title1.qxp_title1.QXD 19.09.2021 10:27 Page 1

# КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ

2021, том 30, номер 3. Издается 4 раза в год с 1992 г. Индекс 71305

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

С.В. МОИСЕЕВ *профессор*

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

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

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

И.И. ДЕДОВ *профессор, акад. РАН, НМИЦ эндокринологии, Москва*

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

А.Я. ИВЛЕВА *профессор, Москва*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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 диабетологии и диетологии НМИЦ эндокринологии, Москва*

## ТОЧКА ЗРЕНИЯ

7 **Адекватность применения прогностических систем при оценке тяжести цирроза печени**

В.Е. Сюткин

## АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

13 **Современные суждения о вакцинации против COVID-19 при аутоиммунных воспалительных ревматических заболеваниях**

Ю.В. Муравьев

## ЛЕКЦИЯ

18 **Патогенетические аспекты и подходы к терапии спастичности**

Е.А. Катунина

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

25 **Сравнительный анализ эффективности препаратов экулизумаба в лечении акушерского атипичного гемолитико-уремического синдрома**

Ю.В. Коротчаева, Н.Л. Козловская, Е.М. Шифман

31 **Применение левилимаба у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) в реальной клинической практике**

Е.В. Тавлуева, И.Г. Иванов, К.А. Лыткина, П.А. Плесовский, Т.В. Безуглая, С.Р. Фридман, Т.А. Мелешкевич, В.В. Стрижелецкий, Г.Г. Мелконян, Г.Ю. Мелик-Оганджанян, М.А. Уянаева, Е.А. Безуглая, Д.Н. Хоботников, В.В. Младов, П.С. Пухтинская

38 **Оценка качества жизни больных гранулематозом с полиангиитом с поражением верхних дыхательных путей**

И.Г. Смирнова, Н.М. Буланов, К.Б. Волкова, Э.Г. Гудратова, А.Г. Небритов, А.А. Стаферов, И.А. Осипова, П.И. Новиков, В.М. Свистушкин, С.В. Моисеев

title1.qxp_title1.QXD 22.09.2021 23:51 Page 2



43 **Клинические проявления и исходы болезни Фабри у 150 взрослых пациентов**

С.В. Моисеев, Е.А. Тао, А.С. Моисеев, Н.М. Буланов, Е.А. Мершина, Д.М. Исмаилова, А.Ф. Сафарова, Н.Р. Носова, А.М. Кучиева, В.И. Шоломова, П.И. Новиков, Е.П. Павликова, В.В. Фомин

52 **Прогностическое значение эхокардиографических параметров у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии**

Ю.Э. Нетылько, М.А. Тетерина, А.С. Писарюк, Л.А. Горева, О.И. Лукина, А.Ф. Сафарова, И. Мерай, Ж.Д. Кобалава

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

57 **Прямые оральные антикоагулянты в профилактике повторного инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий**

С.В. Моисеев

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

67 **Левилимаб в лечении COVID-19**

П.И. Новиков, М.Ю. Бровко, В.И. Шоломова, Л.А. Акулкина, В.Б. Надточеева, С.В. Моисеев

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

76 **Клиническая роль ультразвуковой оценки венозного печеночного застоя (VExUS) у пациента с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности и сердечно-печеночным синдромом**

Р.Ш. Асланова, Ж.Д. Кобалава, А.Ф. Сафарова, А.А. Лапшин, М.В. Вацик-Городецкая

**www.clinpharm-journal.ru**

# КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ

## 2022, 1-4

1 Гастроэнтерология, гепатология
Антитромботические средства
Ревматология

2 Антимикробная химиотерапия
Дерматология
Проблемы эндокринологии

3 Кардиология
Ревматология
Проблемы урологии

4 Пульмонология
Нефрология
Неврология и психиатрия

**ИНДЕКСЫ 71305 и 47217 каталога Роспечати**

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

## ИНФОРМАЦИЯ О ПОДПИСКЕ

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

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

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

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

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

title1.qxp_title1.QXD 22.09.2021 23:51 Page 3

# CLINICAL PHARMACOLOGY AND THERAPY

2021, VOL. 30, ISSUE 3


POINT OF VIEW

7 **Eligibility of the prognostic systems in assessing the severity of liver cirrhosis**

V. Syutkin

ACTUAL PROBLEM

13 **Current judgments regarding COVID-19 vaccination in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases**

Yu.V. Muravyov

LECTURE

18 **Pathogenesis and treatment of spasticity**

E.A. Katunina

ORIGINAL ARTICLES

25 **Comparative efficacy of the original and biosimilar eculizumab in the treatment of obstetric atypical hemolytic-uremic syndrome**

Y.V. Korotchaeva, N.L. Kozlovskaya, E.M. Shifman

31 **Levilimab in patients with COVID-19 in real-life practice**

E.V. Tavlueva, I.G. Ivanov, K.A. Lytkina, P.A. Pleskovskiy, T.V. Bezuglaya, S.R. Fridman, T.A. Meleshkevtich, V.V. Strizheletskiy, G.G. Melkonyan, G.Yu. Melik-Ogandzhanyan, M.A. Uyanaeva, E.A. Bezuglaya, D.N. Khobotnikov, V.V. Mladov, P.S. Pukhtinskaia

38 **Quality of life of patients with granulomatosis with polyangiitis and ENT disease: a controlled cross-sectional study**

I. Smirnova, N. Bulanov, K. Volkova, E. Gudratova, A. Nebritov, A. Staferov, I. Osipova, P. Novikov, V. Svistushkin, S. Moiseev

43 **Clinical manifestations and outcomes of Fabry disease in 150 adult patients**

S. Moiseev, E. Tao, A. Moiseev, N. Bulanov, E. Mershina, D. Ismailova, A. Safarova, N. Nosova, A. Kuchieva, V. Sholomova, P. Novikov, E. Pavlikova, V. Fomin

52 **Prognostic value of echocardiographic parameters in patients with pulmonary embolism**

J.E. Netylko, M.A. Teterina, A.S. Pisaryuk, L.A. Goreva, O.I. Lukina, A.F. Safarova, I. Merai, Zh.D. Kobalava

REVIEW

57 **Direct oral anticoagulants for prevention of recurrent stroke in patients with atrial fibrillation**

S. Moiseev

CLINICAL CASE DISCUSSION

67 **Levilimab, a monoclonal antibody to IL-6 receptors, in COVID-19**

P. Novikov, M. Brovko, V. Sholomova, L. Akulkina, V. Nadtocheeva, S. Moiseev

CASE REPORT

76 **Ultrasound evaluation of venous hepatic congestion assessed by VExUS in a patient with decompensated chronic heart failure and cardio-hepatic syndrome**

R.Sh. Aslanova, Zh.D. Kobalava, A.F. Safarova, A.A. Lapshin, M.V. Vatsik-Gorodetskaya


e-mail: avt420034@yahoo.com

**www.clinpharm-journal.ru**

view3.qxp_Layout 1 19.09.2021 12:12 Page 7

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

# Адекватность применения прогностических систем при оценке тяжести цирроза печени

В.Е. Сюткин

ГБУЗ "Научно-исследовательский институт Скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента Здравоохранения г. Москвы", Москва

**Для корреспонденции:** В.Е. Сюткин. НИИ Скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, 129090, Москва, Большая Сухаревская площадь, 3. vladsyutkin@gmail.com

**Для цитирования:** Сюткин В.Е. Адекватность применения прогностических систем при оценке тяжести цирроза печени. Клин фармакол тер 2021;30(3):7-12 [Syutkin V. Eligibility of the prognostic systems in assessing the severity of liver cirrhosis. Kliniches kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(3):7-12 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2021-3-7-12.

Оценка тяжести цирроза печени в качестве обязательного параметра включает характеристику степени его компенсации. Подробное историческое исследование продемонстрировало, что эта характеристика болезни печени не имеет авторства, не имеет точного определения и представляется для врачебного сообщества чем-то само собой разумеющимся. Более того, понятие "декомпенсации" (выравнивание одних функций за счет приспособления других органов и систем) не отражает патофизиологию изменений, развивающихся у больных с терминальным циррозом печени. Признаки "декомпенсации цирроза" характеризуют скорее наличие осложнений болезни. При определении степени компенсации цирроза врачи вынужденно ориентируются на классификацию Чайлд (Child) и Теркотт (Turcotte) в модификации Пью (Pugh). Эта система была разработана для оценки исхода оперативного лечения портальной гипертензии и валидирована для прогноза выживаемости больных циррозом печени (ожидание наступления события в будущем времени) в краткосрочной и среднесрочной перспективе, но не может корректно применяться для оценки тяжести цирроза печени (на момент оценки). Неадекватность применения прогностической системы Чайлд-Пью для оценки тяжести цирроза печени была показана на примере определения возможности лечения ингибиторами протеазы HCV у больных с осложненным ("декомпенсированным") циррозом печени. Необходима разработка новых принципов оценки тяжести цирроза печени, в частности, применительно к нарушению метаболизма лекарств и потенциальной токсичности лекарств и их метаболитов.

**Ключевые слова.** *Цирроз печени, декомпенсация, тяжесть заболевания печени, шкала Чайлд-Пью, ингибиторы протеазы, гепатит С, история медицины.*

Современная оценка тяжести цирроза печени в качестве обязательного параметра включает характеристику степени его компенсации. В англоязычной литературе ограничиваются выделением компенсированного и некомпенсированного (декомпенсированного) цирроза печени, в российской медицинской школе принято выделять еще субкомпенсированный цирроз. При этом критерием компенсации цирроза печени является тот или иной способ комбинированной оценки степени выраженности печеночно-клеточной недостаточности и портальной гипертензии. Чаще всего врачи ориентируются на классификацию Чайлд (Child) и Теркотт (Turcotte) в модификации Пью (Pugh) [1]. Разграничение компенсированного и декомпенсированного цирроза печени представляется настолько очевидным, что ведущие гепатологические ассоциации мира разрабатывают клинические рекомендации по диагностике, лечению и наблюдению за больными с хроническими заболеваниями печени, основываясь именно на этом критерии.

