |
| 12 мес | 37 (10%) | 49 (13%) | 47 (12%) |

Примечание: МТ - метотрексат

**ТАБЛИЦА 3. Частота различных нежелательных явлений (НЯ) в трех группах**

| | Тофацитиниб (n=384) | Тофацитиниб + МТ (n=376) | Адалимумаб + МТ (n=386) |
|---|---|---|---|
| Общее число НЯ* | 598 | 652 | 620 |
| Пациенты, отметившие НЯ | 226 (59%) | 231 (61%) | 253 (66%) |
| Пациенты, отметившие лекарственные НЯ | 101 (26%) | 111 (30%) | 133 (35%) |
| Пациенты, отметившие серьезные НЯ | 35 (9%) | 27 (7%) | 24 (6%) |
| Прекращение лечения из-за НЯ | 23 (6%) | 26 (7%) | 37 (10%) |
| Смерть** | 2 (1%) | 0 | 0 |
| НЯ, представляющие особый интерес | | | |
| Серьезные инфекции | 6 (2%) | 10 (3%) | 6 (2%) |
| Опоясывающий герпес | 4 (1%) | 8 (2%) | 6 (2%) |
| Опоясывающий герпес у вакцинированных | 1/69 (1%) | 2/75 (3%) | 0/72 (0%) |
| Оппортунистические инфекции (исключая туберкулез) | 2 (1%) | 1 (<1%) | 2 (1%) |
| Туберкулез | 0 | 2 (1%) | 0 |
| Несмертельные сердечно-сосудистые события | 0 | 0 | 2 (1%) |
| Злокачественные опухоли (исключая немеланомный рак кожи) | 1 (<1%) | 0 | 0 |
| Немеланомный рак кожи | 2 (1%) | 0 | 1 (<1%) |

Примечание: *у пациента могло быть несколько НЯ. **Один пациент умер от уросепсиса, один – от атипичной пневмонии и респираторного дистресс-синдрома, ассоциированного с гриппом А

в группе адалимумаба и метотрексата (табл. 3). Каких-либо новых или неожидаемых НЯ ни в одной группе не зарегистрировали. Большинство НЯ были легкими или средне-тяжелыми, а наиболее распространенные НЯ во всех трех группах включали в себя инфекции верхних дыхательных путей (7-10%), повышение активности АЛТ (2-7%), назофарингит (4-6%), инфекции мочевых путей (3-4%) и тошноту (3-4%). Опоясывающий герпес в целом развился у 18 (2%) больных, в том числе у 4, 8 и 6 пациентов, получавших только тофацитиниб, тофацитиниб и метотрексат или адалимумаб и метотрексат, соответственно. Среди 216 пациентов, иммунизированных вакциной против герпеса, развитие этой инфекции наблюдали в 3 (1%) случаях, а среди 930 невакцинированных больных – в 15 (2%) случаях.

Небольшое увеличение средних уровней общего холестерина, липопротеинов низкой и высокой плотности, сывороточного креатинина, гемоглобина, активности аминотрансфераз и содержания билирубина и снижение абсолютного числа нейтрофилов было выявлено во всех трех группах пациентов.

## Обсуждение

Исследование ORAL Strategy было призвано ответить на вопрос, какую стратегию терапии следует выбрать, если пациент с активным РА не отвечает на лечение метотрексатом или другими стандартными БПВП: добавить к метотрексату тофацитиниб или ингибитор ФНО-α, такой как адалимумаб, или перевести больного на монотерапию тофацитинибом. Соответственно, пациенты, включенные в исследование, были распределены на три равные группы и получали только тофацитиниб или комбинированную терапию тофацитинибом или адалимумабом с метотрексатом. Примерно 60% пациентов исходно принимали глюкокортикостероиды в низкой дозе. Одна первичная конечная точка исследования была достигнута – через 6 мес частота ответа по критериям АКР50 была сопоставимой в двух группах больных, которым проводилась комбинированная терапия. Это свидетельствовало о том, что при присоединении к метотрексату тофацитиниба или ингибитора ФНО-α адалимумаба можно ожидать сходных результатов лечения.

В определенной степени эти результаты были ожидаемыми. В ранее опубликованном рандомизированном контролируемом исследовании ORAL Standard, в котором сравнивали эффективность и безопасность тофацитиниба и плацебо у больных РА, не ответивших на метотрексат в стабильной дозе, была выделена группа пациентов, получавших адалимумаб [11]. Пациенты всех трех групп продолжали прием метотрексата в прежней дозе. По частоте ответа по критериям АКР20 через 6 мес (первичная конечная точка) схемы комбинированной терапии тофацитинибом или адалимумабом с метотрексатом достоверно не отличались (52% и 47%, соответственно). Частота ответа по критериям АКР50 при лечении тофацитинибом с метотрексатом была выше (37%), чем при комбинированной терапии адалимумабом и метотрексатом (28%), однако разница не достигла статистической значимости. Необходимость в дополнительном сравнительном анализе комбинированной терапии тофацитинибом или ингибитором ФНО-α была связана с тем, что дизайн исследования ORAL Standard не предполагал подтверждение сходной эффективности тофацитиниба и адалимумаба.

Второй целью исследования ORAL Strategy было показать сопоставимую эффективность (non-inferiority) монотерапии тофацитинибом и комбинированной терапии препаратами сравнения и метотрексатом. Эта конечная точка не была достигнута. Как по первичному, так и различным вторичным показателям эффективности, которые оценивали через 6 и 12 мес, монотерапия ингибитором янус-киназ уступала комбинированной терапии как тофацитинибом и метотрексатом, так и адалимумабом и метотрексатом. Тем не менее, полученные данные не указывают на неэффективность монотерапии тофацитинибом. Дизайн исследования не предполагал подтверждение более высокой эффективности той или иной схемы лечения, поэтому полученные данные не позволяют сделать вывод о том,

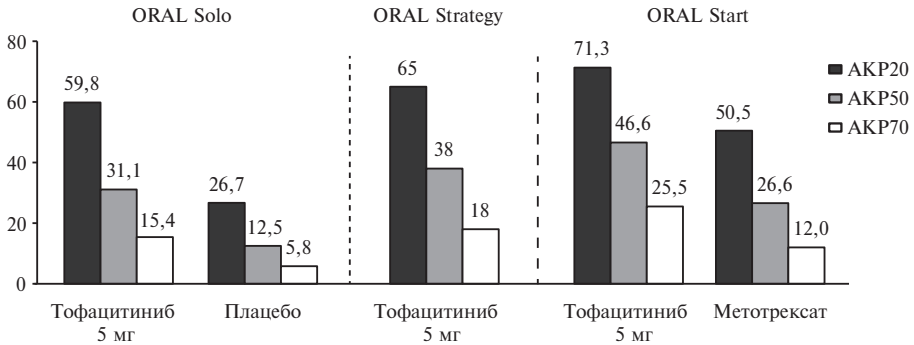



**Рис. 3. Частота ответа (по критериям АКР) на монотерапию тофацитинибом в дозе 5 мг два раза в день у пациентов, получавших (ORAL Strategy и ORAL Solo) и не получавших (ORAL Start) ранее БПВП**

что комбинированная терапия превосходила монотерапию.

Результаты применения ингибитора янус-киназ в исследовании ORAL Strategy были сходными с результатами плацебо-контролируемого исследования ORAL Solo, в котором изучалась эффективность монотерапии тофацитинибом у 611 пациентов с РА, прекративших лечение по крайней мере одним БПВП и ГИБП из-за недостаточного ответа или плохой переносимости [12]. Большинство пациентов до включения в это исследование получали метотрексат (более 80%) или другие БПВП, в то время как опыт применения ГИБП имелся примерно у одной пятой больных. Пациенты двух основных групп на протяжении всего исследования получали тофацитиниб в дозах 5 или 10 мг два раза в день, в то время как у пациентов двух групп сравнения в течение первых 3 месяцев применяли плацебо, после чего их переводили на тофацитиниб в дозах 5 или 10 мг два раза в сутки. Соответственно, первичные показатели эффективности оценивали через 3 месяца после начала лечения. Монотерапия тофацитинибом в обеих дозах по эффективности достоверно превосходила плацебо, а после перевода пациентов контрольной группы на лечение ингибитором янус-киназ наблюдалось быстрое увеличение частоты ответа на терапию. В группе пациентов, получавших тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в день, через 3 мес частота ответа по критериям АКР20, АКР50 и АКР70 составила 59,8%, 31,1% и 15,4%. Эти показатели более чем в два раза превышали таковые в группе плацебо ($p<0,001$ во всех случаях) и соответствовали результатам монотерапии тофацитинибом в исследовании ORAL Strategy (рис. 3).

Еще одним исследованием, в котором пациенты с РА получали монотерапию тофацитинибом, было ORAL Start [13]. В отличие от предыдущих исследований, в нем изучали эффективность терапии первой линии, а тофацитиниб сравнивали с метотрексатом у 958 больных РА, не получавших ранее метотрексат или не принимавших его в терапевтических дозах. В этом исследовании частота ответа на лечение тофацитинибом через 6 мес была несколько выше, чем в исследованиях ORAL Strategy и ORAL Solo, что отражало особенности выборки – пациенты с ранним РА, не получавшие ранее БПВП или принимавшие их в низких дозах. Основным результатом исследования ORAL Start было достоверное превосходство тофацитиниба над метотрексатом по эффективности. Например, через 6 мес частота ответа по критериям АКР70 при лечении тофацитинибом в дозе 5 мг два раза в день (25,5%) была в два раза выше, чем в группе метотрексата (12,0%; $p<0,001$), а достигнутое преимущество сохранялось в течение 2 лет. Сходные различия были выявлены и при анализе частоты достижения ремиссии и низкой активности РА, которые оценивали с помощью счета DAS28. Оба препарата задерживали прогрессирование деструктивных изменений суставов, в пользу чего свидетельствовали небольшие изменения модифицированного счета Шарпа, который через 2 года в группах тофацитиниба увеличился в меньшей степени, чем в группе метотрексата. При этом доля больных, у которых отсутствовало прогрессирование структурных изменений (увеличение общего счета Шарпа $\leqslant 0,5$), при лечении тофацитинибом была достоверно выше, чем при применении метотрексата. Нельзя исключить, что эффективность метотрексата в исследовании ORAL Start была несколько заниженной, так как дозу его увеличивали максимум до 20 мг/нед, в то время как сегодня допускается увеличение дозы этого препарата до 25-30 мг/нед. Следует также подчеркнуть, что применение тофацитиниба для терапии первой линии у больных РА не зарегистрировано, поэтому результаты исследования ORAL Start приведены только для иллюстрации возможной эффективности монотерапии тофацитинибом.

По переносимости и безопасности, в том числе частоте серьезных НЯ и прекращения лечения из-за НЯ, в исследовании ORAL Strategy сравниваемые схемы существенно не отличались. В предыдущих исследованиях было показано, что лечение тофацитинибом может сопровождаться увеличением риска развития опоясывающего герпеса [14]. В исследовании ORAL Strategy частота герпеса была низкой и сходной при монотерапии тофацитинибом (4/384) и комбинированной терапии адалимумабом и метотрексатом (6/386) и недостоверно выше в группе тофацитиниба и метотрек-

сата (8/376). Таким образом, применение последнего может способствовать развитию герпетической инфекции у пациентов, получающих тофацитиниб. Частота опоясывающего герпеса у пациентов, иммунизированных и не иммунизированных живой вакциной против герпеса, оказалась практически одинаковой (1% и 2%, соответственно). Необходимо однако учитывать, что протокол исследования не предполагал изучение эффективности вакцины, а решение о вакцинации принимали сами исследователи по своему усмотрению.

## Заключение

В исследовании ORAL Strategy у больных активным РА, не ответивших на метотрексат, комбинированная терапия тофацитинибом в дозе 5 мг два раза в день и метотрексатом по эффективности и безопасности не отличалась от терапии адалимумабом и метотрексатом. Монотерапия тофацитинибом по эффективности уступала обеим схемам комбинированной терапии, хотя результаты применения одного ингибитора янус-киназ были сопоставимыми с таковыми в рандомизированных клинических исследованиях, подтвердивших более высокую эффективность монотерапии тофацитинибом по сравнению с плацебо или метотрексатом. Полученные данные свидетельствуют о том, что тофацитиниб может применяться у больных тяжелым и среднетяжелым РА, не отвечающих на метотрексат или другие стандартные БПВП, наравне с ингибиторами ФНО-α. Тофацитиниб следует назначать в комбинации с метотрексатом, однако монотерапия тофацитинибом возможна, если пациент не переносит метотрексат и другие стандартные БПВП или имеет противопоказания к их применению.


1. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2016;68:1–25.
2. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann Rheum Dis 2017;76:960–77.
3. Banerjee S, Biehl A, Gadina M, et al. JAK-STAT signaling as a target for inflammatory and autoimmune diseases: current and future prospects. Drugs 2017;77(5):521-46.
4. Каратеев Д.Е. Новое направление в патогенетической терапии ревматоидного артрита: первый ингибитор Янус-киназ тофацитиниб. Современная ревматология 2014;1:39-44.
5. Насонов Е.Л. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофацитиниб. Научно-практическая ревматология 2014;52(2):209–21.
6. Новиков П.И., Моисеев С.В. Тофацитиниб – первый пероральный ингибитор янус-киназ в лечении ревматоидного артрита. Клин фармакол тер 2015;24 (5):
7. Новиков П.И., Моисеев С.В. Ингибиторы янус-киназ в лечении ревматоидного артрита. Клин фармакол тер 2017;26(4).
8. van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2012;367:508–19.
9. Fleischmann R, Cutolo M, Genovese MC, et al. Phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) or adalimumab monotherapy versus placebo in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. Arthritis Rheum 2012; 64:617–29.
10. Fleischmann R, Mysler E, Hall S, et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. Lancet 2017;390(10093):457-68.
11. van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, García Meijide JA, Wagner S, et al; ORAL Standard Investigators. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2012;367(6):508-19.
12. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, Schulze-Koops H, Connell CA, Bradley JD, et al; ORAL Solo Investigators. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2012;367(6):495-507.
13. Lee EB, Fleischmann R, Hall S, Wilkinson B, et al; ORAL Start Investigators. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2014;370(25):2377-86.
14. Curtis JR, Xie F, Yun H, et al. Real-world comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2016;75:1843–47.


## ORAL Strategy trial: the choice of the strategy of treatment for rheumatoid arthritis

**P.I. Novikov, S.V. Moiseev**

ORAL Strategy was a 1 year, double-blind, phase 3b/4, head-to-head, non-inferiority, randomised controlled trial that compared the different strategies of treatment of patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate: an addition of tofacitinib or adalimumab to methotrexate or a switch to monotherapy with tofacitinib. Two regimens of combination therapy had similar efficacy and safety profile. Tofacitinib monotherapy was not shown to be non-inferior to either combination. However, the response rate to tofacitinib was comparable to that in the previous trials of tofacitinib monotherapy. The results of ORAL Strategy suggest that patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate should be treated with combination of tofacitinib and methotrexate. Monotherapy with tofacitinib is justified in patients who are intolerant of methotrexate or other conventional DMARDs or have contraindications to their administration.

**Key words.** *Rheumatoid arthritis, treatment, tofacitinib, adalimumab, methotrexate.*

**Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (5), 66-72.**

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ

# Разработка и валидация методологии оценки потребления антимикробных препаратов у детей в условиях стационара

**Ю.А. Белькова[1], С.А. Рачина[2], В.М. Мищенко[3], Р.С. Козлов[1]**

[1] ФГБОУ ВО "Смоленский государственный медицинский университет" Минздрава РФ, г. Смоленск,
[2] ФГАОУ ВО "Российский университет дружбы народов", г. Москва,
[3] ФГБУ "Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования" Минздрава РФ (г. Смоленск), г. Смоленск

**Цель.** Разработать и валидировать методологию оценки потребления системных антимикробных препаратов (АМП) у пациентов детского возраста в условиях стационара.

**Материал и методы.** Разработка методологии осуществлялась на основе стандартной ATC/DDD системы путем создания скорректированных детских DDD (cDDD) для пациентов в возрасте от 1 месяца до 12 лет. Валидация новой методологии проводилась в сравнении со стандартной ATC/DDD системой, а также с объективными показателям потребления АМП в отделениях детской оториноларингологии и хирургии Смоленской областной клинической больницы за 2010 г.

**Результаты.** Общий уровень потребления системных АМП в отделении детской оториноларингологии и детской хирургии при использовании стандартной методологии составил 29,3 и 30,4 DDD/100 койко-дней, соответственно, скорректированной детской методологии – 30,7 и 48,7 cDDD/100 койко-дней, тогда как уровень потребления, рассчитанный путем анализа историй болезни в указанных отделениях, достигал 31,5 и 51,2 PDD/100 койко-дней.

**Заключение.** Оценка потребления системных АМП у пациентов детского возраста с использованием разработанной методологии оказалась значительно более точной по сравнению со стандартной ATC/DDD системой, использование которой сопровождалось отчетливой тенденцией к занижению значений показателя.