## Как же появился столь важный классификационный признак?

В третьем издании монографии "Болезни печени" (1949 г.) в главе "Исторический очерк" А.Л. Мясников подробно рассматривает историю изучения и классификации цирроза печени, начиная с классических работ Морганьи (1761 г.) и Лаеннека (1819 г.) [2]. Такой характеристики цирроза, как компенсация, никто из ученых и врачей не использовал. В медицинской литературе понятие "декомпенсированный цирроз печени" встречается с начала 50-х гг. прошлого века. При поиске в электронной базе PubMed первое упоминание о декомпенси-

view3.qxp_Layout 1 19.09.2021 12:18 Page 8



рованном циррозе в статье, опубликованной на английском языке, нам удалось найти в публикации от 1950 г., которая называется “Функция почек у больных с декомпенсированным циррозом печени” [3]. За исключением заголовка и первой фразы в публикации сочетание букв “compen” не было употреблено ни разу. До этого, в 1949 г., была опубликована работа на испанском языке, которая так и называется “Декомпенсированный цирроз печени”, полный текст которой нам найти не удалось [4]. До 1961 г. поиск по ключевым словам (MESH) “компенсированный цирроз” или “декомпенсированный цирроз” в базе MEDLINE/PubMed выдает 1-2 публикации за год.

Первой серьезной попыткой классификации цирроза печени стала Гаванская классификация, принятая в 1956 г. на V Панамериканском конгрессе гастроэнтерологов [5]. В экспертный совет входили такие выдающиеся гепатологи, как Ш. Шерлок (Sh. Sherlock), Х. Поппер (H. Popper) и Л. Шифф (L. Schiff). В основу этой классификации положены морфологические критерии, наряду с которыми рекомендовано принимать во внимание этиологию болезни и “функциональные критерии”. Цирроз печени расценивался как хроническое заболевание, проявляющееся различной степенью выраженности печеночно-клеточной недостаточности и портальной гипертензии. Клинические и лабораторные признаки этих синдромов перечислены по отдельности. В этой классификации нет ни слова о компенсации (декомпенсации) болезни. В СССР в этом же году увидело свет второе издание руководства “Внутренние болезни” под редакцией Е.М. Тареева. В главе, посвященной циррозу печени, также нет такого классификационного подхода, как выделение компенсированного и декомпенсированного цирроза. Привычные для нас признаки декомпенсации Е.М. Тареев описывает как осложнения цирроза, а терминальную стадию цирроза называет “кахектической”.

В 1961 г. в New England Journal of Medicine было опубликовано исследование хирургов Ванца (Wantz) и Пейна (Payne) из Нью-Йорка, разделивших больных циррозом печени, которым проводилась операция порто-кавального шунтирования, на классы A, B и C. Авторы показали, что выживаемость этих пациентов зависит от содержания в крови альбумина, билирубина, выраженности асцита и неврологических проявлений, а также состояния питания [6]. В 1964 г. их более именитые коллеги Чайлд (Child) и Теркотт (Turcotte) из Мичиганского университета в “Руководстве по заболеваниям печени” опубликовали эту систему с минимальными изменениями [7]. В 1973 г. группа британских хирургов под руководством Пью (Pugh) применила эту систему для оценки госпитальной, 6-месячной и 2-летней выживаемости больных, оперированных по поводу кровотечений из варикозных вен пищевода. Пью и соавт. заменили критерий “состояние питания”, предложенный Чайлдом и Теркоттом, на протромбиновое время (или международное нормализованное отношение) и предложили оценивать каждый из пяти критериев в баллах от 1 до 3 [1]. В работе Пью также ни разу не упоминается компенсация (декомпенсация) цирроза (портальной гипертензии, функции печени и т.д.).

Данная система оценки функционального резерва печени в последующем неоднократно применялась различными группами исследователей с целью улучшения отбора кандидатов для оперативного лечения осложнений портальной гипертензии. Подробный обзор результатов применения этой системы опубликован Х. Коном (H. O’Conn) в 1981 г. [8] Интересно, что этот выдающийся американский гепатолог, приводя ссылки на иные известные к тому времени прогностические системы оценки исхода оперативного лечения портальной гипертензии, не упоминает работу Пью, опубликованную восемью годами ранее. До конца 1970-х годов прогностическая система Чайлда и Пью в основном использовалась хирургами. Причем многими исследователями она применялась именно в первоначальной редакции Чайлда и Теркотта вплоть до середины 1980-х гг. [9,10]. Гепатологи от Е.М. Тареева до Х. Кона считали состояние питания больного циррозом печени важным критерием стадии и прогноза этого заболевания.

Следующим серьезным этапом в развитии учения о циррозах печени стала классификация, предложенная в Акапулько (Мексика) в 1974 г. по рекомендации Международной ассоциации по изучению печени. Эта классификация с небольшими изменениями была принята ВОЗ в 1977 г. [11]. Она также не содержит разделения цирроза по степени компенсации. В советской гепатологии в это время была опубликована монография З.Г. Апросиной “Хронический активный гепатит как системное заболевание” (1981 г.). Автор рассматривает цирроз печени как закономерную стадию развития хронического активного гепатита, а терминальный цирроз описывает как “далеко зашедший”.

Интересно продолжить поиск по ключевому слову “декомпенсированный цирроз” в базе MEDLINE/PubMed. В период с 1962 по 1974 г. – от 1 до 5 публикаций в год, а в период с 1975 по 1981 г. – от 8 до 14 публикаций. При этом большая часть этих работ опубликована не на английском языке. В качестве иллюстрации использования авторами понятия декомпенсации цирроза приводим цитату из публикации, относящейся к этому периоду: “*14 из 16 пациентов находились в состоянии декомпенсации (наличие явного асцита и/или отеков)*” [12]. Широкое использование врачами и исследователями понятия декомпенсации болезни печени начинается с 80-х гг. прошлого столетия. Так, в 1982 г. поисковый запрос выдает уже 18 публикаций, а в 1985 – 28 публикаций, в которых одним из ключевых слов является “декомпенсированный цирроз”.

В монографии А.С. Логинова и Ю.Е. Блок “Хронические гепатиты и циррозы печени”, изданной в 1987 г., авторы уже свободно оперируют понятиями “компенсированный” и “декомпенсированный” цирроз и выделяют три стадии течения цирроза печени: “начальную стадию (стадию сосудистой и паренхиматозной компенсации), стадию субкомпенсации и конечную стадию

view3.qxp_Layout 1 19.09.2021 10:31 Page 9



сосудистой и/или паренхиматозной декомпенсации печени". Интерес для настоящего обсуждения представляют несколько аспектов такой классификации. Во-первых, авторы считают ее чем-то само собой разумеющимся ("как всякое самостоятельное заболевание"). Во-вторых, они разделяют "паренхиматозную" и "сосудистую" декомпенсации. И самое интересное, что к симптомам "начальной декомпенсации" авторы относят сосудистые телеангиоэктазии, пальмарную эритему, изменения терминальных фаланг пальцев и окраски ногтей, т.е. те симптомы заболевания печени, которые, конечно, сейчас никем в мире не рассматриваются как проявления декомпенсированного цирроза. Таким образом, авторы никак не фиксируют определения компенсации/субкомпенсации/декомпенсации, используют их достаточно произвольно и не привязывают эту классификацию к классификации Чайлд-Пью, известной врачебному сообществу к моменту выхода книги уже более 20 лет [13].

В 1994 г. на Международном конгрессе гастроэнтерологов в Лос-Анджелесе предложена ныне действующая классификация хронических диффузных заболеваний печени, основные положения которой были опубликованы в American Journal of Gastroenterology [14], а подробные комментарии экспертов – в журнале Hepatology [15]. Экспертным сообществом был принят целый ряд новых подходов в развитие учения о хроническом гепатите. Для целей настоящей работы важно подчеркнуть окончательное оформление представлений о циррозе печени как последней и необратимой стадии хронического гепатита.

В публикации особое внимание уделено клинической оценке тяжести цирроза. Авторы пишут: "*К счастью, хорошо проверенные клинические шкалы доступны для оценки степени тяжести цирроза печени. Главная среди них – оценка Чайлд в модификации Пью. Эта оценка широко использовалась, и была показана ее корреляция с выживаемостью и результатами трансплантации печени*" [15], т.е. впервые на международном уровне экспертами фиксируется применимость шкалы Чайлд-Пью, разработанной для прогноза *выживаемости* (ожидание события в будущем времени), для оценки *тяжести* цирроза печени (на момент оценки). Что особенно интересно, в публикации также не употребляются понятия "компенсации/декомпенсации" болезни печени или отдельных синдромов.

Итак, складывается впечатление, что одно из ключевых понятий современного учения о циррозах печени не имеет авторства, не имеет точного определения и представляется для врачебного сообщества чем-то само собой разумеющимся. Прогностическая шкала Чайлд-Пью становится жестко привязанной к определению степени компенсации (тяжести?) цирроза. К клиническим признакам декомпенсации цирроза, не нашедшим прямого отражения в системе Чайлд-Пью, относят кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода (ВРПВ) и желудка.

## Как понятие "декомпенсированный цирроз" имплементируется в клиническую практику?

В действующих рекомендациях Ассоциаций американских гепатологов и инфекционистов (AASLD/IDSA), посвященных лечению инфекции, вызванной вирусом гепатита С (HCV), больные с декомпенсированным циррозом печени выделены в отдельную группу. Экспертами подчеркивается, что "*больных с HCV-инфекцией, у которых имеется декомпенсированный цирроз – умеренная или тяжелая печеночная недостаточность, т.е. класс B или класс C по шкале Чайлд-Теркотт-Пью, следует направить к опытным специалистам, в идеале – в центр трансплантации печени*" [16]. Современная противовирусная терапия (ПВТ) гепатита С основана на использовании препаратов трех классов: ингибиторов протеазы (ИП), ингибиторов полимеразы и ингибиторов NS5A – фрагмента вируса. Ни один из препаратов, принадлежащих к этим классам, не рекомендовано применять в качестве монотерапии. Для клинического применения одобрен ряд лекарственных комбинаций, включающих два или три препарата из разных классов. Поскольку ИП ("-превиры") метаболизируются в печени, увеличение степени тяжести ее поражения приводит к нарастанию концентраций этих препаратов в крови, что потенциально может вызвать тяжелые гепатотоксические реакции. Эксперты AASLD прямо запрещают применение ингибиторов протеазы HCV у больных с декомпенсированным циррозом (классы B и C по шкале Чайлд-Пью). Аналогичные рекомендации предлагает Европейская ассоциация гепатологов (EASL) [17].

Одним из первых ИП, доступных для клинического применения в безынтерфероновых режимах, был симепревир. Симепревир метаболизируется системой цитохрома P450 3A печени и выводится с желчью. Площадь под кривой "концентрация-время" ($AUC_{24}$) у больных с циррозом Чайлд B больше в 2,4 раза, а у больных с циррозом Чайлд C – в 5,2 раза, чем у лиц с нормальной функцией печени [18]. К моменту вывода симепревира на рынок число возможных лекарственных комбинаций препаратов прямого противовирусного действия было не велико, и симепревир изучали у больных с декомпенсированным циррозом. Так, Modi и соавт. применяли комбинацию симепревира и софосбувира у 35 больных с циррозом Чайлд B и 7 больных с циррозом Чайлд C. У большей части пациентов, включенных в исследование, ранее наблюдались печеночная энцефалопатия (57%), кровотечения из ВРВП (24%) или задержка жидкости (88%). На фоне ПВТ не было зарегистрировано тяжелых эпизодов декомпенсации, требовавших госпитализации, или смерти.

В другом исследовании у 40 больных циррозом печени (19 – класса A, 21 – класса B), получавших симепревир, софосбувир и даклатасвир в течение 12 недель, средние фармакокинетические (ФК) показатели симепревира на 8-й неделе терапии (максимальная плазменная концентрация и $AUC_{24}$) у пациентов с циррозом

view3.qxp_Layout 1 19.09.2021 10:31 Page 10



класса В были всего в 2,2 раза выше, чем у пациентов с циррозом класса А [19]. При этом только у двух больных с циррозом класса В отмечались клинические признаки декомпенсации (кровотечение из ВРВП, желтуха). Симепревир у этих больных не отменяли.

Следующим препаратом, предложенным для лечения больных хроническим гепатитом С, была фиксированная лекарственная комбинация паритапревира, фармакокинетически усиленного ритонавиром, омбитасвира и дасабувира (ПрОД). Была также зарегистрирована лекарственная форма без дасабувира (ПрО). Этот препарат оказался высокоэффективным в отношении эрадикации HCV, но включал сразу два действующих вещества с печеночным метаболизмом: паритапревир и ритонавир.

Эффективность ПрОД в группе больных с компенсированным циррозом печени, инфицированных HCV 1b генотипа, в клиническом исследовании составила 100% [20]. При анализе результатов клинической практики появились сообщения о развитии у некоторых пациентов с продвинутым циррозом печени, получавших ПрОД или ПрО, желтухи, а в ряде случаев – быстром прогрессировании печеночной недостаточности и смерти. Предупреждение Американской администрации по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами (FDA) от 22 октября 2015 г. содержит информацию о 26 случаях развития печеночной недостаточности различной степени выраженности, 10 из которых закончились трансплантацией печени или смертью пациентов [21]. Это предупреждение основано на сообщениях врачей, лечивших пациентов с продвинутыми стадиями цирроза печени, без уточнения класса по Чайлд-Пью или иной оценки тяжести болезни. Отсутствие детальной информации об этих пациентах, а также информации об общем числе пациентов с продвинутыми стадиями заболевания, получавших ПрОД/ПрО в рамках обычной клинической практики, не позволяет составить корректное представление о частоте развития гепатотоксических реакций на фоне приема ПрОД/ПрО у больных с циррозом печени различной степени тяжести. На основании упомянутого предупреждения FDA изменена инструкция по приему ПрОД, в которой указано, что препарат противопоказан больным с циррозом Чайлд В. Poordad и соавт. (2017 г.) проанализировали исходы 1066 больных с компенсированным циррозом печени (Чайлд А), получавших ПрОД или ПрО в рамках клинических исследований. Декомпенсация цирроза печени наблюдалась у 13 (1,2%) пациентов и проявлялась асцитом (8 случаев), кровотечением из вен пищевода (4 случая) и печеночной энцефалопатией (2 случая) [22]. Предикторами развития декомпенсации были гипоальбуминемия, предшествующее употребление неселективных β-адреноблокаторов (!) и низкая виремия HCV. В целом, у 11% больных наблюдалось увеличение балла по шкале Чайлд-Пью до 7 и более во время лечения ПрОД/ПрО, в основном за счет увеличения концентрации билирубина. Большинство случаев клинических проявлений декомпенсации цирроза, по мнению исследователей, не были связаны с исследуемыми препаратами. В двух случаях имели место бактериальные инфекции, а в одном – асцит развился у пациента, у которого позже была диагностирована гепатоцеллюлярная карцинома. В то же время, при естественном течении компенсированного цирроза, вызванного HCV, частота развития декомпенсации в 5 раз выше и составляет 6,4% в год [23].

Исследователи из Израиля проанализировали опыт применения ПрОД у 661 больного гепатитом С, включая 410 больных с циррозом печени (в 6 случаях – Чайлд В) [24]. Эффективность данного режима ПВТ в условиях реальной клинической практики оказалась чрезвычайно высокой – 99%, в том числе у больных с циррозом печени. У 8 (2%) больных, включенных в анализ, за время ПВТ появились клинические признаки декомпенсации цирроза печени (асцит, печеночная энцефалопатия или тяжелая печеночная недостаточность). Только у 1 из 8 пациентов исходная оценка тяжести цирроза соответствовала классу В (7 баллов). Эрадикация вирусной инфекции по результатам лечения наблюдалась у половины (4 из 8) из этих больных. Предикторами развития декомпенсации были возраст (старше 75 лет), тромбоцитопения (<90000 в мкл), гипоальбуминемия (<35 г/л) и наличие эпизодов декомпенсации в анамнезе, но не оценка по Чайлд-Пью на момент начала терапии.

Изучение применения гразопревира в фиксированной комбинации с элбасвиром у больных с декомпенсированным циррозом печени ограничилось небольшим исследованием 2 фазы C-SALT [25]. Гразопревир применяли в дозе, составлявшей половину от дозы, считающейся терапевтической (50 мг/сут), у 30 больных с циррозом Чайлд В. За время исследования зарегистрированы 4 серьезных нежелательных явления, не связанных с препаратами. Лечение не было прервано преждевременно ни у одного пациента. Caro и соавт. (2017 г.) сравнивали фармакокинетику гразопревира у больных циррозом печени всех функциональных классов (А, В и С, вплоть до 12 баллов по Чайлд-Пью) и здоровых добровольцев, причем все больные, включенные в исследование, не были инфицированы HCV [26]. Пациенты принимали 200 мг, 100 мг или 50 мг гразопревира в течение 10 дней. Хотя площадь под кривой “концентрация-время” у больных с циррозом печени классов А, В и С была в 2, 5 и 12 раз, соответственно, выше, чем у здоровых добровольцев, никаких серьезных нежелательных явлений, связанных с гразопревиром, у больных с декомпенсированным циррозом печени отмечено не было.

Симепревир, ПрОД и гразопревир в комбинации с элбасвиром одобрены для клинического применения в Российской Федеранции. К моменту написания настоящей работы AASLD/IDSA и EASL не предлагают симепревир и ПрОД в качестве первой линии ПВТ хронического гепатита С. Эти препараты эффективны лишь при инфицировании некоторыми генотипами вируса, а в настоящее время рекомендован упрощенный

view3.qxp_Layout 1 19.09.2021 10:31 Page 11



подход к ПВТ гепатита С, при котором преимущество имеют пангенотипные режимы. Однако, принимая во внимание упомянутые выше особенности фармакокинетики "-превиров" у больных с декомпенсированным циррозом печени, эффективность и безопасность современных пангенотипных лекарственных комбинаций, включающих ИП, даже не изучаются в данной категории пациентов. Фармакокинетика глекапревира в фиксированной комбинации с пибрентасвиром изучалась после повторных приемов разовых доз у больных с циррозом классов А, В и С (по 6 человек в каждой группе). $AUC_{24}$ глекапревира была увеличена на 33% у больных с циррозом Чайлд А, в 2 раза – у больных с циррозом Чайлд В и в 11 раз – у пациентов с циррозом Чайлд С по сравнению с таковой у лиц с нормальной функцией печени [27]. Этого оказалось достаточно для отказа от клинического изучения и применения этой современной высокоэффективной пангенотипной комбинации у больных с оценкой функции печени по шкале Чайлд-Пью выше 6 баллов.

Подобная судьба постигла и комбинацию, считающуюся резервной у больных, не ответивших на первую линию ПВТ (софосбувир/велпатасвир/воксилапревир). Она также не изучалась в клинических исследованиях у больных с циррозом печени классов В и С по системе Чайлд-Пью и не рекомендована для клинического применения в данной группе больных.