Адрес: г. Смоленск, 214019 ул. Крупской, 28

**Ключевые слов.** *Потребление, антимикробные препараты, дети, ATC/DDD методология.*
**Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (5), 73-79.**

Антимикробные препараты (АМП) – уникальный класс лекарственных средств, важность которых для клинической практики невозможно переоценить. Поскольку широкое и нерациональное использование АМП приводит к росту заболеваемости и смертности, сопровождается повышением частоты развития нежелательных лекарственных реакций, способствует селекции антибактериальной резистентности и повышению затрат на лечение [1], контроль за назначением указанных препаратов является неотъемлемым компонентом грамотной политики их применения.

Важную роль в процессе контроля и оптимизации использования АМП играют фармакоэпидемиологические исследования, в рамках которых производится анализ потребления лекарственных средств. Основным инструментом анализа является ATC/DDD методология, предложенная Всемирной организацией здравоохранения в качестве международного стандарта [2]. В основу методологии положена Анатомо-терапевтическо-химическая классификация (ATC, Anatomical Therapeutic Chemical Classification System), использующаяся для унификации группировки и подразделения лекарственных средств, а также установленная суточная доза лекарственного препарата (DDD, Defined Daily Dose). DDD представляет собой условную среднюю

поддерживающую суточную дозу лекарственного средства при его применении по основному показанию у взрослого человека массой 70 кг [2]. Необходимо отметить, что DDD является технической единицей измерения потребления лекарственных препаратов и может отличаться от рекомендуемой и применяющейся суточной дозы (PDD, Prescribed Daily Dose).

Несмотря на статус международного стандарта, ATC/DDD методология имеет ряд ограничений, одним из которых является невозможность корректной оценки потребления лекарственных средств в педиатрической популяции, так как дозировки препаратов у детей разного возраста значимо варьируются. Следовательно, применяющиеся в клинической практике средние суточные дозы могут существенно отличаться от DDD для конкретного препарата. В то же время, точность расчетов при использовании ATC/DDD методологии тем выше, чем ближе значение реально назначавшихся суточных доз к показателю DDD. Попытки оптимизировать оценку потребления АМП у детей, включая модификации стандартной ATC/DDD методологии и разработку кардинально новых подходов к решению данной задачи, предпринимаются в течение последних 20 лет, однако проблема все еще далека от решения.

Цель настоящего исследования – разработать и валидировать методологию оценки потребления системных АМП у пациентов детского возраста в условиях стационара.

## Материал и методы

Разработка методологии оценки потребления у пациентов детского возраста проводилась для АМП следующих АТС групп: J01 – антибактериальные препараты для системного применения, J02 – антимикотики для системного применения и J05 – противовирусные препараты для системного применения, на основе стандартной ATC/DDD методологии путем создания скорректированных детских DDD (cDDD – средняя суточная доза АМП у ребенка с нормальной функцией печени и почек, рассчитанная исходя из массы тела в соответствии со стандартными подходами к дозированию препарата) для пациентов в возрасте от 1 месяца до 12 лет. Коррекция доз для пациентов старшего возраста была сочтена нецелесообразной, поскольку режимы дозирования АМП у них в большинстве случаев соответствуют таковым во взрослой популяции [3].

Исследование состояло из двух этапов:

**1 этап** – разработка значений cDDD системных АМП для каждой из приведенных возрастных групп: 1–11 мес, 1 год, 2 года, 3 года, 4 года, 5 лет, 6 лет, 7 лет, 8 лет, 9 лет, 10 лет, 11 лет и 12 лет. При расчете cDDD использовали стандартные подходы к дозированию АМП, исходя из массы тела ребенка. Средняя масса тела детей в каждой возрастной группе была взята для пациентов обоего пола с распределением в популяции в соотношении 1:1 из центильных таблиц оценки физического развития ребенка (по S.M. Garn и C.G. Rohmann) в пределах 50% коридора значений [4].

**2 этап** – валидация и сравнительная оценка разработанной детской методологии со стандартной ATC/DDD методологией, а также с реальными данными потребления АМП на примере отделений детской оториноларингологии и детской хирургии ОГБУЗ “Смоленская областная клиническая больница”.

С учетом вариаций в возрастном составе пациентов в отделениях расчет потребления в рамках детской методологии выполнялся с использованием средневзвешенного значения cDDD, складывавшегося из значений cDDD в каждой возрастной группе, помноженного на долю детей данной возрастной группы в популяции пациентов в отделении (табл. 1).

Данные о потреблении выражали в виде количества DDD и cDDD на 100 койко-дней, соответственно, и сравнивали с реальным потреблением АМП, полученным путем анализа историй болезни детей, госпитализированных в указанные отделения в 2010 г. (количество PDD на 100 койко-дней).

**ТАБЛИЦА 1. Алгоритм расчета средневзвешенного значения cDDD для заданной популяции пациентов за определенный период времени**

| | Возрастная группа 1 | Возрастная группа 2 | Возрастная группа 3 |
|---|---|---|---|
| cDDD | cDDD-1 | cDDD-2 | cDDD-3 |
| Доля детей данной возрастной группы в общей структуре за определенный период времени | 0,3 | 0,5 | 0,2 |

Средневзвешенная cDDD = (cDDD-1×0,3) + (cDDD-2×0,5) + (cDDD-3×0,2)

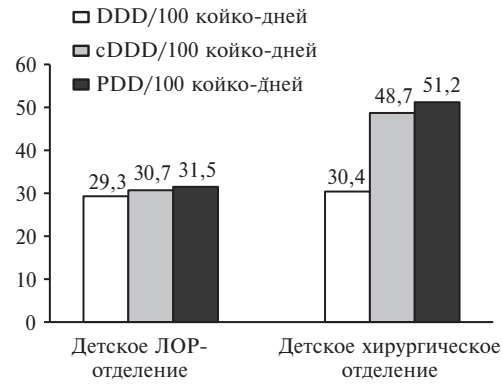



**Рис. 1. Оценочный уровень потребления системных АМП в отделениях оториноларингологии и детской хирургии с использованием стандартной и детской ATC/DDD методологии в сравнении с реальным**

## Результаты

По результатам первого этапа исследования был разработан перечень cDDD, значения которых для наиболее широко применяющихся АМП представлены в табл. 2. Полученные cDDD были использованы для оценки структуры и уровня потребления АМП в отделениях детской оториноларингологии и детской хирургии ОГБУЗ “Смоленская областная клиническая больница” (рис. 1-3).

Общий уровень потребления системных АМП в отделении детской оториноларингологии и отделении детской хирургии при использовании стандартной методологии составил 29,3 и 30,4 DDD/100 койко-дней,

**ТАБЛИЦА 2. Расчетные значения cDDD для наиболее широко применяющихся АМП**

| АМП | Путь введения | DDD, г | Возраст | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 1-11 мес | 1 год | 2 года | 3 года | 4 года | 5 лет | 6 лет | 7 лет | 8 лет | 9 лет | 10 лет | 11 лет | 12 лет |
| Средняя масса тела, кг | | - | 7,30 | 11,89 | 13,23 | 14,78 | 16,6 | 17,75 | 18,75 | 20,98 | 25,3 | 28,15 | 31,0 | 34,6 | 38,7 |
| Бензилпенициллин | Р | 3,6 | 0,44 | 0,71 | 0,79 | 0,89 | 1 | 1,07 | 1,13 | 1,26 | 1,52 | 1,69 | 1,86 | 2,08 | 2,32 |
| Ампициллин | Р | 2 | 1,10 | 1,78 | 1,98 | 2,22 | 2,49 | 2,66 | 2,81 | 3,15 | 3,80 | 4,22 | 4,65 | 5,19 | 5,81 |
| Амоксициллин | О | 1 | 0,44 | 0,71 | 0,79 | 0,89 | 1 | 1,07 | 1,13 | 1,26 | 1,52 | 1,69 | 1,86 | 2,08 | 2,32 |
| Амоксициллин/клавуланат | О | 1 | 0,29 | 0,48 | 0,53 | 0,59 | 0,66 | 0,71 | 0,75 | 0,84 | 1,01 | 1,13 | 1,24 | 1,38 | 1,55 |
| Амоксициллин/клавуланат | Р | 3 | 0,44 | 0,71 | 0,79 | 0,89 | 1 | 1,07 | 1,13 | 1,26 | 1,52 | 1,69 | 1,86 | 2,08 | 2,32 |
| Цефазолин | Р | 3 | 0,73 | 1,19 | 1,32 | 1,48 | 1,66 | 1,78 | 1,88 | 2,10 | 2,53 | 2,82 | 3,10 | 3,46 | 3,87 |
| Цефалексин | О | 2 | 0,33 | 0,54 | 0,60 | 0,66 | 0,75 | 0,80 | 0,84 | 0,94 | 1,14 | 1,27 | 1,40 | 1,56 | 1,74 |
| Цефотаксим | Р | 4 | 0,73 | 1,19 | 1,32 | 1,48 | 1,66 | 1,78 | 1,88 | 2,10 | 2,53 | 2,82 | 3,10 | 3,46 | 3,87 |
| Цефтриаксон | Р | 2 | 0,55 | 0,89 | 0,99 | 1,11 | 1,25 | 1,33 | 1,41 | 1,57 | 1,90 | 2,11 | 2,33 | 2,60 | 2,90 |
| Цефтазидим | Р | 4 | 0,73 | 1,19 | 1,32 | 1,48 | 1,66 | 1,78 | 1,88 | 2,10 | 2,53 | 2,82 | 3,10 | 3,46 | 3,87 |
| Цефоперазон | Р | 4 | 0,73 | 1,19 | 1,32 | 1,48 | 1,66 | 1,78 | 1,88 | 2,10 | 2,53 | 2,82 | 3,10 | 3,46 | 3,87 |
| Цефоперазон/сульбактам | Р | 4 | 0,58 | 0,95 | 1,06 | 1,18 | 1,33 | 1,42 | 1,50 | 1,68 | 2,02 | 2,25 | 2,48 | 2,77 | 3,10 |
| Цефиксим | О | 0,4 | 0,06 | 0,10 | 0,11 | 0,12 | 0,13 | 0,14 | 0,15 | 0,17 | 0,20 | 0,23 | 0,25 | 0,28 | 0,31 |
| Цефепим | Р | 2 | 0,37 | 0,59 | 1,98 | 2,22 | 2,49 | 2,66 | 2,81 | 3,15 | 3,80 | 4,22 | 4,65 | 5,19 | 5,81 |
| Имипенем | Р | 2 | 0,73 | 1,19 | 1,32 | 1,48 | 1,66 | 1,78 | 1,88 | 2,10 | 2,53 | 2,82 | 3,10 | 3,46 | 3,87 |
| Меропенем | Р | 2 | 0,73 | 1,19 | 1,32 | 1,48 | 1,66 | 1,78 | 1,88 | 2,10 | 2,53 | 2,82 | 3,10 | 3,46 | 3,87 |
| Эртапенем | Р | 1 | 0,22 | 0,36 | 0,4 | 0,44 | 0,50 | 0,53 | 0,56 | 0,63 | 0,76 | 0,84 | 0,93 | 1,04 | 1,16 |
| Доксициклин | О | 0,1 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 0,11 | 0,12 | 0,14 | 0,15 |
| Доксициклин | Р | 0,1 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 0,11 | 0,12 | 0,14 | 0,15 |
| Эритромицин | О | 1 | 0,37 | 0,59 | 0,66 | 0,74 | 0,83 | 0,89 | 0,94 | 1,05 | 1,27 | 1,41 | 1,55 | 1,73 | 1,94 |
| Эритромицин | Р | 1 | 0,37 | 0,59 | 0,66 | 0,74 | 0,83 | 0,89 | 0,94 | 1,05 | 1,27 | 1,41 | 1,55 | 1,73 | 1,94 |
| Джозамицин | О | 2 | 0,37 | 0,59 | 0,66 | 0,74 | 0,83 | 0,89 | 0,94 | 1,05 | 1,27 | 1,41 | 1,55 | 1,73 | 1,94 |
| Кларитромицин | О | 0,5 | 0,11 | 0,18 | 0,2 | 0,22 | 0,25 | 0,27 | 0,28 | 0,31 | 0,38 | 0,42 | 0,47 | 0,52 | 0,58 |
| Азитромицин | Р | 0,5 | 0,07 | 0,12 | 0,13 | 0,15 | 0,17 | 0,18 | 0,19 | 0,21 | 0,25 | 0,28 | 0,31 | 0,35 | 0,39 |
| Азитромицин | О | 0,3 | 0,07 | 0,12 | 0,13 | 0,15 | 0,17 | 0,18 | 0,19 | 0,21 | 0,25 | 0,28 | 0,31 | 0,35 | 0,39 |
| Гентамицин | Р | 0,24 | 0,04 | 0,06 | 0,07 | 0,07 | 0,08 | 0,09 | 0,09 | 0,10 | 0,13 | 0,14 | 0,16 | 0,17 | 0,19 |
| Амикацин | Р | 1 | 0,15 | 0,24 | 0,26 | 0,30 | 0,33 | 0,36 | 0,38 | 0,42 | 0,51 | 0,56 | 0,62 | 0,69 | 0,77 |
| Ванкомицин | Р | 2 | 0,44 | 0,71 | 0,79 | 0,89 | 1 | 1,07 | 1,13 | 1,26 | 1,52 | 1,69 | 1,86 | 2,08 | 2,32 |
| Линезолид | О | 1,2 | 0,15 | 0,24 | 0,26 | 0,30 | 0,33 | 0,36 | 0,38 | 0,42 | 0,51 | 0,56 | 0,62 | 0,69 | 0,77 |
| Линезолид | Р | 1,2 | 0,15 | 0,24 | 0,26 | 0,30 | 0,33 | 0,36 | 0,38 | 0,42 | 0,51 | 0,56 | 0,62 | 0,69 | 0,77 |
| Метронидазол | Р | 1,5 | 0,16 | 0,27 | 0,3 | 0,33 | 0,37 | 0,40 | 0,42 | 0,47 | 0,57 | 0,63 | 0,70 | 0,78 | 0,87 |
| Метронидазол | О | - | 0,16 | 0,27 | 0,3 | 0,33 | 0,37 | 0,40 | 0,42 | 0,47 | 0,57 | 0,63 | 0,70 | 0,78 | 0,87 |
| Нитрофурантоин | О | 0,2 | 0,05 | 0,08 | 0,09 | 0,10 | 0,12 | 0,12 | 0,13 | 0,15 | 0,18 | 0,20 | 0,22 | 0,24 | 0,27 |
| Фосфомицин | О | 3 | - | - | - | - | - | - | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Фосфомицин | Р | 8 | 0,58 | 0,95 | 1,06 | 1,18 | 1,33 | 1,42 | 1,50 | 1,68 | 2,02 | 2,25 | 2,48 | 2,77 | 3,10 |
| Флуконазол | О | 0,2 | 0,09 | 0,14 | 0,16 | 0,18 | 0,20 | 0,21 | 0,23 | 0,25 | 0,30 | 0,34 | 0,37 | 0,42 | 0,46 |
| Флуконазол | Р | 0,2 | 0,09 | 0,14 | 0,16 | 0,18 | 0,20 | 0,21 | 0,23 | 0,25 | 0,30 | 0,34 | 0,37 | 0,42 | 0,46 |
| Амфотерицин В | Р | 0,035 | 0,01 | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,03 | 0,03 | 0,03 | 0,04 | 0,04 | 0,05 | 0,05 | 0,06 |

Примечание: *О – перорально, Р - парентерально

скорректированной детской методологии – 30,7 и 48,7 cDDD/100 койко-дней, тогда как уровень потребления, рассчитанный путем анализа историй болезни в указанных отделениях, достигал 31,5 и 51,2 PDD/100 койко-дней.

Отклонение уровня потребления АМП от действительного в отделении детской хирургии при использовании стандартной методологии составило 40,6% в меньшую сторону по сравнению с 4,9% для скорректированной детской методологии, в отделении детской оториноларингологии – 7,0% по сравнению с 2,5% соответственно (табл. 3). Таким образом, оценка общего уровня потребления АМП с использованием детской методологии оказалась значительно точнее стандартной ATC/DDD методологии, использование которой сопровождалось отчетливой тенденцией к занижению значения показателей потребления.

Анализ структуры потребления по классам АМП продемонстрировал схожие результаты. При этом более высокая точность измерения с помощью детской методологии в тех случаях, когда стандартная демонстрировала значимые отклонения от реального потребления, была характерна для аминогликозидов, пенициллинов, цефалоспоринов, макролидов, а также АМП разных групп (ATC J01X), включая гликопептиды и нитроимидазолы (табл. 3).

## Обсуждение

Потребление АМП в условиях стационара варьируется в широких пределах, что обусловлено не только объективными различиями в характеристиках стационаров и контингенте пациентов, локальными стандартами и сложившейся практикой применения препаратов, но и подходами к оценке показателя. Погрешности, вносимые некорректной методологией оценки, могут быть существенными и оказывать значимое влияние на интерпретацию результатов. В то же время, достоверная информация о качественных и количественных аспектах потребления АМП важна для разработки и внедрения адресных стратегий снижения их избыточного и нерационального использования.