Печеночная недостаточность может влиять на целый ряд параметров фармакокинетики лекарственных веществ – от всасывания до распределения и выведения. При циррозе печени замедление выведения лекарств является результатом шунтирования кровотока через печень, нарушения функции гепатоцитов и уменьшения объема печеночной ткани. Фармакокинетические и фармакодинамические изменения зависят от степени выраженности печеночной недостаточности и от свойств препарата. Подробный обзор влияния снижения функции печени на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств не является задачей настоящей работы. Опубликовано несколько обзоров по данной теме [28-30]. В современных исследованиях, посвященных изучению отдельных лекарств, часто сравниваются пациенты с разной степенью поражения печени, или степень тяжести не указывается. В некоторых исследованиях в одну группу объединены пациенты с разными типами заболевания печени. Кроме того, исследования такого типа обычно проводят в выборках с малым числом пациентов. Таким образом, обобщить результаты отдельных исследований непросто.

Очевидно, что у больных с продвинутым циррозом печени требуется коррекция доз препаратов, метаболизм которых происходит в печени, путем уменьшения дозы или кратности приема. Проблема в том, чтобы количественно оценить необходимые изменения дозы в зависимости от степени выраженности нарушений функции печени. В отличие от клиренса креатинина почками, не существует простого эндогенного маркера для количественной оценки функции печени в отношении метаболизма и выведения конкретных лекарств. Предложен ряд количественных тестов, которые измеряют выведение клетками печени экзогенных маркерных субстратов, таких как галактоза, сорбит, антипирин, кофеин, эритромицин и мидазолам, но ни один тест не получил широкого клинического применения для уточнения режимов дозирования лекарств у больных с печеночной недостаточностью.

Более того, коррекция доз лекарств с печеночным метаболизмом у больных с заболеваниями печени может привести лишь к уменьшению частоты и тяжести дозозависимых побочных эффектов (реакции типа А). Большинство гепатотоксических реакций не зависят от дозы препарата (являются идиосинкразическими или реакциями типа В). Уменьшение дозы препаратов не позволяет избежать таких побочных реакций.

Современные клинические рекомендации в отношении коррекции доз препаратов у больных с нарушенной функцией печени опираются на характеристику степени компенсации цирроза, которая, в свою очередь, плотно увязана с прогностической системой Чайлд-Пью. Эта полуколичественная шкала не позволяет количественно определить способность печени метаболизировать отдельные лекарства и предлагает клиницисту лишь приблизительные рекомендации по корректировке дозы препаратов. В частности, эта система не позволяет корректно оценить возможность применения эффективного и, в целом, безопасного класса ИП у больных с продвинутыми стадиями хронического гепатита С. Подобные ограничения накладываются и на применение других лекарственных средств.

## Заключение

Словарь иностранных слов предлагает следующее определение термина "компенсация" применительно к медицине: "*уравновешивание, выравнивание наступивших в организме болезненных расстройств путем соответствующих приспособлений, например, гипертрофии сердца при пороках клапанов*" [31]. Если придерживаться этого определения, то привычные для нас признаки "декомпенсации цирроза" характеризуют скорее наличие осложнений болезни (именно так они были описаны Е.М. Тареевым), чем выравнивание одних функций за счет приспособления других органов и систем. Таким образом, понятие "компенсации" не отражает патофизиологию изменений, развивающихся у больных терминальным циррозом печени.

Помимо терминологических нюансов, хочется подчеркнуть, что современная оценка тяжести цирроза (часто определяемая как "декомпенсация") не может быть релевантной для некоторых аспектов клиники, например, для оценки метаболизма и токсичности лекарств. Еще более важным представляется подчеркнуть неприемлемость оценки *тяжести* цирроза посредством шкал, изначально разработанных и валидированных для оценки *прогноза* [32-34]. Эти шкалы демонстрируют высокую эффективность при оценке краткосрочной и среднесрочной выживаемости

view3.qxp_Layout 1 19.09.2021 12:40 Page 12



больных циррозом печени различной этиологии, но “привязаны” к понятию “компенсации” без достаточных, на наш взгляд, оснований. Оценка прогноза болезни не тождественна оценке тяжести болезни. Для оценки собственно тяжести поражения (по сути, функционального резерва печени) в разное время предлагались различные фармакологические пробы, но ни одна из них не нашла применения в клинической практике.

Нам представляется важным, чтобы профессиональное сообщество нашло возможность разделить эти оценки. Ценность такого разделения мы попытались показать на примере неадекватного применения прогностической системы Чайлд-Пью при определении возможности применения ИП у больных с осложненным циррозом печени. Необходима разработка новых принципов оценки тяжести цирроза печени, в частности, применительно к нарушению метаболизма лекарств и потенциальной токсичности лекарств и их метаболитов.

**Конфликт интересов:** нет.


1. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br J Surg 1973;60(8):646-9.
2. Мясников А.Л. Хронические гепатиты и циррозы печени. Исторический очерк. В кн. Болезни печени. М.: МЕДГИЗ, 1949, 313-6.
3. Epstein FH, Lesser GT, Berger EY. Renal function in decompensated cirrhosis of the liver. Proc. Society for Experimental Biology and Medicine 1950;75(3):822-4.
4. Manguel M. [Decompensated hepatic cirrhosis]. El Dia Medico 1949;21:2957-61.
5. Sherlock S, Sepulveda B, Castillo PA, et al. Report of the Board for Classification and Nomenclature of Cirrhosis of the Liver. Gastroenterology 1956;31:213-6.
6. Wantz GE, Payne MA. Experience with portacaval shunt for portal hypertension. N Engl J Med 1961;265:721-8.
7. Child CG,Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. In: The Liver and Portal Hypertension. Child C (ed.). W.B.Saunders Company: Philadebhia. 1964, 50-64.
8. Conn HO. A peek at the Child-Turcotte classification. Hepatology 1981;1:673-6.
9. Cello JP, Deveney KE, Trunkey DD, et al. Factors influencing survival after therapeutic shunts. Results of a discriminant function and linear logistic regressions analysis. Amer J Surg 1981;141(2):257-65.
10. Christensen E, Schlichting P, Fauerholdt L, et al. Prognostic value of Child-Turcotte criteria in medically treated cirrhosis. Hepatology 1984;4(3):430-5.
11. Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, et al. The morphology of cirrhosis: definition, nomenclature, and classification. Bull WHO 1977;55(4):521-40.
12. Epstein M, Levinson R, Sancho J, et al. Characterization of the renin-aldosterone system in decompensated cirrhosis. Circ Res 1977;41(6):818-29.
13. Логинов А.С., Блок Ю.Е. Хронические гепатиты и циррозы печени. М.: Медицина, 1987.
14. Terminology of chronic hepatitis, hepatic allograft rejection, and nodular lesions of the liver: summary of recommendations developed by an international working party. Am J Gastroenterol 1994;89(8 Suppl):S177-81.
15. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, et al. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. Hepatology 1994;19(6):1513-20.
16. HCV guidance: recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. 2021. Available from: http://www.hcvguidelines.org.
17. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. J Hepatol 2020;73(5):1170-218.
18. Izquierdo L, Helle F, Francois C, et al. Simeprevir for the treatment of hepatitis C virus infection. Pharmacogenom Pers Med 2014;7:241-9.
19. Lawitz E, Poordad F, Gutierrez JA, et al. Simeprevir, daclatasvir and sofosbuvir for hepatitis C virus-infected patients with decompensated liver disease. J Viral Hepat 2017;24(4):287-94.
20. Feld JJ, Moreno C, Trinh R, et al. Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12 weeks. J Hepatol 2016;64(2):301-7.
21. Food and Drug Administration (FDA). Hepatitis C Treatments Viekira Pak and Technivie: Drug Safety Communication - Risk of Serious Liver Injury. Available from: http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm468634.htm.
22. Poordad F, Nelson DR, Feld JJ, et al., Safety of the 2D/3D direct-acting antiviral regimen in HCV-induced Child-Pugh A cirrhosis - A pooled analysis. J Hepatol 2017;67(4):700-7.
23. Alazawi W, Cunningham M, Dearden J, et al. Systematic review: outcome of compensated cirrhosis due to chronic hepatitis C infection. Aliment Pharmacol Ther 2010;32(3):344-55.
24. Zuckerman E, Ashkenasi E, Kovalev Y, et al. The real-wolrd Israeli experience of treating chronic hepatitis C, genotype 1 patients with advanced fibrosis with paritaprevir/ritonavir/ombitasvir, dasabuvir with or without ribavirin: a large multicenter cohort trial. 2016; https://www.natap.org/2016/EASL/EASL_16.htm.
25. Jacobson I, Poordad F, Firpimorell R, et al. Efficacy and safety of grazoprevir and elbasvir in hepatitis C genotype 1infected patients with ChildPugh class B cirrhosis (CSALT part A). J Hepatol 2015;62( Suppl 2):S193-S194.
26. Caro L, Wenning L, Guo Z, et al. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of grazoprevir, a HCV protease inhibitor. Antimicrob Agents Chemother 2017;61(12):e00813-17..
27. Kosloski MP, Wang H, Pugatch D, et al. Pharmacokinetics and safety of glecaprevir and pibrentasvir in HCV-negative subjects with hepatic impairment. Eur J Clin Pharmacol 2019;75(2):217-26.
28. Rodighiero V. Effects of liver disease on pharmacokinetics. An update. Clin Pharmacokin 1999;37(5):399-431.
29. Sonne J. Drug metabolism in liver disease: implications for therapeutic drug monitoring. Ther Drug Monitor 1996;18(4):397-401.
30. Verbeeck RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. Eur J Clin Pharmacol 2008;64(12):1147-61.
31. Словарь иностранных слов. 3-е изд. И.В. Лехин, Ф.Н. Петров, 1949.
32. Peng Y, Qi X, Guo X, Child-Pugh versus MELD score for the assessment of prognosis in liver cirrhosis: A systematic review and meta-Analysis of observational studies. Medicine 2016;95(8):e2877.
33. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. J Hepatol 2006;4 4(1):217-31.
34. Wiesner RH, Mcdiarmid SV, Kamath PS, et al. MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. Liver Transpl 2001;7(7):567-80.


## Eligibility of the prognostic systems in assessing the severity of liver cirrhosis

**V. Syutkin**

Sklifosovsky Scientific Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia

Assessment of the severity of liver cirrhosis as a mandatory parameter includes a characteristic of the degree of its compensation. Detailed historical research has shown that this characteristic of liver disease has no authorship, no precise definition, and seems to be a matter of course for the medical community. Moreover, the term “decompensation” (the adjustment of certain functions due to the adaptation of other organs and systems) does not reflect the pathophysiology of changes developing in patients with terminal liver cirrhosis. When determining the degree of compensation for cirrhosis, physicians are forced to focus on the classification of Child and Turcotte in Pugh's modification. This system was developed to assess the outcome of surgical treatment of portal hypertension and validated to predict the survival of patients with liver cirrhosis (expectation of an event in the future) in the short and medium term, but cannot be correctly applied to assess the severity of liver cirrhosis (at the time of assessment). The inadequacy of the Child-Pugh prognostic system for assessing the severity of liver cirrhosis was shown by the example of determining the possibility of using HCV protease inhibitors in patients with complicated (“decompensated”) liver cirrhosis. It is necessary to develop new principles for assessing the severity of liver cirrhosis, in particular, in relation to the disorders of drug metabolism and the potential toxicity of drugs and their metabolites.

**Key words.** *Liver cirrhosis, decompensation, severity of liver disease, Child-Pugh scale, protease inhibitors, hepatitis C, history of medicine.*

**Conflict of interest:** none declared.

**Correspondence to:** V. Syutkin. Sklifosovsky Scientific Research Insti tute of Emergency Medicine. Sukharevskaya sq. 3, Moscow 129090, Russia. vladsyutkin@gmail.com.

**To cite:** Syutkin V. Eligibility of the prognostic systems in assessing the severity of liver cirrhosis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(3):7-12 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2021-3-7-12.

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

# Современные суждения о вакцинации против COVID-19 при аутоиммунных воспалительных ревматических заболеваниях

Ю.В. Муравьев

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

**Для корреспонденции:** Ю.В. Муравьев. 115522 Москва, Каширское шоссе, 34А. myrawyu@mail.ru

Представлены современные суждения о вакцинации против COVID-19 при аутоиммунных воспалительных ревматических заболеваниях (АИВРЗ), несколько различающиеся у разных экспертов, но в целом сходные в понимании необходимости вакцинации. Данные об эффективности и безопасности вакцинации против COVID-19 при АИВРЗ весьма ограничены, поскольку таких больных не включали в клинические исследования I–III фаз. На сегодняшний день нет доказательств того, что вакцинация может полностью предотвратить заражение SARS-CoV-2, хотя и считается краеугольным камнем в борьбе с пандемией, поэтому больные АИВРЗ должны соблюдать все меры, уменьшающие риск заражения, включая ношение маски, гигиену рук и социальное дистанцирование.

**Ключевые слова.** *Вакцинация против COVID-19, аутоиммунные воспалительные ревматические заболевания, базисные противовоспалительные препараты, генно-инженерные биологические препараты.*

**Для цитирования:** Муравьев Ю.В. Современные суждения о вакцинации против COVID-19 при аутоиммунных воспалительных ревматических заболеваниях. Клин фармакол тер 2021;30(3):13-17 [Muravyov YuV. Current judgments regarding COVID-19 vaccination in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(3):13-17 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2021-3-13-17.

Благодаря усилиям международного медицинского сообщества за короткий период времени были созданы вакцины для борьбы с пандемией COVID-19. Однако данные об эффективности и безопасности применяемых вакцин при аутоиммунных воспалительных ревматических заболеваниях (АИВРЗ), особенно на фоне иммуносупрессивной терапии, практически отсутствуют, поскольку таких больных не включали в клинические исследования I–III фаз. Принимая во внимание меры предосторожности, зарубежные коллеги разработали образец правил вакцинации против COVID-19 при АИВРЗ [1]:

1. Желательна клиническая ремиссия АИВРЗ до вакцинации.
2. По возможности, начало иммуносупрессивной терапии АИВРЗ следует отложить до завершения вакцинации.
3. Антиметаболиты, ингибиторы кальциневрина и Янус-киназ следует принимать за 10 дней до и через 10 дней после каждой дозы вакцины.
4. Дозу преднизона (>0,5 мг/кг) или эквивалентную дозу синтетических глюкокортикостероидов (ГКС) следует снизить до <10 мг/сут в течение 10 дней до и после каждой дозы вакцины (если возможно).
5. Пациенты, получающие терапию ритуксимабом, должны быть вакцинированы за месяц до или через 6-8 мес после инфузии препарата.
6. Больных, которые ежемесячно получают внутривенную пульс-терапию циклофосфамидом/метилпреднизолоном, следует вакцинировать до или сразу после завершения 6-месячного курса лечения.
7. Вакцинацию следует проводить после того, как концентрация антицитокиновых препаратов достигнет исходного уровня в сыворотке крови.
8. Если некоторые больные не хотят соблюдать указанные выше меры предосторожности, их следует вакцинировать, не прекращая иммуносупрессивную терапию.
9. Во всех случаях, независимо от соблюдения этих рекомендаций, титры антител против SARS-CoV-2 следует проверять через 2–4 недели после последней дозы вакцины и через 3 и 6 недель месяцев в дальнейшем.

При разработке рекомендаций по вакци-

actual3.qxp_Layout 1 19.09.2021 12:54 Page 14



нации против COVID у пациентов с АИВРЗ Американская коллегия ревматологов (АКР) опубликовала несколько отличающиеся соображения [2]:

- Рекомендации АКР не отменяют суждений врачей-ревматологов и больных, поскольку основаны на косвенных доказательствах. Все утверждения будут обновляться по мере появления новых данных.
- Сообществу ревматологов недостаточно знаний для максимального увеличения пользы вакцинации, учитывая вариабельность течения АИВРЗ, методов их лечения и количества сопутствующих заболеваний.
- Прямых доказательств безопасности мРНК вакцины против COVID-19 у пациентов с АИВРЗ нет, однако нет и оснований ожидать, что вред от вакцины превзойдет ее ожидаемую пользу.
- Дальнейшее, быстро меняющееся течение пандемии, представляется неопределенным.
- Риск, связанный с отсрочкой вакцинации и, соответственно, невозможностью уменьшить вероятность развития COVID-19, должен быть сопоставлен с возможным снижением эффекта вакцинации, если она проводится при неоптимальных обстоятельствах.
- При подготовке рекомендаций по вакцинации необходимо обеспечить доступность изложения информации.
- Ревакцинация возможна, если будет доказано, что она необходима.
- Лечащий врач-ревматолог обязан обсудить с больным АИВРЗ целесообразность вакцинации против COVID-19.
- Пациент с АИВРЗ должен принимать участие в ре - шении вопроса о вакцинации против COVID-19.
- У пациентов с АИВРЗ риск развития развития вирусных инфекций выше, чем в общей популяции.
- Учитывая влияние возраста и пола, у больных АИВРЗ выше риск госпитализации с COVID-19 по сравнению с населением в целом.
- У пациентов с АИВРЗ прогноз, связанный с развитием COVID-19, хуже, чем в общей популяции у людей того же возраста и пола.
- В зависимости от состояния пациента с АИВРЗ и проводимого лечения существует значительная вариабельность факторов риска заболевания COVID-19.
- Учитывая повышенный риске развития COVID-19, больные АИВРЗ должны иметь приоритет для вакцинации по сравнению с популяцией населения того же возраста и пола.
- Кроме известной аллергии на компоненты вакцины, нет никаких дополнительных противопоказаний к вакцинации против COVID-19 при АИВРЗ.
- Ожидаемый ответ на вакцинацию COVID-19 у многих больных АИВРЗ, получающих системную иммуномодулирующую терапию, вероятно, будет невысоким по величине и продолжительности по сравнению с таковым в общей популяции.
- Как правило, вакцинация должна проводиться в условиях хорошо контролируемого АИВРЗ.
- Теоретически существует риск обострения АИВРЗ после вакцинации против COVID-19.
- Польза вакцинации от COVID-19 при АИВРЗ превосходит потенциальный риск возникновения нового аутоиммунного процесса.