Исходя из потребности в надежной и универсальной методологии, в 1981 г. Всемирной организацией здравоохранения в качестве международного стандарта

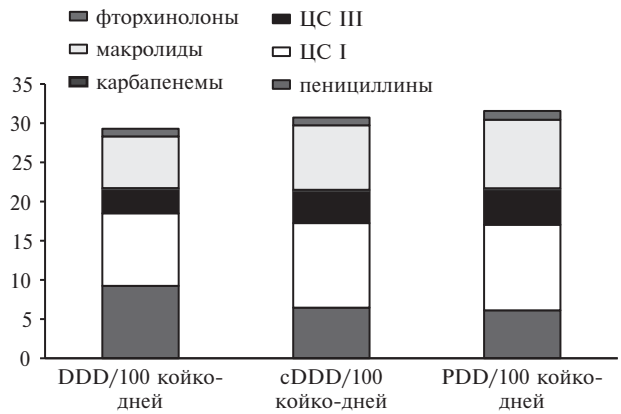



**Рис. 2. Структура потребления системных АМП в отделении оториноларингологии по результатам оценки с использованием стандартной и детской ATC/DDD методологии в сравнении с реальной**

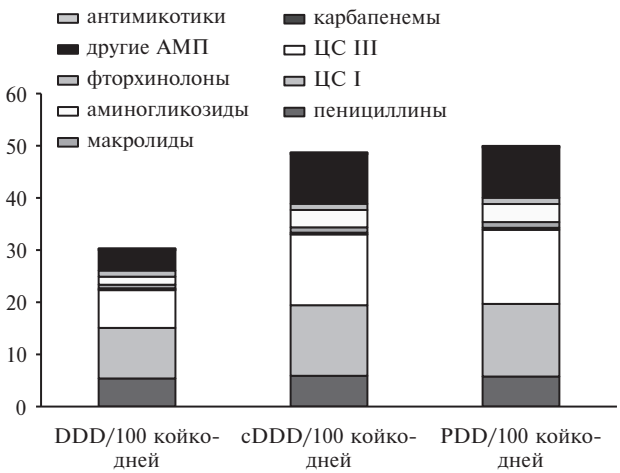



**Рис. 3. Структура потребления системных АМП в отделении детской хирургии по результатам оценки с использованием стандартной и детской ATC/DDD методологии в сравнении с реальной**

оценки потребления лекарственных средств была предложена ATC/DDD система [2]. Популярность данной методологии отражает удобство ее применения и возможность сравнения потребления препаратов различных групп, а также в различных лечебных учреждениях, в том числе в разных странах. Существенным преимуществом методологии является проведение расчетов на основе агрегированных данных о закупках лекарственных средств без необходимости в сборе информации о назначениях на уровне индивидуальных пациентов, что, при отсутствии электронных записей, является крайне трудоемким процессом, требующим больших затрат времени [5].

Однако у ATC/DDD системы есть ряд недостатков, связанных как с используемой для категоризации препаратов ATC классификацией, так и с единицей измерения потребления – DDD. Установленная суточная доза – DDD – была разработана и внедрена норвежскими учеными совместно с Советом северных стран по лекарственным препаратам (Уппсала, Швеция) в 1976 г. [2] в качестве универсальной единицы количественной оценки потребления лекарственных средств независимо от конкретного препарата, его стоимости, форм и единиц дозирования [6]. В то же время, поскольку DDD является технической единицей и не соответствует рекомендованным или реально назначаемым дозам препаратов, ее использование может приводить к существенным погрешностям в оценке потребления лекарственных средств. Так, в исследовании, выполненном A. Muller и соавт. [7], на популяции взрослых пациентов, получавших лечение в 2001 г. на базе университетской больницы скорой и неотложной помощи, преимущественно в отделениях общего и хирургического профиля, было показано завышение расчетного уровня потребления АМП на 40% вследствие отклонения DDD от реальных дозировок, применявшихся в стационаре. Аналогичная тенденция была продемонстрирована и в ряде других исследований [8-10].

Особую актуальность эта проблема приобретает при анализе потребления лекарств у больных с нестандартными подходами к дозированию лекарственных средств, в первую очередь детей, вследствие значительного отклонения реальных доз, назначаемых детям, от утвержденных DDD, а также вариаций педиатрических доз в различных возрастных группах. Причиной тому является стандартный для детской популяции подход к дозированию лекарственных препаратов из расчета на килограмм массы тела.

Таким образом, можно выделить несколько ограничений использования стандартной ATC/DDD методологии для оценки потребления лекарственных средств в педиатрической популяции: отсутствие адаптации DDD к дозам, применяющимся у детей в клини-

**ТАБЛИЦА 3. Разница в уровнях потребления АМП различных классов при оценке стандартной и скорректированной детской ATC/DDD методологией по сравнению с реальным значением показателя, %***

| Класс АМП | Стандартная ATC/DDD методология | | Детская ATC/DDD методология | |
|---|---|---|---|---|
| | Детское ЛОР отделение | Отделение детской хирургии | Детское ЛОР отделение | Отделение детской хирургии |
| Пенициллины | 50,8 | -6,9 | 6,6 | 1,7 |
| Цефалоспорины | -20,0 | -39,0 | -3,2 | -3,2 |
| Карбапенемы | -20,0 | -50,0 | -20,0 | -40 |
| Аминогликозиды | - | -57,1 | - | -5,7 |
| Макролиды | -24,1 | -36,4 | -5,7 | -9,1 |
| Фторхинолоны | -10,9 | 0 | -10,0 | 0 |
| АМП разных групп | - | -57,6 | - | -1,0 |
| Системные антимикотики | - | -25,0 | - | -25,0 |
| Всего | -7,0 | -40,6 | -2,5 | -4,9 |

Примечание: *отрицательное значение означает тенденцию к занижению результатов по отношению к реальной ситуации, положительное – к завышению

ческой практике, а также неоднородность популяции в различных учреждениях и в одном учреждении в различные периоды времени [11,12]. Немаловажным является также тот факт, что основные показания, по которым препарат применяется в педиатрической практике, могут отличаться от таковых у взрослых пациентов, обусловливая исходные различия в подходах к дозированию.

В течение последних двух десятилетий неоднократно предпринимались и продолжают предприниматься попытки повысить точность оценки потребления лекарственных препаратов в педиатрической популяции. К основным препятствиям к разработке универсальных методов оценки следует отнести широкий диапазон дозировок, применяющихся в различных возрастных группах, определяющий необходимость индивидуального подхода к каждой и не позволяющий внедрить единую систему DDD, а также непредсказуемость распределения пациентов по возрасту, требующую адаптации расчетов к ситуации, сложившейся в конкретном стационаре в заданный период времени.

В то же время, для получения корректных результатов, расчет педиатрических доз, в том числе в рамках оценки потребления, должен проводиться с учетом показателей массы тела конкретных пациентов или среднего показателя массы тела в популяции, для которой проводится этот расчет. Поскольку доступ к информации о демографических характеристиках пациентов и индивидуальных назначениях лекарственных препаратов в реальной практике часто ограничен, приходится прибегать к косвенным показателям оценки массы тела пациентов в популяции, например, возрасту.

Так, Z.C. Zhang [16] при оценке адекватности дозирования АМП в педиатрической популяции стратифицировал пациентов по возрасту. Пациенты были разделены на пять групп, каждой из которых были присвоены свои значения DDD: 1–6 месяцев – DDD0=1/7DDD; 6–12 месяцев – DDD1=1/5DDD; 1–4 года – DDD2=1/3DDD; 4–8 лет – DDD3=1/2DDD; 8–15 лет – DDD4=2/3DDD. Необходимо отметить, что разработанные DDD не были специфичными для конкретных препаратов, базировались на возрасте без привязки к массе тела и не рассматривались авторами как инструмент оценки потребления лекарственных средств.

Разработка специфичных для препаратов детских DDD (cDDD) была выполнена Lu Han и соавт. [17] в 2009 г. Под cDDD исследователи понимали расчетную среднюю поддерживающую дозу препарата в сутки на единицу массы тела при его использовании по основному показанию у ребенка по аналогии со стандартными DDD. При этом cDDD для ряда препаратов были представлены в виде интервалов в зависимости от особенностей применения.

T.B. Liem и соавт. [11] в 2010 г. предложили специальные DDD для 10 АМП, наиболее часто применяющихся у новорожденных в условиях ОРИТ. Расчет данных DDD проводился, исходя из предположительной массы тела ребенка 2 кг, на основе стандартов дозирования препаратов и мнения экспертов. В 2011 г. на базе исследований, выполненных Z.C. Zhang и и соавт. [18] был предложен подход к созданию системы детских DDD для оценки оптимальности дозирования препаратов в педиатрической практике.

Необходимо подчеркнуть, что все вышеописанные разработки выполнялись исключительно с целью оценки адекватности дозирования в педиатрической популяции. Валидация доз, как правило, не проводилась, и возможность их использования для оценки потребления лекарственных средств не исследовалась.

В 2012 г. A. Porta и соавт. [19] в ходе международного пилотного исследования на базе четырех стационаров Европы (Великобритания, Греция, Италия) был предложен алгоритм сравнительной оценки потребления АМП у пациентов детского возраста. Для наиболее широко применявшихся препаратов исследователи стратифицировали дозы для трех весовых групп (масса тела <10, 10–25 и ⩾25 кг). Анализ уровней потребления проводился изолированно в каждой группе на основе стандартной ATC/DDD методологии с учетом реально назначавшихся доз (PDD).

R. Raastad и соавт. [20] в 2014 г. для сравнения потребления АМП в педиатрической популяции в динамике использовали рекомендованные суточные дозы в отношении к килограммо-дням, показавшие, по мнению авторов работы, более высокую точность, особенно в популяции новорожденных. Расчет доз выполнялся на основе национальных рекомендаций с использованием среднестатистических показателей массы тела для пациентов соответствующего возраста и пола.

Несмотря на вышеописанные исследования, эффективной и доступной к использованию в реальной клинической практике методики оценки потребления лекарственных средств у детей до настоящего времени не создано, в силу чего проблема остается далекой от решения. В ходе выполненной нами работы была предпринята первая попытка разработать универсальную методологию оценки потребления АМП в детской популяции, применимую не только для отслеживания тенденций в пределах одного лечебного учреждения, но и для сравнения показателя между различными учреждениями.

За основу нами была взята ATC/DDD система, как стандарт оценки потребления лекарственных средств. Поскольку основные погрешности использования данной методологии у пациентов детского возраста связаны с расхождением взрослых DDD с дозами, назначающимися детям в реальной клинической практике, было принято решение пойти по пути коррекции доз с целью максимального их приближения к реальным. При этом было решено сконцентрироваться на популяции пациентов в возрасте до 12 лет включительно, поскольку у детей старшей возрастной группы дозы АМП, как правило, соответствуют таковым во взрослой популяции.

Стандартным подходом к дозированию лекарственных средств в педиатрической практике является расчет, исходя из массы тела пациента. Однако стратификация по массе тела и расчет дозировок для различных весовых групп, как в описанных выше работах зарубежных исследователей, были признаны нецелесообразными, поскольку дальнейшее использование методологии потребовало бы сбора информации о распределении пациентов в стационаре по массе тела. В связи с этим было принято решение использовать в качестве признака стратификации пациентов коррелирующий с массой тела показатель, который входит в типовой отчет лечебно-профилактического учреждения – возраст.

Таким образом, пациенты были стратифицированы нами по возрасту с шагом 1 год, за исключением группы детей первого года жизни, из которой с учетом особенностей дозирования были исключены новорожденные. Для каждой группы на основании данных официальной статистики демографических показателей РФ, представленной в виде центильных таблиц, была определена среднестатистическая масса тела, на основе которой производился расчет рекомендованной суточной дозировки, исходя из инструкций препаратов и национальных стандартов их назначения в терапии инфекционных заболеваний.

Для каждой возрастной группы была разработана система универсальных cDDD, на основе которых в дальнейшем выполнялся расчет средневзвешенного значения DDD в реальной популяции пациентов с учетом доли пациентов каждой возрастной группы, вошедшей в популяцию. Использование средневзвешенного показателя позволило учесть возрастную структуру популяции и максимально приблизить cDDD к реально назначенным дозам, благодаря чему предложенная методология может применяться не только для оценки потребления лекарственных средств, но и для проведения сравнений как в одном ЛПУ в различные периоды времени, так и между несколькими ЛПУ с различным возрастным контингентом пациентов.

Основным преимуществом представленной методологии является более высокая точность по сравнению со стандартной ATC/DDD системой. Так, согласно проведенной нами оценке, расчеты с использованием скорректированной детской методологии были значительно ближе к объективным показателям потребления АМП. В пользу методологии свидетельствует относительная простота расчетов и доступность информации для их проведения. Фактически, для оценки потребления достаточно агрегированных данных о закупках лекарственных средств и информации о возрастной структуре пациентов за заданный период времени. Таким образом, она может быть использована в стационарах, не оснащенных медицинскими информационными системами и не ведущих в рутинном порядке учет демографических характеристик и индивидуальных назначений на уровне каждого пациента.

Необходимо, однако, отметить, ряд ограничений данной методологии. К их числу следует отнести преимущественно расчетный характер представленных cDDD. В то же время, даже в таком несовершенном виде данная методология продемонстрировала значимо более высокую точность оценки потребления по сравнению со стандартной как для АМП в целом, так и для отдельных классов препаратов. Приближение разработанных cDDD к реально применяющимся в клинической практике дозам является предметом дальнейшей работы.

Актуальным остается вопрос о соответствии использованных при проведении расчетов показателей массы тела, приведенных в центильных таблицах, реальным показателям массы тела у пациентов детского возраста в стационарах. Погрешности возможны как в связи с динамикой показателя в популяции с течением времени, так и в связи с вариациями массы тела в пределах одной возрастной группы в различных регионах нашей страны.

В дополнительном изучении нуждается полезность применения новой методологии для оценки потребления АМП в отделениях различного профиля детских стационаров, исходя из возрастной структуры пациентов, а также вопрос о целесообразности ее использования во взрослых многопрофильных стационарах с педиатрическими отделениями.

Нельзя не упомянуть, что актульность детской методологии для анализа потребления различных классов АМП была неодинаковой. Очевидно, что расчеты на основе стандартной ATC/DDD методологии сопровождаются тем более выраженными погрешностями при оценке потребления АМП, чем больше дозы в реальной клинической практике отклоняются от DDD. Необходимы дальнейшие исследования для определения классов препаратов, а также возрастных групп пациентов, анализ потребления у которых наиболее целесообразно проводить с использованием скорректированной детской методологии.

## Заключение

Нами предложена новая универсальная методология оценки потребления АМП в педиатрической популяции, разработанная на основе стандартной ATC/DDD системы. Использование описанного подхода позволяет получить значительно более точное представление об истинном потреблении системных АМП у пациентов в возрасте от 1 месяца до 12 лет в условиях стационара по сравнению со стандартной ATC/DDD методологией.

Необходимо проведение дальнейших исследований для оптимизации разработанных детских DDD и изучения полезности использования новой методологии для оценки потребления различных групп АМП в отделениях различного профиля детских и взрослых многопрофильных стационаров.

1. Shorr AF. Epidemiology and economic impact of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*: review and analysis of the literature. Pharmacoeconomics

2007;25:751–68.
2. Доступно на сайте www.whocc.no/atc_ddd_methodology/ purpose_of_the_atc_ddd_system/.
3. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. Смоленск: МАКМАХ, 2007.
4. Воронцов И.М., Мазурин А.В. Пропедевтика детских болезней. 3-е изд. СПб: ООО "Издательство Фолиант"; 2009.
5. Monnet D. Measuring antimicrobial use: theway forward. Clin Infect Dis 2007;44:671–3.
6. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment. 2010. Oslo, Norway, 2009.
7. Muller A, Monnet DL, Talon D, et al. Discrepancies between prescribed daily doses and WHO defined daily doses of antibacterials at a university hospital.Br J Clin Pharmacol 2006;61(5):585-91.
8. de With K, Maier L, Steib-Bauert M, et al. Trends in antibiotic use at a university hospital: defined or prescribed daily doses? Patient days or admissions as denominator? Infection 2006;34:91–4.
9. Ruef C. What's the best way to measure antibiotic use in hospitals? Infection 2006;34:53–4.
10. Shetka M, Pastor J, Phelps P. Evaluation of the defined daily dose method for estimating anti-infective use in a university hospital. Am J Health Syst Pharm 2005;62:2288–92.
11. Liem TB, Heerdink ER, Egberts ACG, Rademaker CMA. Quantifying antibiotic use in paediatrics: a proposal for neonatal DDDs. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2010;29:1301–3.
12. Amadeo B, Zarb P, Muller A. European Surveillance of Antibiotic Consumption (ESAC) point prevalence survey 2008: paediatric antimicrobial prescribing in 32 hospitals of 21 European countries. J Antimicrob Chemother 2010;65:2247–52.
13. Polk RE, Fox C, Mahoney A, et al. Measurement of adult antibacterial drug use in 130 US hospitals: comparison of defined daily dose and days of therapy. Clin Infect Dis 2007;44:664–70.
14. de With K, Bestehorn H, Steib-Bauert M, Kern WV. Comparison of defined versus recommended versus prescribed daily doses for measuring hospital antibiotic consumption. Infection 2009;37:349–52.
15. Pakyz AL, Gurgle HE, Ibrahim OM, et al. Trends in antibacterial use in hospitalized pediatric patients in United States academic health centers. Infect Control Hosp Epidemiol 2009;30:600–3.
16. Zhang ZC. The analysis of rationality of antibiotics in pediatric department. Anhui Med Pharm J 2005;9(12):934–6.
17. Han L, Zeng LN, Guo YC, et al. Utilization analysis of drug efficacy of the 392 cases of Wenchuan earthquake women and children patients. Chin J Evid-Based Med 2009;9(3):265–72.
18. Zhang L, Li Y, Zeng L, Wang Z. Applying "children defined daily dose" to assess appropriate dose in pediatrics. J Evid Based Med 2012;5(1):2-5.
19. Porta A, Hsia Y, Doerholt K, et al. Comparing neonatal and paediatric antibiotic prescribing between hospitals: a new algorithm to help international benchmarking. J Antimicrob Chemother 2012;67:1278–86.
20. Raastad R, Tvete IF, Abrahamsen TG, et al. A worrying trend in weight-adjusted paediatric antibiotic use in a Norwegian tertiary care hospital. Acta Paediatr 2015;104(7):687-92.