Рекомендации АКР по вакцинации против COVID-19 при АИВРЗ:

- Больным АВРЗ следует предложить вакцинацию от COVID-19 в соответствии с возрастными ограничениями, установленными Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA).
- Больным АИВРЗ следует проводить вакцинацию от COVID-19 в соответствии с возрастными ограничениями, установленными Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA).
- Результаты изучения мРНК вакцин против COVID-19, доступных в США, не позволяют отдать предпочтение какой-либо из них.
- Даже если введение первой дозы вакцины сопровождалось несерьезными нежелательными реакциями, то пациентам с АИВРЗ необходимо ввести вторую дозу той же вакцины.
- Не следует регулярно проводить лабораторные исследования (например, тесты на IgM и/или IgG антитела к S-белку или нуклеокапсидным белкам) для оценки иммунитета против COVID-19 после вакцинации, а также для оценки необходимости вакцинации у невакцинированного пациента.
- После вакцинации от COVID-19 больные АИВРЗ должны продолжать выполнять все рекомендации в отношении физического дистанцирования и других профилактических мер.
- Члены семьи больных АИВРЗ должны пройти вакцинацию от COVID-19, чтобы обеспечить защиту пациента, однако им не рекомендуется проводить вакцинацию в приоритетном порядке.
- Больным АИВРЗ, за исключением имеющим опасное для жизни состояние (например, находящимся в отделении интенсивной терапии по любой причине), вакцинация против COVID-19 должна проводиться как можно быстрее, независимо от активности и тяжести заболевания.
- Больным АИВРЗ с опасным для жизни состоянием (например, находящимся в отделении интенсивной терапии по любой причине) вакцинацию от COVID-19 следует отложить до тех пор, пока их состояние не улучшится.
- Больные АИВРЗ со стабильной или низкой активностью должны пройти вакцинацию от COVID-19.
- Больные АИВРЗ, не получающие иммуномодулирующее лечение, должны до ее назначения получить первую дозу вакцины от COVID-19 .

В дальнейшем была опубликована вторая версия рекомендаций АКР по вакцинации больных АИВРЗ от COVID-19 (табл. 1, 2). Предполагается, что они будут обновляться по мере появления новых данных о без-

actual3.qxp_Layout 1 19.09.2021 10:33 Page 15



**ТАБЛИЦА 1. Обновленные рекомендации АКР по срокам вакцинации против COVID-19 на фоне иммуномодулирующей терапии у больных АИВРЗ***

| Препараты | Рекомендации по срокам введения вакцины против COVID-19 | Консенсус экспертов |
|---|---|---|
| Гидроксихлорохин, сульфасалазин, лефлуномид, апремиласт, внутривенный иммуноглобулин | Не откладывать и не изменять сроки введения вакцины | Высокий |
| Метотрексат, микофенолата мофетил, азатиоприн, циклофосфамид (внутрь или парентерально), ингибиторы ФНО, ИЛ-6, ИЛ-1, ИЛ-17, ИЛ-12/23, ИЛ-23, белимумаб, ингибиторы Янус-киназ, абатацепт (внутривенно или подкожно), ингибиторы кальциневрина, ГКС (<20 мг/сут в пересчете на преднизолон) | Не откладывать и не изменять сроки введения вакцины | Умеренный |
| Ритуксимаб | Если риск развития COVID-19 у пациента низкий или может быть снижен с помощью профилактических мер, например, самоизоляции, планировать начало вакцинации за 4 недели до следующего запланированного цикла применения ритуксимаба | Умеренный |

Примечание: *рекомендации по отказу от терапии предполагают, что заболевание достаточно хорошо контролируется, чтобы можно было на время прервать лечение; в противном случае решение следует принимать в индивидуальном порядке с учетом соответствующих обстоятельств. Ингибиторы рецепторов ИЛ-6 – сарилумаб и тоцилизумаб, антагонисты рецептора ИЛ-1 – анакинра и канакинумаб, ингибиторы ИЛ-17 – иксекизумаб и секукинумаб, ингибиторы ИЛ-12/ИЛ-23 – устекинумаб, ингибиторы ИЛ-23 – гуселкумаб и ризанкизумаб, ингибиторы Янус-киназ – барицитиниб, тофацитиниб и упадацитиниб

**ТАБЛИЦА 2. Обновленные рекомендации АКР по иммуномодулирующей терапии у пациентов с АИВРЗ при вакцинации против COVID-19**

| Препараты | Рекомендации по применению иммуномодуляторов | Консенсус экспертов |
|---|---|---|
| Гидроксихлорохин, апремиласт, внутривенный иммуноглобулин, ГКС (в дозе <20 мг/сут в пересчете на преднизолон) | Без изменений | Высокий |
| Сульфасалазин, лефлуномид, азатиоприн, циклофосфамид (внутрь), ингибиторы ФНО, ИЛ-6, ИЛ-1, ИЛ-17, ИЛ-12/23, ИЛ-23, белимумаб, ингибиторы кальциневрина (внутрь), ГКС (≥20 мг/сут в пересчете на преднизолон) | Без изменений | Умеренный |
| Микофенолата мофетил | При контролируемом течении заболевания воздержаться от приема в течение 1 недели после введения каждой дозы вакцины | Умеренный |
| Метотрексат | При контролируемом течении заболевания воздержаться от применения в течение 1 недели после введения каждой из двух доз вакцины или в течение 2 недель после введения однодозовой вакцины | Умеренный |
| Ингибиторы Янус-киназ | Воздержаться от применения ингибиторов Янус-киназ в течение 1 недели после каждой дозы вакцины. | Умеренный |
| Абатацепт (подкожно) | Воздержаться от применения абатацепта в течение 1 недели до и 1 недели после введения первой дозы вакцины COVID-19, без перерыва при введении второй дозы вакцины. | Умеренный |
| Абатацепт (внутривенно) | Ввести первую дозу вакцины через 4 недели после инфузии абатацепта и отложить последующую инфузию абатацепта на 1 неделю, при введении второй дозы коррекция схемы применения абатацепта не требуется. | Умеренный |
| Циклофосфамид (внутривенно) | Вводить циклофосфамид примерно через 1 неделю после каждой дозы вакцины, если это возможно | Умеренный |
| Ацетаминофен, нестероидные противовоспалительные препараты | При стабильном течении заболевании воздержаться от применения в течение 24 ч до вакцинации . | Умеренный |
| Ритуксимаб | Если риск развития COVID-19 у пациента низкий или может быть снижен с помощью профилактических мер, например, самоизоляции, планировать начало вакцинации за 4 недели до следующего запланированного цикла применения ритуксимаба. После введения второй дозы вакцины отложить применение ритуксимаба на 2-4 недели, если позволяет ативность болезни | Умеренный |

опасности и эффективности как мРНК-вакцин, так и вакцин у больных АИВРЗ [3].

Ревматологи Сингапура подготовили вопросы, относящиеся к принятию клинических решений по вакцинации COVID-19 больных АИВРЗ:

1. Подвержены ли больные АИВРЗ повышенному

actual3.qxp_Layout 1 19.09.2021 10:33 Page 16



риску неблагоприятных исходов COVID-19?
2. Являются ли одобренные вакцины против COVID-19 безопасными, иммуногенными и эффективными при АИВРЗ?
3. Являются ли другие рекомендуемые неживые вакцины (не относящиеся к COVID-19) безопасными, иммуногенными и эффективными при АИВРЗ?
4. Какое влияние оказывают различные препараты, используемые при АИВРЗ, на иммуногенность вакцин?

Сингапурским обществом ревматологов были сформулированы следующие принципы и рекомендации по вакцинации от COVID-19 [4].

*Принципы:*

1. Вакцинация пациентов с АИВРЗ должна проводиться в соответствии с национальной политикой.
2. Решение о вакцинации должно быть индивидуальным, поэтому врач должен рассказать больному о потенциальных риске и пользе вакцинации (или ее пропуска), графике вакцинации и доступных вакцинах, чтобы принять совместное решение.

*Рекомендации:*

1. Пациентам с АИВРЗ настоятельно рекомендуется вакцинация против COVID-19, учитывая повышенный риск заражения SARS-CoV-2 и неблагоприятных исходов заболевания.
2. Вакцинация против COVID-19 условно рекомендуется при неактивном АИВРЗ, если это возможно.
3. Условно рекомендуется продолжение терапии иммуномодулирующими лекарственными препаратами, кроме ритуксимаба, одновременно с вакцинацией против COVID-19.
4. Условно рекомендуется вакцинация против COVID-19 до назначения ритуксимаба, если это возможно. Во время терапии ритуксимабом вакцинацию следует проводить как минимум через 6 месяцев после введения последней дозы и/или за 4 недели до следующей инфузии.
5. Определять титры антител к белкам SARS-CoV-2 после вакцинации против COVID-19 не рекомендуется, так как корреляция между ними и степенью защиты от заражения не установлена.
6. Настоятельно рекомендуется вакцинация против COVID-19 членов семьи больных АИВРЗ, с которыми они контактируют.
7. Условно рекомендуется применение любой из одобренных вакцин против COVID-19 без каких-либо особых предпочтений.

Еще одни рекомендации по вакцинации против COVID-19 наши корейские коллеги разработали с учетом вопросов больных АИВРЗ [5].

*Вопросы:*

- Необходима ли вакцинация против COVID-19 больным АИВРЗ?
- Подвержены ли больные АИВРЗ высокому риску заражения COVID-19?
- Безопасна ли вакцина против COVID-19 для больных АИВРЗ?
- Может ли вакцина против COVID-19 ухудшить течение АИВРЗ?
- Что следует делать, если после вакцинации развились нежелательные реакции?
- Безопасна ли вакцинация на фоне применения генно-инженерных биологических препаратов? Следует ли воздержаться от применения определенных лекарственных препаратов?
- Какую вакцину среди доступных следует выбрать?
- Возможно ли применение вакцины против COVID-19 вместе с другими вакцинами, в частности против гриппа или пневмококка?
- Следует ли отменить любые медицинские процедуры или хирургические операции из-за вакцинации против COVID-19?
- Следует ли проконсультироваться у врача-ревматолога до вакцинации против COVID-19 ?

*Рекомендации:*

- Доступные в настоящее время вакцины против COVID-19 являются неживыми и безопасны для больных АИВРЗ, получающих иммуносупрессивное лечение.
- Риск обострения АИВРЗ после вакцинации низкий.
- Больные АИВРЗ должны получить вакцину против COVID-19, если она не противопоказана из-за предыдущей аллергической реакции на вакцину или ее компоненты.
- Для исключения анафилаксии больные должны находиться под наблюдением не менее 15 минут после вакцинации.
- Прием базисных противовоспалительных препаратов следует продолжать во время вакцинации. Для повышения эффективности вакцины время введения ритуксимаба, метотрексата и абатацепта нужно скорректировать.
- После вакцинации следует соблюдать общие меры защиты от инфекции COVID-19, такие как ношение маски, мытье рук и социальное дистанцирование.

Любая вакцина не может полностью предотвратить заражение SARS-CoV-2. Тем не менее, вакцинация является краеугольным камнем в борьбе с пандемией COVID-19, хотя данные об иммуногенности и безопасности вакцин у больных АИВРЗ ограничены. Недавно опубликованы результаты многоцентрового обсервационного сравнительного исследования иммуногенности и безопасности вакцины BNT162b2 у больных АИВРЗ (n=686) и пациентов контрольной группы (n=121) [6]. Уровни IgG антител против белков S1/S2 SARS-CoV-2 в сыворотке крови измеряли через 2–6 недель после введения второй дозы вакцины. Иммуногенность и безопасность вакцинации и активность АИВРЗ оценивали в течение 6 недель после введения второй дозы вакцины. После вакцинации частота серопозитивности и уровни IgG антител у больных АИВРЗ были значительно ниже, чем в контрольной группе ($p<0,0001$). Факторами риска снижения иммуногенности были пожилой возраст и лечение ГКС, ритуксимабом, микофенолата мофетилом и абатацептом.

actual3.qxp_Layout 1 19.09.2021 10:33 Page 17



Ритуксимаб был основной причиной отсутствия ответа на вакцинацию. Поствакцинальных случаев COVID-19 среди больных АИВРЗ не было, а в контрольной группе был зарегистрирован один легкий случай. Основные нежелательные реакции (НР) у пациентов с АИВРЗ включали в себя смерть (n=2) через несколько недель после введения второй дозы вакцины, опоясывающий герпес (n=6), увеит (n=2) и перикардит (n=1). Активность основного заболевания у большинства больных оставалась стабильной. По мнению авторов, вакцина BNTb262 была иммуногенной у большинства больных АИВРЗ и обладала приемлемым профилем безопасности. Лечение ГКС, ритуксимабом, микофенолатом мофетила и абатацептом связано со значительным снижением индуцированного BNT162b2 иммунитета.

EULAR и ассоциации ревматологов многих стран рекомендуют вакцинацию против COVID-19 больных АИВРЗ [7-10]. Однако, препятствием для ее проведения становится нерешительность больных АИВРЗ, обусловленная опасениями развития НР и обострения болезни. Поэтому необходима четкая информация о том, что при вакцинации против COVID-19 существует незначительный риск обострений АИВРЗ, а НР обычно легкие и контролируемые [11]. В то же время анализ опубликованных данных показал, что распространенность нерешительности в отношении вакцинации против COVID-19 среди медицинских работников во всем мире колеблется от 4,3 до 72% (в среднем 22,5% среди 76 471 опрошенного) и была главным образом обусловлена опасениями по поводу эффективности и потенциальных НР [12].

Согласно рекомендациям Ассоциации ревматологов России решение о проведении вакцинации против SARS-CoV-2 должно быть индивидуализированным с учетом текущей эпидемической ситуации, активности АИВРЗ и характера проводимой терапии и основываться на достижении взаимопонимания между врачом и больным после обсуждения пользы, риска, достоинств и недостатков вакцин, учитывая данные опубликованных клинических исследований [13].

Таким образом, на сегодняшний день решение о необходимости вакцинации больных АИВРЗ против COVID-19 не вызывает сомнений.

**Конфликт интересов:** нет.


1. Moutsopoulos HM. A recommended paradigm for vaccination of rheumatic disease patients with the SARS-CoV-2 vaccine. J Autoimmun 2021;121:102649.
2. Curtis JR, Johnson SR, Anthony DD, et al. American College of Rheumatology Guidance for COVID-19 vaccination in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases: Version 1. Arthritis Rheumatol 2021;73(7):1093-107.
3. Curtis JR, Johnson SR, Anthony DD , et al. American College of Rheumatology Guidance for COVID-19 vaccination in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases: Version 2. Arthritis Rheumatol. 2021 Jun 15. doi: 10.1002/art.41877
4. Santosa A, Xu C, Arkachaisri T, et al. Recommendations for COVID-19 vaccination in people with rheumatic disease: developed by the Singapore Chapter of Rheumatologists. Int J Rheum Dis 2021;24(6):746-57.
5. Park JK, Lee EB, Shin K, et al. Korean College of Rheumatology Task Force for COVID-19 vaccine guidance for patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. COVID-19 vaccination in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: Clinical Guidance of the Korean College of Rheumatology. J Korean Med Sci 2021;36(12):e95.
6. Furer V, Eviatar T, Zisman D, et al. Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases and in the general population: a multicentre study. Ann Rheum Dis 2021 Jun 14:annrheumdis-2021-220647.
7. https://www.rheumatology.org.uk/practice-quality/covid-19-guidance; last accessed 12.01.2021.
8. https://dgrh.de/Start/Wissenschaft/Forschung/COVID-19/Impfung-gegen-SARS-CoV2.html) last accessed 12.01.2021.
9. Ferretti F, Cannatelli R, Benucci M, et al. How to manage COVID-19 vaccination in immune-mediated inflammatory diseases: An expert opinion by IMIDs Study Group. Front Immunol 2021;12:656362.
10. Tam LS, Tanaka Y, Handa R, et al. Updated APLAR consensus statements on care for patients with rheumatic diseases during the COVID-19 pandemic. Int J Rheum Dis 2021;24(6):733-45.
11. Gaur P, Agrawat H, Shukla A. COVID-19 vaccine hesitancy in patients with systemic autoimmune rheumatic disease: an interview-based survey. Rheumatol Int 2021;41(9):1601-5.
12. Biswas N, Mustapha T, Khubchandani J, Price JH. The nature and extent of COVID-19 vaccination hesitancy in healthcare workers. J Community Health 2021 Apr 20:1–8. doi: 10.1007/s10900-021-00984-3.
13. Насонов Е.Л., Лила А.М., Мазуров В.И. и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекомендации Общероссийской общественной организации “Ассоциация ревматологов России”. Научно-практическая ревматология 2021;59(3):239-54 [Nasonov EL, Lila AM, Mazurov VI, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and immune-mediated rheumatic diseases. Recommendations of the Association of Rheumatologists of Russia. Rheumatology Science and Practice 2021;59(3):239-54 (In Russ.)].


## Current judgments regarding COVID-19 vaccination in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases


**Yu.V. Muravyov**

Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia



The author reviews the current attitudes to vaccination against COVID-19 in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. Most experts admit the need in vaccination, although data on its effectiveness and safety in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases are limited, since such patients were not enrolled in phase I-III clinical trials. Vaccination is a cornerstone in the fight against the COVID-19 pandemic, althogh it cannot completely prevent SARS-CoV-2 infection. Therefore, vaccinated patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases should adhere to all measures that reduce the risk of infection, including wearing a mask, hand hygiene and social distancing.



**Key words.** *Vaccination, COVID-19, autoimmune inflammatory rheumatic diseases, DMARDs, biologics.*

**Conflict of interest:** none declared.



**Correspondence to:** Yu.V. Muravyov. Kashirskoye Highway, 34A, Moscow 115522, Russia. myrawyu@mail.ru



**To cite:** Muravyov YuV. Current judgments regarding COVID-19 vaccination in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(3):13-17 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2021-3-13-17.

lecture3.qxp_Layout 1 19.09.2021 10:36 Page 18



# Патогенетические аспекты и подходы к терапии спастичности

Е.А. Катунина

Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, отдел нейродегенеративных заболеваний ФГБУ "Федеральный центр мозга и нейротехнологий" ФМБА РФ, Москва

**Для корреспонденции:** Е.А. Катунина, Москва, 117997, ул. Островитянова,1. e.lkatunina@mail.ru

**Для цитирования:** Катунина Е.А. Патогенетические аспекты и подходы к терапии спастичности. Клин фармакол тер 2021;30(3):18-24 [Katunina EA. Pathogenesis and treatment of spasticity. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(3):18-24 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2021-3-18-24.

В обзорной статье рассматриваются механизмы спастичности, которая в сочетании с парезом является наиболее частым проявлением инсульта, а также встречается при ряде других заболеваний. Перечислены основные патогенетические звенья, особенности клиники и направления терапии спастичности при инсульте, включая применение миорелаксантов центрального (толперизон, баклофен, тизанидин) и периферического (ботулотоксин А) действия, а также немедикаментозные и хирургические методы лечения.

**Ключевые слова.** *Спастичность, инсульт, миорелаксанты, толперизон.*

Спастичность в сочетании с парезом является одним из наиболее частых неврологических синдромов. Спастичность может быть следствием инсульта, черепно-мозговой и спинальной травмы, нейроинфекции, опухоли, рассеянного склероза, бокового амиотрофического склероза, детского церебрального паралича (ДЦП), нейродегенеративных заболеваний. Самой частой причиной спастичности является ДЦП, реже – инсульт и спинальная травма [1]. Показатели распространенности постинсультной спастичности варьируются в широких пределах – 30-500 человек на 100000 населения [2]. Разброс показателей обусловлен различиями в системах оценки и сроках ее проведения. По данным эпидемиологических исследований, проведенных в Российской Федерации, распространенность постинсультной спастичности составляет 32 человека на 100000 населения [3]. Чаще всего отмечается формирование постинсультной спастичности в руке и ноге (68%), реже – только в руке (15%) или только в ноге (18%) [4]. В большинстве работ указывается, что спастичность развивается через 3-12 мес после инсульта [5], однако формирование повышенного тонуса начинается уже в первые недели после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения [6]. Так, через 1–4 недели после инсульта спастичность развивается у 4–27% пациентов, через 1–3 мес – у 19–26,7%, а через 3–6 мес – у 17–42,6% [7].