## Development and validation of methodology for estimation of antimicrobial consumption in hospitalized children

**Y.A. Belkova, S.A. Rachina, V.M. Mischenko, R.S. Kozlov**

**Aim.** To develop and to validate a methodology for assessment of systemic antimicrobials (AM) consumption in hospitalized children.

**Material and methods.** We developed adjusted pediatric DDDs (pDDD) for patients aged 1 month to 12 years using the conventional ATC/DDD system. The new methodology was validated in comparison with the standard ATC/DDD system as well as the actual levels of systemic AM consumption in pediatric ENT and surgery units of Smolensk Regional Clinical Hospital in 2010.

**Results.** Total AM consumption levels in pediatric ENT and surgery units were 29.3 and 30.4 DDDs/100 bed-days, respectively, for the standard ATC/DDD system, 30.7 and 48.7 pDDDs/100 bed-days for the developed pediatric system, 31.5 and 51.2 PDDs/100 bed-days for actual consumption assessed by review of medical records.

**Conclusion.** pDDD based methodology is more precise then generally accepted ATC/DDD methodology for estimation of AM consumption in hospitalized children as the latter showed distinct trend for underestimation of consumption levels.

**Key words.** *Consumption, antimicrobial agents, children, ATC/DDD methodology.*

**Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (5), 73-79.**

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

# Устекинумаб в лечении псориаза и псориатического артрита

**С.В. Моисеев[1,2], П.И. Новиков[1], Н.М. Буланов[1], Е.А. Макаров[2], Е.М. Щеголева[1], А.С. Зыкова[2], М.В. Соколова[2]**

[1] Клиника ревматологии Университетской клинической больницы №3, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
[2] Факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова

В клиническом разборе рассматриваются современные подходы к диагностике и лечению псориаза и псориатического артрита. Приведены наблюдения, иллюстрирующие эффективность устекинумаба – полностью человеческих моноклональных антител класса IgG1κ, блокирующих интерлейкины 12 и 23 и предотвращающих их связывание с рецептором ИЛ-12R-β1 на поверхности иммунных клеток.

**Ключевые слова.** *Псориаз, псориатический артрит, диагностика, лечение, устекинумаб.*

**Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (5), 80-86.**

**С.В. Моисеев.** Псориаз – это хроническое иммуновоспалительное заболевание кожи, распространенность которого в общей популяции составляет около 2% [1]. Примерно у каждого третьего больного псориазом развивается псориатический артрит (ПсА), который характеризуется воспалением периферических суставов, энтезисов (энтезит) и сухожилий пальцев кистей и стоп (дактилит, теносиновит), а также тел позвонков (спондилит) и илиосакральных сочленений (сакроилиит) [2-4]. Поражение кожи обычно отмечается до появления болей в суставах, однако у части пациентов артрит и псориаз развиваются одновременно или артрит предшествует возникновению поражения кожи. В последние годы псориаз принято рассматривать как системное заболевание (псориатическая болезнь), которое сопровождается поражением не только кожи, суставов, ногтей, но и других органов и тканей [5]. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что псориаз ассоциируется с увеличением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе коронарной болезни сердца и артериальной гипертонии, а также дислипидемии, сахарного диабета и метаболического синдрома [6,7]. В основе выявленных ассоциаций лежит системное воспаление, которые опосредуется различными воспалительными цитокинами, в том числе фактором некроза опухоли-α, интерлейкинами (ИЛ) и хемокинами. Изучение механизмов воспалительного ответа у пациентов с псориазом и ПсА привело к разработке генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), таких как ингибиторы ФНО-α, устекинумаб (моноклональные антитела к ИЛ-12/ИЛ-23) и секукинумаб (моноклональные антитела к ИЛ-17А), которые не только уменьшают кожные проявления псориаза, но и улучшают течение ПсА. Примером успешного применения устекинумаба (Стелара) при тяжелом псориазе, сочетавшемся с ПсА, может служить следующее наблюдение.

**Е.М. Щеголева.** Больная А., 46 лет, педагог. Страдает псориазом в течение 7 назад, проводилось местное лечение у дерматологов с неполным эффектом (сезонные ухудшения), помимо распространенного поражения кожи отмечалось тяжелое вовлечение ногтей. Около 2 лет назад появились боли в суставах кистей, плечевых, коленных и голеностопных суставах. Принимала нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) с кратковременным эффектом. При обследовании в поликлинике по месту жительства выявлено повышение СОЭ (до 35 мм/ч) и С-реактивного белка (до 12 мг/л), нормальные уровни ревматоидного фактора и антител к цитруллинированному пептиду (АЦЦП); рентгенологически – неэрозивный артрит. В последующем отмечено развитие дактилита двух пальцев рук и одного пальца левой ноги, двустороннего

Адрес: Москва, 119435, Россолимо, 11/5

ахиллита. Установлен диагноз ПсА. Назначены НПВП на постоянной основе, начата терапия метотрексатом внутрь с постепенным повышением дозы от 5 до 20 мг/нед. В результате лечения в течение нескольких месяцев боли в суставах и лабораторные показатели воспаления уменьшились, однако дактилит и тендинит сохранялись, а артралгии периодически усиливались. Предпринимались попытки добавления к метотрексату сульфасалазина и лефлуномида без существенного эффекта. Проводились неоднократные внутри- и околосуставные инъекции глюкокортикостероидов, принимала преднизолон в низких дозах (до 10 мг/сут с быстрым снижением), однако активность болезни сохранялась. При рентгенографии в динамике констатировано прогрессирование поражений суставов. Учитывая сохранение мягкотканных поражений, а также суставного и кожного синдрома (дактилит трех пальцев, энтезит двух ахилловых сухожилий, число болезненных суставов − 12, число припухших суставов − 12, DAS28 − 4,8, BSA − 75%, PASI − 45), прогрессирующее течение болезни, принято решение о назначении ГИБП. При стандартном обследовании выявлена положительная реакция Манту (квантифероновый тест также положительный), хотя рентгенологические изменения и признаки внелегочного туберкулеза отсутствовали. По поводу латентной туберкулезной инфекции проведен курс лечения изониазидом. На фоне профилактической терапии 1 год назад начато лечение устекинумабом в дозе 45 мг по стандартной схеме (5 введений в течение первого года, далее 1 введение каждые 3 месяца) в сочетании с метотрексатом 20 мг/нед. В результате комбинированной терапии отмечено быстрое улучшение состояния: через 3 месяца DAS28 снизился до 3,0, через 6 месяцев − до 2,3; BSA − до 11% и 6%, PASI − до 10 и 5, соответственно; в течение полугода достигнуто разрешение дактилита и энтезита. Спустя 6 месяцев доза метотрексата была снижена до 10 мг/нед. Пациентка регулярно наблюдается совместно с фтизиатрами − признаков реактивации туберкулезной инфекции не отмечено. В течение последнего года отмечается стойкая ремиссия псориатической болезни.

**П.И. Новиков.** Таким образом, представленное наблюдение демонстрирует широкий спектр проявлений псориатической болезни, который включает в себя не только поражение кожи и суставов, но и мягкотканые поражения − в первую очередь дактилит и энтезит. Следует отметить, что традиционные базисные противовоспалительные препараты малоэффективны в отношение таких проявлений, а вовлечение сухожилий и энтезисов может определять тяжесть болезни и приводить к существенному снижению качества жизни. Устекинумаб − это полностью человеческие моноклональные антитела класса IgG1κ, блокирующие ИЛ-12 и ИЛ-23 и предотвращающие их связывание с рецептором ИЛ-12R-β1 на поверхности иммунных клеток. ИЛ-12 и ИЛ-23 секретируются активированными антигенпрезентирующими клетками, в частности, макрофагами и дендритными клетками, и участвуют в различных иммунных реакциях, играющих ключевую роль в патогенезе псориаза [8]. Эффективность и безопасность устекинумаба были установлены в трех крупных клинических исследованиях III фазы, в которые были включены в целом 2899 взрослых пациентов со средне-тяжелым и тяжелым псориазом (PASI>12, PGA⩾3 или поражение ⩾10% площади поверхности кожи) длительностью по крайней мере 6 мес.

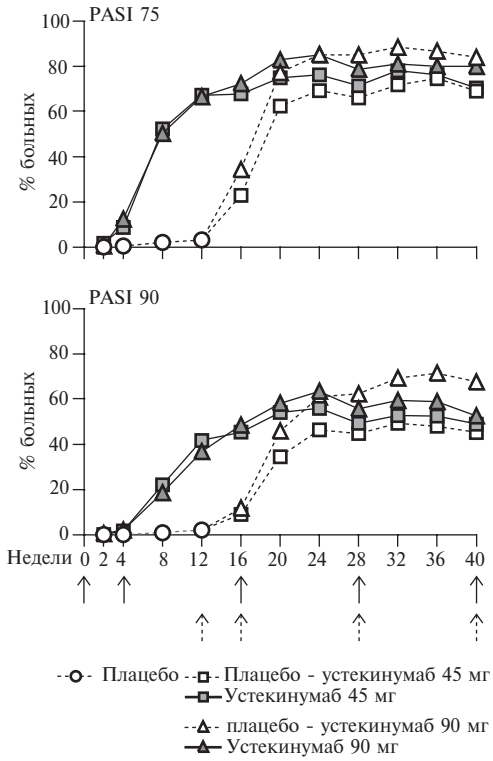



**Рис. 1. Частота ответа по критериям PASI 75 и PASI 90 у больных псориазом в исследовании PHOENIX I.** Стрелки - инъекции устекинума (сплошные - пациенты, рандомизированные в группы устекинумаба, прерывистые - пациенты, перешедшие на устекинумаб с плацебо через 12 недель).

В рандомизированном, плацебо-контролируемом 76-недельном исследовании PHOENIX I 766 больных псориазом были распределены на три группы и получали плацебо или устекинумаб в дозах 45 или 90 мг подкожно (0, 4 и затем каждые 12 недель) [9]. Через 12 недель улучшение по критериям PASI 75 (первичная конечная точка) было достигнуто у 67,1% и 66,4% больных, получавших устекинумаб в дозах 45 и 90 мг, соответственно, и только 3,1% пациентов группы плацебо ($p<0,0001$). Частота практически полной ремиссии псориаза (PASI 90) в группах устекинумаба также была значительно выше (41,6% и 36,7%), чем в группе плацебо (2,0%). Действие препарата проявлялось в течение первых 2 недель и достигало максимума через 24 недели. К этому сроку частота ответа по критериям PASI 75 при лечении устекинумабом в дозах 45 и 90 мг достигла 76,1% и 85,0%, соответственно, причем примерно у

половины пациентов отмечалось практически полное разрешение поражения кожи (рис. 1). Через 40 недель пациентов, ответивших на лечение, повторно рандомизировали и продолжали терапию устекинумабом или переводили на плацебо. У большинства пациентов поддерживающая терапия обеспечивала сохранение достигнутого ответа через 76 недель, в то время как после отмены устекинумаба, наоборот, обычно наблюдалось ухудшение поражения кожи, начинавшееся через 16 недель после введения последней дозы препарата. Возобновление терапии устекинумабом в 85,6% случаев позволило вновь достичь ответа по критериям PASI 75 через 12 недель. После завершения исследования наблюдение пациентов было продолжено в течение 5 лет [10]. В конце указанного срока частота ответа по критериям PASI 75 у больных, получавших устекинумаб в дозах 45 и 90 мг, составила 63,4% и 72,0%, соответственно, частота ответа по критериям PASI 90 – 39,7% и 49,0%, а частота ответа по критериям PASI 100, т.е. полного разрешения поражения кожи, – 21,6% и 26,4%. Таким образом, длительная терапия устекинумабом не сопровождалась снижением эффективности препарата. У 80% больных псориазом наблюдается поражение ногтей, которое обычно с трудом поддается лечению. В исследовании PHOENIX I псориаз ногтей имелся у 545 пациентов. Через 24 недели индекс тяжести псориаза ногтей (NAPSI) в группах устекинумаба 45 и 90 мг уменьшился на 46,5% и 48,7%, соответственно.

В плацебо-контролируемое исследование PHOENIX II были включены 1230 больных псориазом, которые получали плацебо или устекинумаб в дозах 45 или 90 мг подкожно (0, 4 и затем каждые 12 недели) [11]. В этом исследовании устекинумаб в обеих дозах по частоте ответа на лечение (PASI 75) также достоверно превосходил плацебо (66,7% и 75,7% против 3,7%; $p<0,0001$), причем достигнутый эффект сохранялся до конца исследования (52 недели). Протокол исследования PHOENIX II предполагал также изучение возможности повышения эффективности лечения путем увеличения кратности инъекций устеникамаба. У пациентов с частичным ответом на лечение (PASI 50-74) сокращение интервалов между инъекциями препарата в дозе 90 мг с 12 до 8 недель привело к достоверному увеличению частоты ответа по критериям PASI 75 с 33,3% до 68,8% ($p=0,004$), в то время как интенсификация терапии устекинумабом в дозе 45 мг не сопровождалась улучшением результатов лечения. Таким образом, это исследование показало, что у относительно небольшой части пациентов, у которых не удается достичь ответа на лечение устекинумабом в начальной дозе, целесообразно применение препарата в дозе 90 мг каждые 8 недель. Гибкая схема дозирования устекинумаба в исследовании PHOENIX II привела к улучшению отдаленных результатов исследования по сравнению с таковыми в исследовании PHOENIX I. Например, через 244 недели, т.е. через 5 лет, ответ по критериям PASI 75 сохранялся у 79,1% и 80,8% пациентов, рандомизированных в группы устекинумаба 45 и 90 мг, соответственно, практически полное разрешение поражения кожи (PASI 90) было отмечено у 50,5% и 55,5% пациентов, а частота полного клиренса псориаза кожи достигла 28,1% и 31,3%, соответственно [12].

В рандомизированном исследовании ACCEPT у 903 больных псориазом устекинумаб в дозах 45 и 90 мг подкожно сравнивали с ингибитором ФНО-α этанерцептом [13]. Через 12 недель устекинумаб в обеих дозах по эффективности (PASI 75) достоверно превосходил этанерцепт (67,5% и 73,8% против 56,8%; $p=0,01$ и $p<0,001$) и оказывал более быстрое действие. Сходные результаты были получены при анализе частоты ответа по критериям PASI 90 (36,4% и 44,7% против 23,1%; $p<0,001$). У пациентов, ответивших на лечение, через 12 недель инъекции ГИБП прекращали. Медиана времени до развития рецидива псориаза в группах устекинумаба (14,4-18,1 недели) достоверно превышала таковую в группе этанерцепта (7,3 недели). Более высокую эффективность устекинумаба подтверждал также тот факт, что примерно у половины пациентов, не ответивших на лечение этанерцептом, переход на инъекции ингибитора ИЛ-12/ИЛ-23 позволил достичь ответа по критериям PASI 75, а примерно у четверти пациентов – практически полной ремиссии псориаза (PASI 90).

**А.С. Зыкова.** Одним из доводов в пользу назначения устекинумаба, а не ингибитора ФНО-α в представленном наблюдении послужило наличие латентной туберкулезной инфекции. Хорошо известно, что лечение ингибиторами ФНО-α, особенно инфликсимабом, осложняется туберкулезом чаще, чем применение других ГИБП. T. Tsai и соавт. специально изучали безопасность устекинумаба у больных псориазом и латентной туберкулезной инфекцией [14]. Авторы проанализировали результаты лечения 3177 пациентов с псориазом в 5 клинических исследованиях III фазы. Исходно у 167 (5,2%) из них был диагностирован латентный туберкулез и проводилась терапия изониазидом. Ни у одного пациента при лечении устекинумабом не было отмечено реактивации туберкулезной инфекции. По данным наблюдательного когортного исследования, проводившегося в обычной клинической практике, французские врачи также отдают предпочтение устекинумабу у пациентов с псориазом, сочетающимся с латентной туберкулезной инфекцией [15]. Интересные данные были недавно получены в регистре PSOLAR, одной из целью которого было изучить длительность продолжения лечения ГИБП у 4000 пациентов с псориазом [16]. Основной причиной прекращения терапии была утрата ответа на нее. По данным многофакторного анализа, пациенты прекращали прием инфликсимаба, адалимумаба или этанерцепта значительно быстрее, чем устекинумаба. Сходные результаты были получены при анализе результатов применения этих ГИБП в качестве препаратов второй и третьей линии. Полученные данные свидетельствуют о том, что лечение устекинумабом у пациентов с псориазом ассоциируется с более стойким ответом на лечение, чем терапия ингибиторами ФНО-α.

**С.В. Моисеев.** Таким образом, результаты рандомизированных клинических исследований III фазы показали, что устекинумаб является важным дополнением к арсеналу современных антипсориатических средств. У пациентов с бляшечным псориазом средне-тяжелого и тяжелого течения препарат оказывает быстрое действие, по эффективности превосходит ингибитор ФНО-α этанерцепт и в большинстве случаев позволяет достичь ответа на лечение (PASI 75), а примерно у половины больных − практически полного разрешения поражения кожи. Более того, устекинумаб вызывает значительное улучшение псориаза ногтей, который с трудом поддается терапии. Лечение устекинумабом рекомендуется начинать с дозы 45 мг (у пациентов с массой тела более 100 кг − 90 мг). При недостаточной эффективности препарата дозу увеличивают до 90 мг каждые 12 недель. При необходимости можно сократить интервал между инъекциями препарата с 12 до 8 недель.

**П.И. Новиков.** Как указано выше, ПсА развивается примерно у каждого третьего пациента с псориазом. Он характеризуется тяжелым течением и часто приводит к развитию деформации суставов [17,18]. Например, в одном исследовании эрозии костей в течение первых 2 лет были выявлены у 47% пациентов, хотя более половины из них получали стандартные базисные противовоспалительные препараты [19]. Выделяют несколько вариантов течения ПсА. Чаще всего встречается асимметричный моно- и олигоартрит (до 70% больных) или реже асимметричный полиартрит (поражение 5 и более суставов). Обычно вовлекаются коленные, лучезапястные, голеностопные, локтевые, а также межфаланговые суставы кистей и стоп [2]. Возможно развитие и симметричного полиартрита, напоминающего ревматоидный артрит. Классическим вариантом ПсА является изолированное поражение дистальных межфаланговых суставов кистей и/или стоп. Изолированная дистальная форма наблюдается только у 5% больных ПсА, однако поражение дистальных межфаланговых суставов может отмечаться при других вариантах заболеваниях. К редким вариантам ПсА (не более 5% больных) относят также мутилирующий артрит (распространенная резорбция суставных поверхностей с укорочением пальцев кистей и/или стоп) и изолированный спондилит. Последний может сочетаться с воспалением периферических суставов. Частота поражения позвоночника у больных ПсА достигает 25-70% [2]. Типичные клинические проявления ПсА, имеющие важное диагностическое значение, включают в себя также дактилит (40-50% больных) и энтезит (30-50%) [1]. Дактилит − это острое или хроническое воспаление пальца, проявляющееся болью, припухлостью и покраснением кожи (“сосискообразные пальцы”) и часто сочетающееся с тяжелым эрозивным полиартритом [20]. Энтезит сопровождается болью и припухлостью в местах прикрепления сухожилий к костям (энтезисы), в частности в области прикрепления ахиллова сухожилия и подошвенного апоневроза к пяточной кости, латерального надмыщелка плечевой кости, медиального мыщелка бедренной кости, верхнего края надколенника и др. Примером ПсА может служить следующее наблюдение.

**М.В. Соколова.** Больной В., 54 лет, водитель. В течение длительного времени (более 10 лет) страдает тяжелым ПсА с распространенным поражением суставов, в том числе кистей и стоп, умеренно распространенным кожным процессом. Признаков энтезита и поражения аксиального скелета не отмечалось. Получал терапию метотрексатом (до 25 мг/нед), лефлуномидом, сульфасалазином, в том числе в составе комбинированной терапии (метотрексат + сульфасалазин), НПВП в терапевтических дозах и глюкокортикостероиды с кратковременным и неполным эффектом. Три года назад в связи с сохранением высокой активности болезни, рентгенологическим прогрессированием и появлением признаков спондилита назначен инфликсимаб в дозе 3-4 мг/кг по схеме 0-2-6 и далее каждые 8 недель в комбинации с метотрексатом 25-20 мг/нед. В результате лечения в течение 3-4 месяцев достигнуто снижение активности болезни и постепенно отменены НПВП. Однако через 18 мес отмечено повышение активности ПсА. Попытки возобновления приема НПВП и глюкокортикостероидов в низкой дозе, повышение дозы инфликсимаба до 5 и 7 мг/кг и учащение инфузий (1 введение каждые 6 недель) не позволили добиться снижения активности артрита. В связи с неэффективностью инфликсимаба и рецидивом ПсА (DAS28 − 4,7; BSA − 15%; PASI − 12,5) был назначен устекинумаб в дозе 90 мг по стандартной схеме в комбинации с метотрексатом. Уже через 2 месяца приема устекинумаба констатировано снижение активности псориатического артрита (DAS28 − 2,4) и полное разрешение кожного псориаза. К настоящему времени продолжает терапию в течение более года без нежелательных эффектов и с хорошим клиническим результатом.

**Е.А. Макаров.** В представленном наблюдении обращает на себя внимание отсутствие корреляции между выраженностью псориаза и тяжестью ПсА, что характерно для псориатической болезни. Ограниченное поражение кожи, например, волосистой части головы, межягодичных складок может быть даже пропущено при недостаточно тщательном осмотре пациента. Кроме того, у 15-20% пациентов ПсА предшествует развитию псориаза кожи. С другой стороны, примерно у 15% пациентов с псориазом, которых наблюдают дерматологи, имеется недиагностированный ПсА [21]. Заподозрить диагноз ПсА позволяют наличие псориаза не только у самого пациента (в том числе в анамнезе), но и у его родственников, асимметричность поражения суставов, поражение дистальных межфаланговых суставов кистей и стоп и позвоночника/крестцово-подвздошных сочленений, дактилит, энтезит, отсутствие ревматоидного фактора (табл. 1). Повышение сывороточной концентрации С-реактивного белка и/или СОЭ наблюдается только у 40% пациентов с ПсА [1]. Валидированные критерии диагностики ПсА отсутствуют, однако в 2006 году были предложены классификационные критерии этого заболевания (CASPAR; табл.

**ТАБЛИЦА 1. Отличительные признаки различных видов артрита**

| Показатели | ПсА | Ревматоидный артрит | Подагра | Остеоартрит |
|---|---|---|---|---|
| Распределение поражения суставов | Асимметричное | Симметричное | Асимметричное | Асимметричное |
| Число пораженных суставов | Олигоартрит | Полиартрит | Моно/олигоартрит | Моно/олигоартрит |
| Локализация поражения суставов кистей и стоп | Дистальные | Проксимальные | Дистальные | Дистальные |
| Поражение суставов пальцев | Все суставы пальца | Одни и те же суставы разных пальцев | Обычно моноартрит | Одни и те же суставы разных пальцев |
| Цианотично-багровое окрашивание кожи | Да | Нет | Да | Нет |
| Поражение позвоночника | Часто | Нечасто | Отсутствует | Невоспалительное |
| Сакроилиит | Часто | Отсутствует | Отсутствует | Отсутствует |

2) [22]. Наличие по крайней мере 3 баллов по перечисленным пяти критериям у пациента с воспалительным заболеванием опорнодвигательного аппарата (артрит, спондилит или энтезит) позволяет диагностировать ПсА со специфичностью 98,7% и чувствительностью 91,4%.

**Н.М. Буланов.** Изолированный спондилит при псориазе встречается редко, однако поражение позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений может сочетаться с другими вариантами ПсА. Соответственно, при обследовании пациентов с псориазом и/или ПсА необходимо обращать внимание на наличие хронической воспалительной боли в спине (>3 мес), критериями которой являются следующие (по крайней мере 4 из 5) [2]:

- появление в возрасте до 40 лет;
- постепенное начало;
- улучшение после физических упражнений;
- отсутствие улучшения после отдыха;
- ночная боль (с улучшением после пробуждения).

Диагноз спондилита у пациентов с воспалительной болью в спине может быть установлен при наличии ограничения подвижности в шейном, грудном или поясничном отделе позвоночника в сагиттальной и фронтальной плоскостях и/или признаков двустороннего сакроилиита II стадии или одностороннего сакроилиита III–IV стадии на обзорной рентгенограмме таза, синдесмофитов или паравертебральных оссификатов на рентгенограмме позвоночника в боковой или прямой проекции или активного сакроилиита при магнитно-резонансной томографии.

**С.В. Моисеев.** Подходы к лечению ПсА были недавно изложены в рекомендациях Европейской антиревматической лиги (EULAR) и Группы по изучению и оценке псориаза и ПсА (GRAPPA) [23,24]. В рекомендациях EULAR указано, что целью лечения ПсА является достижение ремиссии или минимальной активности заболевания (*Treat to Target*), которое позволяет замедлить или предупредить прогрессирование рентгенологических признаков артрита. Для оценки активности ПсА и ответа на лечение обычно используют критерии PsARC (число болезненных и припухших суставов, общая оценка активности ПсА врачом и больным), а также счет DAS или DAS28. По критериям PsARC об улучшении свидетельствуют уменьшение общей оценки активности ПсА пациентом или врачом на 1 пункт и более и уменьшение числа болезненных или припухших суставов по крайней мере на 30%. Критериями ремиссии считают отсутствие клинических и лабораторных признаков активности заболевания, а также энтезита и дактилита [23]. У пациентов с периферическим артритом, особенно при наличии поражения нескольких суставов, структурных изменений, лабораторных признаков активности (высокие СОЭ и уровень С-реактивного белка) и/или внесуставных проявлений, лечение целесообразно начинать с метотрексата (эффективная доза составляет 15-25 мг/нед). Альтернативой метотрексату при плохой переносимости препарата могут служить лефлуномид или сульфасалазин. При наличии моноартрита или олигоартрита, а также дактилита и энтезита возможно локальное введение глюкокортикостероидов, однако системного применения препаратов этой группы следует по возможности избегать. ГИБП обычно назначают при неэффективности по крайней мере одного стандартного БПВП. Более раннее применение ГИБП возможно при наличии противопоказаний к лечению БПВП, а также неблагоприятных прогностических факторов, таких как полиартрит (число болезненных или припухших суставов 5 и более), эрозивные изменения суставов при рентгенографии, функциональные нарушения, активный энтезит и/или дактилит, не отвечающие на лечение НПВП или локальные инъекции глюкокортикостероидов, преимущественное поражение позвоночника, которое не удается контролировать НПВП. Среди ГИБП у пациентов с периферическим артритом экспер-

**ТАБЛИЦА 2. Классификационные критерии ПсА (CASPAR)**

| Признаки | Баллы |
|---|---|
| 1. Псориаз: | |
| псориаз в момент осмотра | 2 |
| псориаз в анамнезе | 1 |
| семейный анамнез псориаза | 1 |
| 2. Псориатическая дистрофия ногтей: точечные вдавления, онихолизис, гиперкератоз | 1 |
| 3. Отрицательный результат теста на РФ (кроме латекс-теста) | 1 |
| 4. Дактилит: | |
| припухлость всего пальца при осмотре | 1 |
| дактилит в анамнезе (зафиксированный ревматологом) | 1 |
| 5. Рентгенологические признаки внесуставной костной пролиферации по типу краевых разрастаний (кроме остеофитов) на рентгенограммах кистей и стоп | 1 |

**ТАБЛИЦА 3. Частота ответа (%) по критериям АКР на лечение устекинабом у больных активным ПсА в рандомизированных контролируемых исследованиях III фазы**

| | PSUMMIT-1 | | | PSUMMIT-2 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | АКР20 | АКР50 | АКР70 | АКР20 | АКР50 | АКР70 | АКР20* |
| Плацебо | 23 | 9 | 2 | 23 | 7 | 3 | 15 |
| Устекинумаб | | | | | | | |
| 45 мг | 42 | 25 | 12 | 44 | 18 | 7 | 37 |
| 90 мг | 50 | 28 | 14 | 44 | 23 | 9 | 35 |

Примечание: *у пациентов, не ответивших на ингибиторы ФНО-α

ты EULAR препаратами первой линии считают ингибиторы ФНО-α, а устекинумаб и секукинумаб рассматривают как препараты второй линии, которые следует назначать при неэффективности по крайней мере одного ингибитора ФНО-α. В то же время в рекомендациях GRAPPA указано, что пациентам с периферическим артритом, не ответившим на лечение стандартными БПВП, могут быть назначены не только ингибиторы ФНО-α, но и устекинумаб и секукинумаб. Если лечение ГИБП по тем или иным причинам невозможно, применяют апремиласт, ингибирующий фосфодиэстеразу 4-го типа.

**П.И. Новиков.** Представленное наблюдение иллюстрирует эффективность устекинумаба, лечение которым позволило достичь ремиссии не только ПсА, но и псориаза кожи. Отдельно следует обратить внимание на быстроту развития клинического эффекта как в отношение кожного синдрома, так и суставных проявлений. Утрата ответа на инфликсимаб, возможно, объяснялась образованием нейтрализующих антител к этому препарату, который обладает достаточно высокой иммуногенностью. Эффективность и безопасность устекинумаба в лечении ПсА изучались в двух рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях 3 фазы – PSUMMIT-1 и PSUMMIT-2 [25,26]. В исследование PSUMMIT-1 были включены 615 больных активным ПсА, не получавших ранее ингибиторы ФНО-α, которым проводили лечение плацебо или устекинумабом в дозах 45 или 90 мг подкожно (0, 4 и затем каждые 12 недель). Если через 12 недель не удавалось достичь адекватного ответа (уменьшение счета болезненных и припухших суставов менее чем на 5%), то пациентов группы плацебо переводили на устекинумаб 45 мг, а у больных, получавших устекинумаб 45 мг, дозу препарата увеличивали до 90 мг. Первичной конечной точкой служила частота ответа по критериям Американской коллегии ревматологов (АКР 20) через 24 недели. По эффективности устекинумаб в обеих дозах достоверно превосходил плацебо. При этом сопутствующая терапия метотрексатом не оказывала существенного влияния на результаты лечения (частота ответа по критериям АКР у пациентов, получавших устекинумаб в сочетании с метотрексатом или без метотрексата, составила 44,5% и 47,5%, соответственно). Устекинумаб вызывал значительное улучшение псориаза кожи, дактилита и энтезита, а также спондилита (счета BASDAI). При продолжении лечения до 100 недель, т.е. в течение около 2 лет, было отмечено нарастание эффекта препарата в отношении дактилита и энтезита. Например, через 2 года медиана снижения счета дактилита и счета энтезита у пациентов, первоначально рандомизированных в группы устекинумаба, составила 100%. Одновременно наблюдалось дальнейшее уменьшение доли пациентов, у которых сохранялись остаточные признаки дактилита или энтезита.

В рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование PSUMMIT-2, имевшее сходный дизайн, были включены около 300 больных активным ПсА. В отличие от PSUMMIT-1, более чем у половины пациентов, принявших участие в этом исследовании, ранее применялись ингибиторы ФНО-α, причем большинство больных имели опыт лечения несколькими препаратами этой группы, а 70% из них прекратили терапию из-за недостаточной эффективности. Хотя выборка исследования была относительной небольшой и состояла из достаточно “сложных” больных, первичная конечная точка была достигнута – через 24 недели по частоте ответа по критериям АКР 20 устекинумаб в обеих дозах достоверно превосходил плацебо. Как и ожидалось, у пациентов, ранее получавших ингибиторы ФНО-α, эффективность устекинумаба была несколько ниже, однако и в этой выборке у значительной части больных удалось добиться адекватного ответа на лечение (табл. 3). Как и в исследовании PSUMMIT-1, устекинумаб вызывал улучшение поражения кожи, энтезита, а также счета BASDAI у пациентов со спондилитом. Результаты мета-анализа исследований PSUMMIT-1 и PSUMMIT-2 показали также, что лечение устекинумабом в течение 24 недель задерживает прогрессирование структурных изменений суставов у больных ПсА [27].

Переносимость устекинумаба в клинических исследованиях у больных псориазом и ПсА была хорошей, а общая частота нежелательных явлений не отличалась от таковой в группах плацебо. У пациентов с ПсА основными нежелательными явлениями были назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей и головная боль. Частота образования антител к устекинумабу в течение 52-76 недель в исследованиях у больных псориазом составила всего 5,1-5,4%.

**С.В. Моисеев.** Изучение механизмов развития псориаза открыло новые перспективы в лечении этого заболевания и послужило основанием для применения ГИБП, которые оказывают действие на все проявления псориатической болезни, в том числе поражение кожи, суставов, позвоночника, энтезит и дактилит. Перво-

начально с этой целью использовали ингибиторы ФНО-α, однако в последние годы были созданы новые препараты, в частности устекинумаб (Стелара) – моноклональное антитело, блокирующее эффекты ИЛ-12 и ИЛ-23, которые играют важную роль в патогенезе псориаза и ПсА. Эффективность и безопасность этого препарата установлены в крупных рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях, результаты которых позволяют рассматривать устекинумаб как альтернативу ингибиторам ФНО-α у пациентов с псориазом и ПсА, не ответивших на стандартные средства. Устекинумаб предназначен для подкожного введения и характеризуется удобной схемой применения (первые две инъекции выполняют с интервалом в 4 недели, после чего препарат вводят каждые 12 недель). Данные клинических исследований устекинумаба подтверждены результатами наблюдательных исследований, показывающих быстрый клинический эффект препарата и устойчивый результат терапии у пациентов с псориазом и ПсА. В клинических исследованиях иммуногенность устекинумаба была низкой (формирование антител к препарату было отмечено всего в 5% случаев), что может способствовать сохранению достигнутого ответа в отдаленном периоде.


1. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. N Engl J Med 2009;361(12):496-509.
2. Коротаева Т.В. Псориатический артрит: классификация, клиническая картина, диагностика, лечение. Научно-практическая ревматология. 2014;52 (6):650–9.
3. Национальное руководство по ревматологии. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010, 320 с.
4. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. N Engl J Med 2017; 376(10):957-70.
5. Круглова Л.С., Моисеев С.В. Блокатор ИЛ-17 – новые горизонты эффективности и безопасности в лечении псориаза. Клин фармакол тер 2017; 26(2):5-12.
6. Parisi R, Rutter MK, Lunt M, et al. Psoriasis and the risk of major cardiovascular events: cohort study using the clinical practice research datalink. J Invest Dermatol 2015;135:2189–97.
7. Shiba M, Kato T, Funasako M, et al. Association between psoriasis vulgaris and coronary heart disease in a hospital-based population in Japan. PLoS One 2016;11:e0149316.
8. Коротаева Т.В., Логинова Е.Ю. Иммунопатогенетические механизмы действия устекинумаба – нового лекарственного средства для лечения псориатического артрита и псориаза. Современная ревматология 2015;9(2): 51–6.
9. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). Lancet 2008;371:1665–74.
10. Kimball AB, Papp KA, Wasfi Y, et al. Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated for up to 5 years in the PHOENIX 1 study. J Eur Acad Dermatol Venereol 2013;27:1535–45.
11. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). Lancet 2008;371:1675–84.
12. Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, et al. Long-term efficacy and safety of ustekinumab, with and without dosing adjustment, in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 2 study through 5 years of follow-up. Br J Dermatol 2015;172(5):1371-83.
13. Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P, et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. N Engl J Med 2010;362:118–28.
14. Tsai TF, Ho V, Song M, et al. The safety of ustekinumab treatment in patients with moderate-to-severe psoriasis and latent tuberculosis infection. Br J Dermatol 2012;167(5):1145-52.
15. Sbidian E, Giboin C, Bachelez H, et al. Factors associated with the choice of the first biologic in psoriasis: real-life analysis from the Psobioteq cohort. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017 Jun 13. doi: 10.1111/jdv.14406. [Epub ahead of print].
16. Menter A, Papp KA, Gooderham M, et al. Drug survival of biologic therapy in a large, disease-based registry of patients with psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). J Eur Acad Dermatol Venereol 2016;30(7):1148-58.
17. Gladman DD, Stafford-Brady F, Chang CH, et al. Longitudinal study of clinical and radiological progression in psoriatic arthritis. J Rheumatol 1990;17:809-12.
18. McHugh NJ, Balachrishnan C, Jones SM. Progression of peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a 5-yr prospective study. Rheumatology (Oxford) 2003;42: 778-83.
19. Kane D, Stafford L, Bresnihan B, FitzGerald O. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis:an early synovitis clinic experience. Rheumatology (Oxford) 2003;42:1460-8.
20. Brockbank JE, Stein M, Schentag CT, Gladman DD. Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity? Ann Rheum Dis 2005;64:188-90.
21. Eder L, Haddad A, Rosen CF, et al. The incidence and risk factors for psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a prospective cohort study. Arthritis Rheumatol 2016;68:915-23.
22. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. Arthritis Rheum 2006;54:2665-73.
23. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. Ann Rheum Dis 2016;75:499–510.
24. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis: treatment recommendations for psoriatic arthritis 2015. Arthritis Rheumatol 2016;68:1060–71.
25. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. Lancet. 2013;382:780–9.
26. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological antitumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. Ann Rheum Dis. 2014;73:990–9.
27. Kavanaugh A, Ritchlin C, Rahman P, et al. Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 trials. Ann Rheum Dis 2014;73:1000–6.


## Ustekinumab in the treatment for psoriasis and psoriatic arthritis

**S.V. Moiseev, P.I. Novikov, N.M. Bulanov, E.A. Makarov, E.M. Schegoleva, A.S. Zykova, M.V. Sokolova**

The authors review the current diagnosis and treatment of psoriasis and psoriatic arthritis and present the clinical cases illustrating the efficacy of ustekinumab (human monoclonal antibody that blocks interleukins 12 and 23 and their interaction with IL-12R-β1 at the surface of immune cells).

**Key words.** *Psoriasis, psoriatic arthritis, diagnosis, treatment, ustekinumab.*

**Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (5), 80-86.**

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

# Перспективы использования препарата Ацеллбия® для импортозамещения препарата Мабтера® в рамках монотерапии CD-положительных В-клеточных неходжкинских лимфом

**М.О. Лабеко, Ю.А. Белькова, С.Н. Козлов**

ФГБОУ ВО "Смоленский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения РФ, г. Смоленск

**Цель.** Изучить возможность импортозамещения препарата ритуксимаба Мабтера® (Ф.Хоффманн-Ля Рош, Швейцария) в монотерапии пациентов с CD-положительными В-клеточными неходжкинскими лимфомами (НХЛ) препаратом Ацеллбия® (БИОКАД, РФ).

**Материал и методы.** Выполнен поиск и систематический анализ проспективных сравнительных рандомизированных клинических исследований эффективности и безопасности препаратов ритуксимаба в терапии пациентов с В-клеточной НХЛ. Проведена клинико-экономическая оценка использования препаратов Мабтера® и Ацеллбия® в условиях российской системы здравоохранения методом анализа минимизации затрат.

**Результаты.** Экономия при замещении препарата Мабтера® препаратом Ацеллбия® при монотерапии одного пациента с CD-20-положительной фолликулярной НХЛ достигала 34 913 – 46 824 руб. для однократного применения и 139 654 – 187 294 руб. на курс лечения при сопоставимой эффективности и безопасности терапии.

**Заключение.** Использование препарата Ацеллбия® для импортозамещения препарата Мабтера® в терапии пациентов с CD-положительными В-клеточными фолликулярными НХЛ клинически и экономически целесообразно.

**Ключевые слова.** *Ритуксимаб, неходжскинская лимфома, импортозамещение.*

**Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (5), 88-91.**

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) представляют собой неоднородную группу злокачественных опухолей лимфоидной ткани, которые при отсутствии эффективной терапии быстро прогрессируют и приводят к смерти. На долю НХЛ приходится 2,8% от всех злокачественных новообразований, при этом заболеваемость данной патологией ежегодно увеличивается, а летальный исход наступает у 170 000 больных [1,2].

Основой лечения НХЛ остаются лучевая и химиотерапия. Успехи в области молекулярной биологии и генной инженерии позволили применить в терапии В-клеточных лимфом моноклональные антитела к CD-антигену. CD20-поверхностный антиген является ранним маркером дифференцировки В-клеточной линии, однако он отсутствует на зрелых В-лимфоцитах, ранних популяциях В-клеток и стволовых клетках, что делает его подходящей мишенью для терапии НХЛ [3]. Одним из первых препаратов группы моноклональных антител, предназначенных для лечения НХЛ, стал ритуксимаб (Мабтера®, Ф.Хоффманн-Ля Рош), использующийся по указанному показанию с 1997 г. в США и с 1999 г. в России [4].

Использование генно-инженерных биологических препаратов значительно повышает эффективность иммунотерапии, увеличивает выживаемость пациентов и способствует замедлению прогрессирования заболевания [5], но высокая стоимость лекарственных средств ограничивает их доступность для пациентов. Так, в России в 2009 г. на государственные закупки дорогостоящих противоопухолевых препаратов, в том числе для лечения опухолевых заболеваний крови и лимфатической системы, было потрачено более 19 млрд руб. При этом в 2010 г. стоимость закупок препарата Мабтера® по программе "Семь нозологий" в оптовых ценах составила 124,6 млн долларов США [6].

В 2014 г. в нашей стране был зарегистрирован первый российский биоаналог ритуксимаба под торговым наименованием Ацеллбия® (БИОКАД) [7]. Эффективность и безопасность отечественного препарата в терапии В-клеточных НХЛ подтверждены в клиническом исследовании [8], однако экономические аспекты внед-

Адрес: Смоленск, 214019 ул. Крупской, 28

рения Ацеллбия® в практику не изучались.

Целью исследования было изучение возможности импортозамещения зарубежного препарата Мабтера® в рамках монотерапии пациентов с диагнозом В-клеточной НХЛ препаратом Ацеллбия®.

## Материал и методы

Для получения данных о клинической эффективности и безопасности препарата Ацеллбия® в сравнении с препаратом Мабтера® в терапии пациентов с НХЛ выполнен поиск проспективных рандомизированных клинических исследований в следующих источниках: Государственный реестр разрешенных клинических исследований РФ, база данных клинических исследований EudraCT Европейского медицинского агентства, база данных клинических исследований Национального института здоровья США, база данных Medline, база данных Cochrane Collaboration, тезисы "Российского онкологического конгресса", журнал "Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика", а также различные ресурсы сети Интернет. Поиск проводился с 01.01.2000 г. по 01.01.2016 г. по ключевым словам: неходжкинская лимфома, В-клеточная лимфома, ритуксимаб, Ацеллбия®, Мабтера®, моноклональные антитела, терапия, *non-Hodgkin' lymphoma, B-cell lymphoma, rituximab, Acellbia®, Mabthera®, monoclonal antibodies.*

Качество исследований оценивалось в баллах (0-5) в соответствии со шкалой Jadad [9] по следующим критериям: 1) наличие рандомизации; 2) описание схемы рандомизации и ее адекватность; 3) двойной слепой дизайн; 4) адекватность "ослепления" пациентов и исследователей; 5) описание досрочно выбывших из исследования, в том числе в связи с преждевременной отменой исследуемых режимов терапии. Результаты исследований, в которых прямо сравнивали эффективность препаратов Ацеллбия® и Мабтера®, а оценка по шкале Jadad составляла не менее 2 баллов, подвергались систематическому анализу.

Для сравнительной оценки экономической эффективности использования указанных препаратов в терапии пациентов с В-клеточными НХЛ в условиях российской системы здравоохранения был выполнен клинико-экономический анализ. В рамках анализа проводилась оценка только прямых затрат на монотерапию ритуксимабом эталонного пациента мужского и женского пола с учетом стандартной схемы дозирования [1], поскольку прочие затраты у пациентов считали идентичными.

Набор дозы препаратов сравнения осуществлялся из доступных в РФ единиц дозирования для одинаковой лекарственной формы (концентрат для приготовления раствора) с подбором минимально затратной комбинации. Стоимость оригинального препарата ритуксимаба и его биоаналога рассчитывали на основании цен, представленных в государственном реестре предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов [10] по состоянию на 01.02.2017. Расчеты выполняли в программе Microsoft Excel 2010.

## Результаты

Было выявлено одно клиническое исследование, отвечавшее заявленным критериям: BIORIX "Многоцентровое открытое сравнительное рандомизированное проспективное исследование эффективности и безопасности ритуксимаба (ЗАО "БИОКАД", Россия) и препарата Мабтера® (Ф.Хоффманн-Ля Рош, Лтд., Швейцария) при их использовании в рамках монотерапии у больных CD-20-положительной фолликулярной неходжкинской лимфомой" [7,8]. В этом исследовании сравнивали эффективность и безопасность монотерапии препаратами Ацеллбия® и Мабтера® у 92 взрослых пациентов с CD20-положительными индолентными НХЛ I–IV стадии по классификации Ann Arbor при наличии как минимум одного измеримого опухолевого очага. Не допускалось включение больных с агрессивными формами CD20-положительных НХЛ, вторичной трансформацией лимфомы, MALT-лимфомой, предшествующим лучевым, химиотерапевтическим или гормональным лечением лимфомы, предшествующей терапией интерфероном или любыми препаратами на основе моноклональных антител.

Пациенты, включенные в исследование, были распределены на две группы (1:1), сопоставимые по демографическим и клиническим параметрам (возраст, пол, стадия и распространенность процесса, прогностические факторы и т.д.). Больные в 1-й группе получали препарат Ацеллбия®, во 2-й – препарат Мабтера®. Дозы ритуксимаба (375 мг/м$^2$), путь введения (внутривенно медленно) и схема терапии (4 дозы на курс в день 1, 8, 15, 22) были идентичными.

Показатели эффективности препаратов сравнения представлены в табл. 1. Статистически достоверных различий ни по общей частоте ответа, ни по отдельным типам ответа на лечение (полный или частичный) выявлено не было. Анализ показателей безопасности терапии в рамках клинического исследования также продемонстрировал сопоставимую переносимость режимов сравнения. Нежелательные явления (НЯ) 3–4-й степени тяжести развились в общей сложности у 8 больных (по 4 случая в каждой группе). В ходе исследования были зарегистрированы 2 серьезных НЯ в группе препарата Мабтера®, но их связь с терапией была оценена исследователями как сомнительная. Достоверных случаев развития иммунного ответа в отношении обоих препаратов ритуксимаба не было.

Таким образом, на основании приведенных данных клинического исследования можно сделать заключение о сопоставимой эффективности и безопасности препаратов Ацеллбия® и Мабтера® у пациентов с CD-20-положительной фолликулярной НХЛ. В связи с этим экономическая эффективность их применения в терапии пациентов с В-клеточными НХЛ оценивалась путем анализа минимизации затрат. Рассчитывали пря-

**ТАБЛИЦА 1. Сравнительная эффективность монотерапии препаратами Ацеллбия® и Мабтера® у пациентов с CD-20-положительной фолликулярной НХЛ, % [8]**

| Критерии сравнения | Ацеллбия® (n=46) | Мабтера® (n=46) |
|---|---|---|
| Общая частота ответа | 40 | 37 |
| Частичная ремиссия | 26 | 34 |
| Полная ремиссия | 12 | 0 |
| Полная ремиссия неподтвержденная | 2 | 2 |
| Стабилизация | 51 | 49 |
| Прогрессирование | 9 | 15 |

**ТАБЛИЦА 2. Сравнительная оценка затрат на монотерапию пациентов с CD-20-положительной фолликулярной НХЛ препаратами Ацеллбия® и Мабтера®**

| Препарат | Единицы дозирования | Стоимость единицы дозирования, руб. | Стоимость терапии, руб. | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Мужчина (712,5 мг) | | | Женщина (600 мг) | | |
| | | | Разовая доза | | Курсовая доза | Разовая доза | | Курсовая доза |
| | | | вариант №1 | вариант №2 | | вариант №1 | вариант №2 | |
| Ацеллбия® | 10 мг/мл, 10 мл | 7 630,00 | 22 890,00 | 15 260,00 | - | 7 630,00 | - | - |
| | 10 мг/мл, 30 мл | 22 890,00 | - | 45 780,00 | - | - | 45 780,00 | - |
| | 10 мг/мл, 50 мл | 38 150,00 | 38 150,00 | - | - | 38 150,00 | - | - |
| Итого | | | 61 040,00 | 61 040,00 | 244 160,00 | 45 780,00 | 45 780,00 | 183 120,00 |
| Мабтера® | 10 мг/мл, 10 мл | 13 570,08 | 40 740,23 | - | - | 13 570,08 | - | - |
| | 10 мг/мл, 50 мл | 67 123,30 | 67 123,30 | - | - | 67 123,30 | - | - |
| Итого | | | 107 863,53 | - | 431 454,12 | 80 693,38 | - | 322 773,52 |
| **Разница** | | | **46 823,53** | - | **187 294,12** | **34 913,38** | - | **139 653,52** |

мые затраты на монотерапию ритуксимабом для эталонных пациентов обоего пола со среднестатистическими показателями площади поверхности тела: 1,9 м$^2$ для мужчины и 1,6 м$^2$ для женщины. Разовая доза, рассчитанная исходя из стандартного режима (375 мг/м$^2$) и схемы терапии (4 дозы на курс: 1-й, 8-й, 15-й, 22-й день) [1,8], составила для эталонного пациента мужского пола 712,5 мг, женского пола – 600 мг. Затраты на 1 дозу и на курс терапии эталонного пациента мужского и женского пола препаратами Ацеллбия® и Мабтера® в режиме монотерапии представлены в табл. 2.

Стоимость упаковки препарата Ацеллбия® при единице дозирования 10 мг/мл, 10 мл составляла 7630 руб. Поскольку стоимость упаковок с дозой концентрата для приготовления раствора 30 мл и 50 мл возрастала пропорционально количеству активного вещества (22 890 руб. и 38 150 руб. соответственно), независимо от подбора единиц дозирования, затраты на курс монотерапии были одинаковы и составили 244 160,00 руб. для эталонного пациента мужского пола и 183 120,00 руб. для пациента женского пола.

Препарат Мабтера® представлен на рынке в двух формах дозирования (объемом 10 мл и 50 мл), что ограничивает возможности подбора дозы без остатка для ряда пациентов. В рамках проводившегося нами анализа оптимальный набор дозы препарата Мабтера® осуществлялся путем единственной комбинации флаконов, а стоимость курса монотерапии составила 431 454,12 руб. для эталонного пациента мужского пола и 322 773,52 руб. для пациента женского пола (табл. 2).

Стоимость курса монотерапии препаратом Ацеллбия® эталонного пациента как мужского, так и женского пола оказалась на 43% ниже таковой препаратом Мабтера® (разница в стоимости 187 294,12 руб. и 139 653,52 руб., соответственно).

## Обсуждение

Результаты фармакоэкономического анализа показали, что затраты на стандартный курс терапии В-клеточной НХЛ препаратом Ацеллбия® значительно ниже таковых для препарата Мабтера® для потенциального среднестатистического пациента вне зависимости от пола, что при сопоставимых показателях эффективности и безопасности позволяет считать применение препарата Ацеллбия® более выгодным с клинико-экономической точки зрения.

На современном этапе развития фармацевтического рынка России проблема импортозамещения является особенно актуальной и социально значимой и требует оперативного решения. В связи с этим в последние годы государством предпринят ряд попыток повышения конкурентоспособности российских фармацевтических компаний путем создания и выпуска качественных, высокоэффективных и безопасных лекарственных препаратов отечественного производства. Отмечается положительная динамика в решении проблемы импортозависимости, сопровождающаяся экономией средств государственного бюджета за счет сдвига структуры закупок с дорогих оригинальных препаратов на более доступные отечественные аналоги, сопоставимые по эффективности и безопасности [11].

В 2011 году стартовала программа “Фарма-2020”, главной целью которой заявлен уход от импортозависимости за счет увеличения доли инновационных фармацевтических производств в России [12]. За последние четыре года отечественные фармацевтические компании научились производить высокотехнологичные препараты, в том числе моноклональные антитела, цитокины и факторы роста, рекомбинантные вакцины и т.д. В сентябре 2013 года был запущен первый производственный корпус биофармацевтической компании ЗАО “Биокад” по выпуску в промышленном масштабе лекарственных средств на основе моноклональных антитела на площадке “Нойдорф” ОЭЗ “Санкт-Петербург”. Таким образом, в результате реализации проекта на территории Российской Федерации организовано производство полного цикла лекарственных средств на основе моноклональных антител и осуществляется синтез субстанций для трех лекарственных препаратов (бевацизумаб, ритуксимаб, трастузумаб) [11].

В данной публикации приведены результаты первого исследования по оценке возможности импортозамещения ритуксимаба (Мабтера®) отечественным биоаналогом (Ацеллбия®) на основании комплексного клинико-экономического анализа. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что использование

препарата Ацеллбия® в условиях функционирования российской системы здравоохранения способствует наиболее рациональному расходованию средств государственного бюджета, не снижая эффективность и безопасность терапии. В частности, использование препарата Ацеллбия® вместо препарата Мабтера® для монотерапии НХЛ на модели эталонных пациентов сопровождалось экономией затрат до 43%.

Необходимо отметить ряд ограничений представленного клинико-экономического исследования.

Во-первых, оценка эффективности и безопасности препаратов ритуксимаба разных производителей проводилась на основании только одного клинического исследования BIORIX, в котором участвовали пациенты не со всеми формами В-клеточных НХЛ. Соответственно, оценка сопоставимости эффективности и безопасности Ацеллбии® и Мабтеры® применима только для пациентов с подтвержденным диагнозом CD20-положительной фолликулярной лимфомы II-IV стадии или лимфомой маргинальной зоны без какой-либо сопутствующей терапии.

Во-вторых, оценка экономической эффективности была произведена в условиях моделирования, что не в полной мере соответствует подлинной клинической практике. Реальные пациенты имеют различные массу тела, рост и площадь поверхности тела. Следует отметить, что при подборе оптимальной единицы дозирования для эталонного пациента мужского пола с площадью поверхности тела 1,9 м$^2$ во флаконе остается неиспользуемый остаток (87,5 мг). Данный остаток был одинаковым для обоих препаратов сравнения и не вносил погрешностей в расчеты их стоимости, однако наличие неиспользуемого остатка дорогостоящего препарата в клинической практике является экономической потерей стационара, осуществляющего закупку этого лекарственного средства. Наличие у препарата Ацеллбия® дополнительной формы дозирования, содержащей 300 мг действующего вещества, может стать значимым преимуществом, позволяя облегчить подбор единицы дозирования для конкретного пациента и сократить количество неиспользуемых остатков.

В-третьих, при расчете затрат учитывали рекомендованную стоимость препаратов без учета оптовых и розничных наценок, которые отличаются в разных регионах. Мы не ставили целью подсчитать выгоду для конкретного стационара, что затруднительно, учитывая существующую систему тендеров. Также мы не учитывали затраты на средства введения, заработную плату медицинскому персоналу и т.п., так как эти показатели считали одинаковыми для обоих препаратов.

## Выводы

1. Препарат Ацеллбия® в дозе 375 мг/м$^2$ не уступает по эффективности и безопасности препарату Мабтера® в аналогичной дозе в режиме монотерапии пациентов с CD-20-положительной фолликулярной НХЛ.

2. Экономия при замещении препарата Мабтера® препаратом Ацеллбия® при монотерапии одного пациента с CD-20-положительной фолликулярной НХЛ достигает 34 913,38 – 46 823,53 руб. для однократного применения и 139 653,52 – 187 294,12 руб. на курс лечения при сопоставимой эффективности и безопасности терапии.

3. Использование препарата Ацеллбия® (“БИОКАД”, РФ) для импортозамещения препарата Мабтера® (Ф.Хоффманн Ля Рош, Лтд., Швейцария) у пациентов с НХЛ в условиях российской системы здравоохранения является клинически и экономически целесообразным.


1. Поддубная И.В., Савченко В.Г. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. 2016; 2-419.
2. Шевченко А.И., Сидоренко А.М., Крахмальная Е.Р. Эпидемиология неходжкинских лимфом в XX и в начале XI века. Патология 2014;3:4-9.
3. Крючок И.А., Филоненко К.С., Губарев А.А. и др. Эффективность терапии пациентов с неходжкинскими лимфомами с использованием препарата ритуксимаб. Онкогематология 2011;3:81-84.
4. Пресс-релиз компания “Ф.Хоффманн-Ля Рош” 28 марта 2014 г., Базель. Клиническая онкогематология 2014;ы7(2):369-370.
5. Мисюрин В.А., Мисюрин А.В., Мисюрина А.Е. и др. Ацеллбия и Мабтера распознают CD20-положительные клетки с одинаковой эффективностью. Онкогематология 2015;4(10):56-9.
6. Макаркина О. В препарат вложили силу слова. Ритуксимаб от “Биокада” идет к регистрации заданным темпом. Фармацевтический вестник 2011; 30.
7. Алексеев С.М., Капланов К.Д., Иванов Р.А и др. Современный подход к разработке и исследованию биоаналогов на примере первого российского препарата моноклональных антител – Ацелбия® (ритуксимаб). Исследования и практика в медицине 2015; 2(1):8-12.
8. www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01701232?term=NCT01701232&rank=1, обращение к ресурсу 10.02.2017.
9. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials 1996;17:1-12.
10. Государственный реестр предельных отпускных цен. http://grls.rosminzdrav.ru/PriceLims.aspx, обращение к ресурсу 01.02.2017.
11. В рамках программы ФАРМА-2020 более 50 проектов реализуется в области биотехнологий. https://gmpnews.ru/2016/11/v-ramkax-programmy-farma-2020-bolee-50-proektov-realizuetsya-v-oblasti-biotexnologij/.
12. В программу “Фарма-2020” вложено 50 млрд рублей. http://pharmapractice.ru/128516.


## Acellbia® as a substitution for MabThera® in the monotherapy for the CD-positive B-cell non-Hodgkin's lymphoma

**M.O. Labeko, Y.A. Belkova, S.N. Kozlov**


**Aim.** To assess the potential of Acellbia® (BIOCAD, Russia) as a substitution for MabThera® (F. Hoffmann-La Roche Ltd., Switzerland) in the monotherapy for the CD-positive B-cell non-Hodgkin's lymphoma.

**Material and methods.** We searched for the prospective randomized clinical trials that evaluated the efficacy and safety of different brands of rituximab for the treatment of the B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Cost-minimization analysis of Acellbia® and MabThera® treatment was conducted from the perspective of the Russian healthcare system.

**Results.** One randomised controlled trial showed similar efficacy and safety of Acellbia® and MabThera® in the treatment for the CD-positive follicular non-Hodgkin's lymphoma. Substitution with Acellbia® for MabThera® was associated with cost-saving of RUB 34,913-46,824 for a single administration and RUB 139,654-187,294 for the course of therapy.

**Conclusion.** Substitution of MabThera® with Acellbia® in the monotherapy for the CD-positive B-cell follicular non-Hodgkin's lymphoma is justified clinically and economically.



**Keywords**. *Rituximab, non-Hodgkin's lymphoma, import substitution.*

**Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (4), 88-91.**

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

# Организация медицинской помощи и лекарственное обеспечение больных хроническим гепатитом С: современное решение актуальной проблемы

**Е.Б.Корнилова[1], А.Д. Ермолаева[1,2], М.В. Давыдовская[1], Т.Н. Ермолаева[1], К.И. Полякова[1], М.Э. Холовня-Волоскова[1], К.А. Кокушкин[1]**

[1]ГБУ "Центр клинических исследований и оценки медицинских технологий ДЗ Москвы",
[2] ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский университет)

Ценностно-ориентированное здравоохранение (ЦОЗ) в настоящее время является новаторским направлением в медицинской индустрии, однако практические аспекты реализации данной стратегии в нашей стране до настоящего времени не формулировались. В статье рассматриваются принципы и задачи ЦОЗ, его роль и значение для результат-ориентированного здравоохранения. На примере реализуемой в Москве инновационной модели лекарственного обеспечения по механизму риск-шеринга (разделения рисков) продемонстрирована взаимосвязь финансовых стимулов и результатов лечения пациентов с хроническим гепатитом С.

**Ключевые слова.** *Хронический гепатит С, ценностно-ориентированное здравоохранение, результат-ориентированное здравоохранение, схема разделения рисков, противовирусная терапия, симепревир.*

**Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (5), 92-96.**

В наши дни разработка инновационных лекарственных препаратов в сочетании с появлением и внедрением новаторских медицинских технологий привели к закономерному изменению парадигмы оказания медицинской помощи. Если еще недавно решение насущных проблем здравоохранения заключалось непосредственно в изобретении/наличии самой новой медицинской технологии, то сегодня особое значение приобретает поиск наиболее ценных медицинских технологий, обладающих достаточной эффективностью при умеренной цене. Данный подход начал формироваться за рубежом в начале двухтысячных годов и получил название Value-Based Healthcare (ценностно-ориентированное здравоохранение [ЦОЗ]). Отличительной чертой ЦОЗ является фокус на оптимизации соотношения между затратами на лечение и его результатами [1,2]. Результат-ориентированное здравоохранение (РОЗ) предполагает количественную оценку клинических результатов (исходов) и параметров экономической и социальной выгоды. Сдерживание роста затрат является ключевой проблемой современных систем здравоохранения. Не вызывает сомнений, что единственным приемлемым способом, позволяющим это сделать без ущерба для качества, является оптимизация или повышение эффективности расходов на здравоохранение. Особый интерес вызывают изменения, произошедшие в оказании медицинской помощи и лекарственном обеспечении больных с инфекцией, вызванной вирусом гепатита С (HCV).

HCV-инфекция широко распространена по всему миру: ежегодно вирусом инфицируются более 3 млн человек, а у 70-85% из них развивается хроническая HCV-инфекция. Доля инфицированных HCV на земном шаре по данным разных источников составляет от 2,5 до 3% населения (около 170-200 млн человек). В США насчитывается от 2 до 4 млн инфицированных, в Европе – 5-10 млн [3-5]. Хронический гепатит С (ХГС) является одной из глобальных проблем здравоохранения, так как он часто приводит к развитию цирроза и

Адрес: 121096, г. Москва, ул. Минская, дом 12, корпус 2

рака печени, смерти пациента, а также является ведущей причиной трансплантации печени в США, Европейском Союзе (ЕС) и России [6-11]. В 2015 г. заболеваемость ХГС в Москве превысила средний уровень по РФ более чем в 2 раза (78,9 на 100 тыс. населения). Хотя в 2016 году в Москве было отмечено снижение заболеваемости ХГС на 8,16% (до 70,74 на 100 тыс. населения), тем не менее, она по-прежнему значительно превышает среднероссийский показатель. ХГС является одной из основных причин смерти от инфекционных заболеваний. Так, в 2016 г. в Москве зарегистрирован 81 случай смерти от впервые выявленного ХГС. При этом наиболее высокая заболеваемость ХГС в нашей стране отмечается у лиц трудоспособного возраста, на которых приходится более 90% от всех случаев заболевания. Особенность российской популяции больных ХГС заключается в доминировании HCV 1-го генотипа (не менее 56% инфицированных), при этом 97-99% из них инфицированы HCV субгенотипа 1b [12-15].

Социальная и экономическая значимость проблемы вирусных гепатитов в Российской Федерации определяется, прежде всего, высокой заболеваемостью хроническими формами: в 2015 г. по ориентировочным расчетам экспертов экономический ущерб для страны от впервые установленного ХГС составил 1 888 721,6 тыс. руб. Рейтинговый анализ величин экономического ущерба, нанесенного отдельными инфекционными болезнями в 2005-2015 гг., показал, что острый и хронический гепатит С остаются на прежних позициях [16].

ХГС поддается терапии. В РФ зарегистрированы достаточно разнообразные и эффективные противовирусные препараты для лечения ХГС, позволяющие добиться эрадикации HCV примерно в 90% случаев. Основной целью лечения является достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО) (отсутствие HCV RNA в плазме крови через 12 и/или 24 недели после завершения терапии), который обеспечивает снижение смертности и улучшение качества жизни пациентов, позволяя избежать затрат на лечение осложнений и остановить глобальную эпидемию HCV-инфекции [17].

Однако важным обстоятельством, снижающим эффективность терапии HCV-инфекции в России, сегодня является несвоевременное использование имеющегося ресурса в виде трехкомпонентных интерферонсодержащих схем противовирусной терапии (ПВТ) у людей трудоспособного возраста с минимальным или умеренно выраженным фиброзом. Лечение HCV-инфекции на продвинутых стадиях фиброза печени и цирроза печени в исходе ХГС, в том числе осложненного развитием гепатоцеллюлярной карциномы, является весьма трудоемким и экономически затратным, так как требует междисциплинарного подхода, применения дорогостоящих лекарственных препаратов и/или хирургических вмешательств в рамках высокотехнологичной медицинской помощи (трансплантация печени и/или почки).

На фоне расцвета возможностей новых медицинских технологий в лечении HCV-ассоциированных заболеваний системы здравоохранения во всем мире сталкиваются с одной и той же проблемой – попытки стабильного обеспечения медицинской помощью популяционно значимого числа пациентов путем сдерживания затрат приводят к уменьшению охвата целевой популяции и непосредственно пропускной способности системы. Отсутствия доступа к ПВТ в необходимом объеме и недостаточно эффективное использование имеющегося ресурса (с точки зрения фармакоэкономики) представляет собой существенную нагрузку на бюджет. Решением этой проблемы может быть разумное использование потенциала ПВТ с целью достижения максимальной частоты УВО при максимальном охвате ПВТ инфицированных пациентов. Стратегия лекарственного обеспечения определяется системой здравоохранения каждого государства и отличается в разных странах. Общемировая тенденция в лечении больных ХГС за счет государственных средств состоит в прагматичном управлении как спектром противовирусных препаратов, возмещаемых государством, так и соотношением данных препаратов [18,19]. Большинство стран Европы имеют национальные программы по лечению ХГС. По данным Института информатизации здравоохранения (IMS Institute for Healthcare Informatics), Испания, Италия, Германия и Франция являются лидерами в Европе по числу пациентов, получивших противовирусную терапию ХГС [20]. Вместе с этим в каждом государстве ЕС собственный государственный орган здравоохранения определяет политику в отношении выбора программ лекарственного обеспечения: частым вариантом возмещаемого лечения является соглашение о разделении рисков (СРР) (RSA, Risk sharing agreement) между плательщиком (государством) и производителем препаратов. Традиционно детали данных соглашений (в первую очередь финансовые) остаются известными лишь участвующим сторонам.

Спецификой российской действительности является наличие двух направлений лекарственного обеспечения – “федерального” и “регионального”, в рамках которых производится организация медицинской помощи больным ХГС [21-27]. С недавнего времени лекарственная терапия у пациентов, инфицированных HCV, может проводиться за счет средств ОМС в рамках территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи (Специализированные клинико-статистические группы №21–25 для проведения лекарственной терапии ХГС) в соответствие с плановыми объемами Государственного задания в субъекте РФ согласно Методическим рекомендациям по способам оплаты специализированной медицинской помощи за счет средств ОМС (совместное письмо Минздрава России №11-8/10/2-8266 и Федерального фонда обязательного медицинского страхования [ФОМС] №12578/26/и от 22.12.2016 с разъяснениями, данными в Инструкции по группировке случаев, в том числе правилам учета дополнительных

классификационных критериев – письма ФОМС №12708/26-2/и от 27.12.2016 и №2715/26-2/и от 07.03.2017).

Столичная целевая региональная программа, направленная на повышение качества оказания медицинской помощи жителям города Москвы, страдающим ХГС, и снижение смертности от инфекционных заболеваний, стартовала с 2016 г. согласно распоряжению Правительства Москвы №723-РП от 15 декабря 2015 г. Данная программа разработана для лекарственного обеспечения граждан, страдающих ХГС и не имеющих право на получение государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг (социально-значимая категория пациентов – москвичи трудоспособного возраста), в рамках реализации Государственной программы "Развитие здравоохранения города Москвы (Столичное здравоохранение)" на 2012-2020 гг. Вышеуказанная программа предполагает реализацию национальной стратегии профилактики, диагностики и лечения вирусных гепатитов в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (Global health sector strategy on viral hepatitis, 2016-2021). По данным Городского регистра больных с хроническим вирусным гепатитом В и С на базе Центра по лечению хронических вирусных гепатитов инфекционной клинической больницы №1 в 2016 г. в Москве противовирусную терапию за счет бюджетных средств получили 1953 пациента: 1525 были обеспечены противовирусным лечением за счет региональной программы, а 428 – за счет средств федерального бюджета. Количество пациентов, которым необходимо проведение противовирусной терапии HCV-инфекции, в Москве не является постоянным. Однако с учетом распространенности HCV-инфекции, численности населения Москвы в 2016 г. (12 301 126 чел.) и наличия показаний к противовирусной терапии фактически у всех пациентов с диагностированным ХГС, можно заключить, что оно составляет как минимум 8702 человека. Как указано выше, в РФ доминирует генотип 1b (56,4%), поэтому минимальное расчетное число пациентов с HCV 1b генотипа, имеющих показания к назначению противовирусной терапии, составляет 4908 человек.

Популяционно значимое число пациентов, нуждающихся в противовирусной терапии, и высокая стоимость противовирусных средств подтверждают своевременность переориентации традиционных систем здравоохранении на оценку и, соответственно, оплату обозначенных результатов лечения (исходов), важных для пациента и приемлемых для государства как плательщика [28-33]. Стратегия, направленная на улучшение здоровья нации, должна преследовать достижение лучших результатов (исходов) в каждом конкретном случае на фоне снижения расходов на душу населения [34]. В данном контексте ЦОЗ обосновывает выбор медицинской технологии с учетом частоты достижения определенного результата (исхода), а РОЗ позволяет сделать аргументированный выбор на популяционном уровне на основании затрат на достижение результата (исхода) на пациента и оценить влияние выбранной технологии на систему здравоохранения в целом. Однако внедрение концепции ЦОЗ в практику сталкивается с целым рядом сложностей, из которых самым большим препятствием является доступность данных об эффективности терапии (исходах) и затратах на нее. Именно эти данные являются ключевыми для лиц, принимающих решения, но их получение в необходимом объеме и качестве является достаточно проблематичным. Таким образом, ключевыми компонентами ЦОЗ являются:

- пациенто-ориентированность;
- персонализированный учет исходов и финансовых затрат на лечение;
- оплата за результат, а не за процесс.

Вариантом реализации данной модели с последующей возможностью широкомасштабного внедрения в практическое здравоохранение является концепция разделения рисков – инновационный подход к организации лекарственного обеспечения пациентов с различными заболеваниями. Анализ мирового опыта применения CPP позволил определить стороны, заинтересованные во внедрении схем, и их роли в процессе заключения соглашений. Так, производители видят в CPP способ расширения продаж дорогостоящих препаратов, а плательщики – экономию бюджетных средств [35]. Особое внимание стоит обратить на то, что среди многообразия вариантов CPP особо предпочтительными являются случаи лекарственного обеспечения на коротком временном отрезке с возможностью оценки "генерального" исхода (реконвалесценция). Данные примеры договоров являются популярными вариантами разделения рисков "P4P" – *pay for performance* (плата за действие) или *pay for cure* (плата за излечение) [36-41].

Организация медицинской помощи в городе Москве всегда находится на передовой и характеризуется целесообразным использованием актуальных подходов и медицинских технологий. Открытость и гибкость московской системы здравоохранения позволили в текущем году провести подготовительный этап реализации пилотного проекта инновационной модели лекарственного обеспечения больных с HCV 1b генотипа симепревиром с применением инновационной модели лекарственного обеспечения в рамках CPP. Достаточная эффективность в сочетании с приемлемой стоимостью лечения – два очевидных факта, сделавшие трехкомпонентную интерферонсодержащую схему на основе симепревира наиболее распространенной в рамках CPP в мире [19]. На сайтах национальных органов здравоохранения ряда стран (США, Великобритания, Франция и Канада) можно найти некоторую информацию о данных соглашениях. Согласно заключению Национального института здоровья и клинического совершенствования Великобритании (NICE) по состоянию на январь 2015 г. возмещение расходов на противовирусную терапию симепревиром возможно в случае достижения пациентом клиренса HCV RNA в результа-

те 12-недельного лечения. Французским национальным органом здравоохранения (HAS) в 2014 г. рекомендовано включить симепревир в список возмещаемых лекарственных препаратов. Канадская экспертная комиссия по лекарственным препаратам (CADTH) в июне 2014 г. рекомендовала включение симепревира в комбинации с пегилированным интерфероном-α (ПегИФН) и рибавирином для лечения ХГС, вызванного вирусом 1-го генотипа, у взрослых с компенсированным заболеванием печени при соблюдении ряда условий, причем стоимость противовирусной терапии тремя препаратами по мнению CADTH не должна превышать стоимость других существующих в указанное время противовирусных препаратов прямого действия.

Симепревир − ингибитор NS3/4A-протеазы HCV, который нековалентно и обратимо блокирует ключевой фермент репродукции HCV. Исследования показали, что *in vitro* и *in vivo* симепревир имеет выраженную противовирусную активность в отношении HCV 1, 2, 4, 5 и 6-го генотипов. В доклинических исследованиях *in vitro* и *in vivo* признаков генотоксичности, репродуктивной токсичности, эмбрио- и фетотоксичности симепревира и неблагоприятного влияния препарата на пре- и постнатальное развитие не выявлено [42,43]. У первичных пациентов с ХГС, вызванным вирусом 1 генотипа, частота УВО при лечении симепревиром в составе комбинированной ПВТ составила 80,4% (результаты исследований QUESTI + QUESTII). Принимая во внимание особенность российской популяции больных (доминирование HCV субгенотипа 1b), предполагается исключительно высокая эффективность симепревира в Российской Федерации (частота УВО более 90%). Результаты комбинированной ПВТ, включающей симепревир, в отличие от двухкомпонентной ПВТ, не зависят от пола, возраста, расы, индекса массы тела, исходной вирусной нагрузки, генотипа ИЛ-28В, стадии фиброза печени (в том числе у больных с компенсированным циррозом печени), субгенотипа HCV 1-го генотипа при отсутствии мутации Q80K. Следует отметить, что доминирование субгенотипа 1b в российской популяции больных, инфицированных HCV 1-го генотипа, делает проблему мутации Q80K незначимой [44].

Полученные в рандомизированных многоцентровых клинических исследованиях данные позволили сформулировать правила прекращения терапии симепревиром. Если уровень HCV RNA снижается менее 25 МЕ/мл через 4 недели (даже если при этом определяется HCV RNA) и не определяется через 12 недель, то частота достижения УВО является высокой. В то же время она крайне низкая, если HCV RNA продолжается определяться через 4 и 12 недель после начала лечения (⩾25 МЕ/мл) [45,46]. Соответственно, в последнем случае трехкомпонентную ПВТ, включающую симепревир, следует прекратить. Правила досрочного прекращения ПВТ действуют менее чем у 5% больных и позволяют избежать нарастания резистентности к симепревиру и неэффективных затрат финансовых средств [47-49].

Пилотный проект по инновационной модели лекарственного обеспечения планируется реализовать в период 2017-2021 гг. Данный вариант лекарственного обеспечения не противоречит ФЗ-44 и ФЗ-223, а проведение закупки лекарственных препаратов происходит в стандартном порядке (электронный аукцион), определенном Законом №44-ФЗ, с применением типовых (стандартных) форм документации о закупке и контракта, обычно используемых заказчиком. Законодательство позволяет реализовывать инновационные модели лекарственного обеспечения за счет средств ОМС. Оценка эффективности и результативности трехкомпонентной терапии с симепревиром будет производиться на основании частоты достижения быстрого и раннего вирусологического ответа. В случае их отсутствия неэффективно затраченный препарат будет компенсироваться производителем, что позволит без дополнительных затрат расширить охват терапией дополнительного числа пациентов.

Ожидается, что излечение популяционно значимого числа пациентов с HCV 1b генотипа с умеренно выраженным фиброзом печени (F0-3 по шкале METAVIR) приведет к значительному уменьшению масштаба проблемы HCV-инфекции в московском регионе и позволит достичь оптимального результата при снижении финансовой нагрузки на бюджет города Москвы.

Реализуемая программа оказания медицинской помощи и лекарственного обеспечения пациентов с ХГС в Москве является свидетельством закономерного перехода от главенства процесса к РОЗ, так как оплата за лекарственный препарат в данном случае зависит от результата лечения. При этом внедрение СРР в рамках государственных программ позволяет обеспечить пациентам доступ к наиболее эффективным технологиям лечения. Концентрация на достижении улучшенных результатов, которые действительно важны как для пациентов, так и для государства, позволит повысить качество медицинской помощи, снизить вариабельность результатов лечения, улучшить доступ к медицинской помощи и в целом повысить эффективность затрат на здравоохранение.


1. Porter ME, Teisberg EO. Redefining competition in health care. Harv Bus Rev 2004;82:65-76.
2. Porter ME, Teisberg EO. Redefining health Care: creating value-based competition on results. Boston, MA: Harvard Business School Press; 2006.
3. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2016. J Hepatol 2017;66(1): 153−94.
4. Mauss S, Buggish P, Boker KHW, et al. Treatment outcomes for hepatitis C genotype 1 infection with direct acting antivirals: data from the German Hepatitis C Registry. J Hepatol 2016;64:S820.
5. Sulkowski MS,Vargas HE, Di Bisceglie AM, et al. Effectiveness of simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, in real-world patients with HCV genotype 1 infection. Gastroenterology 2016;150:419−29.
6. Simmons B, et al. Long-term treatment outcomes of patients infected with hepatitis C virus: a systematic review and meta-analysis of the survival benefit of achieving a sustained virological response. Clin Infect Dis 2015;61(5):730−40.
7. Ярошенко Е.Б., Мойсюк Я.Г. Актуальная проблема: лечение HCV инфекции в посттрансплантационном периоде. Трансплантология 2010;1:112-4.
8. Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Попцов В.Н. и др. Отдаленные результаты трансплантации трупной печени. Вестник трансплантологии и искусственных органов 2014;16(3):45-53.
9. Kornilova E, Kornilov M, Moysyuk Y, Gautier S. Evaluation of results HCV treatment after liver transplantation. Transplantation 2016;100(5S):S181.
10. Kornilova E, Tsirulnikova O, Kornilov M, Gautier S. HCV treatment after liver transplantation 2006-2016: result assessment. Transplantation 2016;100(7S):S573.
11. http://www.eltr.org/Specific-results-by-disease.html.
12. Клинические рекомендации Международная ассоциации специалистов в области инфекций ("МАСОИ") − 2016 г. Хронический вирусный гепатит С у взрослых. http://iia-rf.ru/upload/pdf/КР380_Гепатит%20С_

ИЮ%20допол.pdf.
13. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. J Hepatol 2014;60:392–420.
14. Отчет о заболеваемости вирусными гепатитами В и С в Российской Федерации ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора 2016г.
15. Petruzziello A, Marigliano S, Loquercio G, et al. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: an up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. World J Gastroenterol 2016;22(34):7824-40.
16. Никитин И.Г., Попович Л.Д., Потапчик Е.Г. Экономическое бремя хронического гепатита С в России. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы 2015;6:9-13.
17. Cousien A, Tran VC, Deuffic-Burban S, et al. Hepatitis C treatment as prevention of viral transmission and liver-related morbidity in persons who inject drugs. Hepatology 2015;63(4):1090-101.
18. Strazzabosco M, Allen J, Teisberg EO. Value-based care in hepatology. Hepatology 2017;65:1749-55.
19. Информационное письмо о статистике реализации инновационных подходов по обеспечению больных вирусным Гепатитом С (ВГС) в мире за 2014-2015годы.
20. http://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/IIHI_Comparison_of_HepatitisC_Treatment_Costs.pdf
21. Конституция Российской Федерации.
22. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 13.07.2015, с изм. от 30.09.2015) “Об основах здоровья граждан в Российской Федерации” (с изм. и доп., вступ. в силу с 24.07.2015).
23. Постановление Правительства Российской Федерации от 15.04.2015 № 294 “Об утверждении государственной программы Российской Федерации Развитие здравоохранения”.
24. Федеральный закон от 29.11.2010 № 326- ФЗ (ред. от 01.12.2014) “Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации” (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2015).
25. Постановление Правительства Российской Федерации от 01.12.2004 №715 “Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих”.
26. Федеральный закон № 178-ФЗ “О государственной социальной помощи” (в ред. Федеральных законов от 22.08.2004 № 122-ФЗ и от 18.10.2007 № 230-ФЗ).
27. Постановление Правительства РФ от 19 декабря 2016 г. N 1403 “О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2017 год и на плановый период 2018 и 2019 годов” предусмотрено оказание первичной медико-санитарной помощи и специализированной помощи по профилю “инфекционные болезни”.
28. Porter ME, Lee T. From volume to value in health care: the work begins. JAMA 2016;316:1047-8.
29. Scheurer D, Crabtree E, Cawley PJ, Lee TH. The value equation: enhancing patient outcomes while constraining costs. Am J Med Sci 2016;351:44-51.
30. Воробьев П.А., Авксентьева М.В., Борисенко О.В. и др. Клинико-экономический анализ. Под ред. П.А.Воробьева. М., 2008.
31. Kanwal F, Volk M, Singal A, Angeli P, Talwalkar J. Improving quality of health care for patients with cirrhosis. Gastroenterology 2014;147:1204-7.
32. Максимова Л.В., Воробьев П.А. Определение качества жизни пациентов с хроническим гепатитом в (с) с использованием опросника EUROQOL 5D. Проблемы стандартизации в здравоохранении 2013;5-6:20-3
33. Tapper EB. Building effective quality improvement programs for liver disease: a systematic review of quality improvement initiatives. Clin Gastroenterol Hepatol 2016;14:1256-65.
34. Berwick D, Nolan TW, Whittington J. The triple aim: care, health, and cost. Health Affairs 2008;27:759-69.
35. Попович Л.Д. Организация здравоохранения. Анализ мирового опыта внедрения моделей разделения рисков (Risk-sharing schemes) для повышения доступности инновационной лекарственной терапии. Кремлевская медицина. Клинический вестник 2013;2:8-14.
36. Федяев Д.В., Максимова Л.В., Омельяновский В.В. Роль оценки технологий в здравоохранении, систем возмещения и ценообразования в соглашениях о разделении рисков. Медицинские технологии. Оценка и выбор 2014;3:25–31.
37. https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2016/08/MZ-v-regionyi-23.08.2016.pdf
38. Porter ME, Larsson S, Lee TH. Standardizing patient outcomes measurement. N Engl J Med 2016;374:504-6.
39. Porter ME, Teisberg EO. How physicians can change the future of health care. JAMA 2007;297:1103-11.
40. Porter ME. What is value in health care? N Engl J Med 2010;363:2477-81.
41. Berwick D, Nolan TW, Whittington J. The triple aim: care, health, and cost. Health Affairs 2008;27:759-76.
42. Andersohn F, Claes AK, Kulp W, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin for treatment of hepatitis C virus genotype 1 in patients with HIV: a meta-analysis and historical comparison. BMC Infect Dis 2016;16:10.
43. Patel P, Malik K, Krishnamurthy K. Cutaneous adverse events in chronic hepatitis C patients treated with new direct-acting antivirals: A systematic review and meta-analysis. J Cutan Med Surg 2016;20(1):58-66.
44. Sarrazin C, Lathouwers E, Peeters M, et al. Prevalence of the hepatitis C virus NS3 polymorphism Q80K in genotype 1 patients in the European region. Antiviral Res 201;116:10-6.
45. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Совриад® NoЛП-002384.
46. Jimenez Galan R [New drugs in the treatment of chronic hepatitis C]. Farm Hosp 2014;38(3):231-47.
47. Druyts E, Lorenzi M, Toor K, et al. Network meta-analysis of direct-acting antivirals in combination with peginterferon-ribavirin for previously untreated patients with hepatitis C genotype 1 infection. QJM 2015;108(4):299-306.
48. Taieb V, Pacou M, Ho S, et al. A network meta-analysis to compare simeprevir with boceprevir and telaprevir in combination with peginterferon-alfa and ribavirin in patients infected with genotype 1 Hepatitis C virus. J Med Econ 2015;18(10): 787-96.
49. Morel V. Patients eligible for treatment with simeprevir in a French center. J Clin Virol 2014;61(1):149-51.

## Organization of health care and drug provision for patients with chronic hepatitis C: a modern solution of the current problem

**E.B. Kornilova, A.D. Ermolaeva, M.V. Davydovskaya, T.N. Ermolaeva, K.I. Polyakova, M.E. Hołownia-Voloskova, K.A. Kokushkin**

Value-based health care (VBH) is an innovative trend in the medical industry, but the practical aspects of the implementation of this strategy in our country has so far not been formulated. The article summarizes the principles and objectives of the VBH, its role and significance for the result-based healthcare (RBH). For example, realizing in Moscow today innovative models of drug supply on the mechanism of risk-sharing demonstrated the linkage of financial incentives and results of treatment for chronic hepatitis C.

**Key words.** *Chronic hepatitis C, value-based healthcare, result-based health care, an innovative model of provision of medicines, the risk-sharing scheme, antiviral therapy, simeprevir.*

**Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (5), 92-96.**