## Механизмы развития спастичности

Существует несколько определений спастичности. Чаще всего ее определяют как зависимое от скорости увеличение сопротивления (тонуса) мышцы при ее пассивном растяжении [8]. Спастичность рассматривается как ведущее проявление синдрома верхнего мотонейрона, наряду с мышечной слабостью, повышением сухожильных рефлексов и развитием патологических рефлексов. Вопросы патогенеза постинсультной спастичности многогранны и во многом остаются неясными. На сегодняшний день очевидно, что спастичность не является следствием поражения какой-либо определенной структуры или отдельного двигательного тракта. При постинсультной спастичности наряду с повреждением пирамидных путей отмечается обязательное вовлечение проходящих рядом с ними на всем протяжении головного и спинного мозга экстрапирамидных проводников (дорзальный и медиальный ретикулоспинальный, вестибулоспинальный, руброспинальный, тектоспинальный). Наибольшее значение в формировании спастичности принадлежит ретикулоспинальному тракту.

lecture3.qxp_Layout 1 19.09.2021 10:36 Page 19



При изолированном повреждении пирамидных путей, что наблюдается при поражении продолговатого мозга в области пирамид, отмечается низкий мышечный тонус с развитием пареза дистальных отделов конечностей и преимущественной утратой тонких движений кисти.

Повреждение супраспинальных структур, пирамидных и экстрапирамидных проводников сопровождается изменением баланса тормозных и возбуждающих влияний на сегментарном уровне. Блокада надсегментарных влияний приводит к денервации α- и γ-мотонейронов и запускает процесс перестройки работы сегментарного аппарата. Развивается гипервозбудимость мотонейронов, меняются синаптические связи с денервированными интернейронами, в результате чего механизмы реципрокного торможения через вставочные клетки Реншоу становятся неэффективными, что еще больше увеличивает возбудимость мотонейронов. Меняется обработка афферентного сигнала к α-мотонейронам, развивается избыточная афферентация по Iа-волокнам, что также повышает рефлекторную возбудимость и сопровождается развитием болезненных мышечных спазмов [9]. Мышечный спазм, в свою очередь, ведет к дальнейшему усилению болевых ощущений и формированию сегментарных “порочных кругов” [10]. Подтверждением повышения рефлекторной возбудимости является усиление Н-рефлекса, представляющего рефлекторный ответ мышцы на раздражение чувствительных волокон периферического нерва [11]. Реализацией повышенной рефлекторной возбудимости являются клонусы и синкинезии. Таким образом, важнейшими звеньями развития спастичности являются изменения на сегментарном уровне с развитием гиперактивности мотонейронов спинного мозга, снижение пресинаптического торможения по Iа-афферентным волокнам, нарушение реципрокного и возвратного торможения.

В последние годы в механизмах развития спастичности большое значение уделяется функциональным и структурным изменениям в головном и спинном мозге, происходящим после развития инсульта, – механизмам нейропластичности. Реорганизация функциональных связей играет значительную роль в восстановлении нарушенных функций, однако не всегда происходящие изменения имеют однозначно положительный характер. На фоне инсульта расширяется зона представительства паретичной части тела в моторной и сенсорной коре, приводящая к дисбалансу внутрикоркового возбуждения и торможения в сторону преобладания возбуждения, что сказывается на нисходящем супраспинальном контроле [12,13]. Кроме того, функциональная перестройка происходит и на уровне сегментарного аппарата спинного мозга. Денервированные α-мотонейроны высвобождают факторы роста, стимулирующие процессы аксонального спраутинга и формирование новых патологических синапсов, что усиливает гипервозбудимость рефлекса растяжения и клинически проявляется клонусами и синкинезиями [14-17]. Пластическая реорганизация мозговых структур занимает определенное время, зависит от возраста пациента, размеров и локализации очага. Именно этими особенностями объясняют широко варьирующие временные рамки формирования спастичности после перенесенного инсульта. Считается, что наиболее активно перестройка супраспинальных и сегментарных структур происходит в первые 2-3 месяца, но может продолжаться и до 6 месяцев [18]. Реабилитационные мероприятия и медикаментозная терапия позволяют продлить время пластических перестроек до года и более и, следовательно, замедлить формирование патологических паттернов [19]. После 3 месяцев в мышцах, находящихся продолжительное время в укороченном состоянии, развиваются необратимые структурные изменения – уплотнение и фиброз, меняется сократительная способность. Структурные изменения скелетных мышц еще больше усиливают сопротивление, возникающее в мышце при ее растяжении [11,20]. Развивающаяся ретракция сухожилий приводит к формированию контрактур [21,22].

Нарушение взаимодействия различных супраспинальных и спинальных взаимодействий реализуется через нейротрансмиттерные механизмы. Основной дисбаланс заключается в преобладании на сегментарном уровне возбуждающих глутаматергических влияний и недостаточности ингибиторных ГАМК-ергических тормозных систем. В последнее время активно изучается роль моноаминергических (норадренергических, серотонинергических) нейротрансмиттерных систем в развитии спастичности. Норадренергические проекции, берущие свое начало в области голубого пятна, заканчиваются в мотонейронах по всему длиннику спинного мозга и оказывают на них облегчающее влияние. Кроме того, норадреналин, оказывает модулирующее влияние на афферентную импульсацию, приходящую от мышечно-связочного аппарата. Активация $\alpha_1$-рецепторов стимулирует, а $\alpha_2$-рецепторов тормозит высвобождение возбуждающих нейротрансмиттеров из афферентных проводников и интернейронов спинного мозга [23,24]. Этот эффект лежит в основе антиспастического действия тизанидина. Обсуждается также роль серотонинергических проекций, что подтверждается клиническим эффектом применения селективных ингибиторов обратного захвата серотонина или антагонистов серотонина у пациентов со спастичностью [25,26].

Развивающуюся в паретичных мышцах спастичность первоначально можно рассматривать как адаптационный механизм, позволяющий сохранить опорную функцию, препятствующий развитию мышечных атрофий, отека мягких тканей, тромбоза глубоких вен конечностей. Однако, длительное повышение мышечного тонуса начинает затруднять реабилитационные мероприятия, ограничивает функцию конечности, мобильность, вызывает нарушения повседневной активности, ассоциируется с болью и развитием депрессии, повышает риск развития мышечных контрактур и деформаций [8,27-29].

Распределение спастичности при постинсультном

lecture3.qxp_Layout 1 19.09.2021 10:36 Page 20



гемипарезе неравномерно. Повышение тонуса преобладает в аддукторах плеча, сгибателях руки, пронаторах предплечья и разгибателях ноги. Такое распределение мышечной спастичности образует типичную для постинсультных двигательных нарушений позу Верни ке-Мана, особенно выраженную при ходьбе. По статистике спастичность чаще встречается в руке. Вместе с тем наблюдаются и другие варианты распределения спастичности. К настоящему времени выделено 12 клинических паттернов спастичности, в том числе 5 для верхней конечности и 7 для нижней [30,31]. Правильное определение паттерна спастичности важно для составления индивидуальной реабилитационной программы.

Выявляя значительное затруднение пассивных движений в конечности, важно различать спастичность и вторичные изменения в мышечно-связочном аппарате (контрактуры, ретракции сухожилий), что определяет подходы к лечению. В сомнительных случаях следует проводить электромиографическое исследование, выявляющее при спастичности высокоамплитудную биоэлектрическую активность в мышце. При развившихся контрактурах инъекции ботулотоксина А и центральные миорелаксанты становятся неэффективными и решается вопрос об ортопедических операциях. Следует отметить различие между спастичностью и ригидностью. Основной признак спастичности – увеличение (по сравнению с нормой) сопротивления мышц растяжению, которое зависит от скорости движения. У пациентов со спастичностью может наблюдаться клинический феномен – медленно производимое пассивное движение не приводит к сопротивлению, в то время как при быстром движении сопротивление отчетливо ощущается в начале движения (симптом “складного ножа”). При ригидности напряжение мышцы наблюдается всегда.

При оценке спастичности нужно учитывать, что она зависит от ряда факторов, таких как положение больного, поза, способность расслабиться. Для получения полной картины необходимо исследование мышечного тонуса в положении лежа, сидя и при ходьбе. Иногда в положении лежа отмечается умеренная степень спастичности, а при ходьбе она значительно усиливается. Подобная диссоциация мышечного тонуса чаще всего выявляется у больных рассеянным склерозом [32].

Прежде чем начинать лечение спастичности, необходимо оценить ее функциональную роль в каждом конкретном случае. Если у больного имеется выраженное снижение мышечной силы, то высокий тонус может облегчить стояние и ходьбу. Снижение мышечного тонуса в этом случае ухудшит двигательную функцию, увеличит риск падений и переломов. У пациента с выраженными двигательными нарушениями, прикованного к постели, снижение тонуса значимо не уменьшит выраженность его инвалидизации. Более того, побочные эффекты центральных миорелаксантов могут способствовать нарастанию когнитивного дефицита. В то же время выраженная спастичность у такого пациента может сильно затруднять уход за ним или быть причиной болевого синдрома.

## Методы лечения спастичности

К основным методам лечения спастичности относят медикаментозную терапию, а также физические и хирургические методы. Физические методы включают в себя лечебную физкультуру, применение ортезов, кинезио- и эрготерапию, метод биологической обратной связи, электрическую и магнитную стимуляцию, тепловые процедуры (парафиновые или озокеритные аппликации). Физические методы наиболее эффективны в первые 3-6 месяцев от момента развития инсульта. Лучше всего сочетать физическую реабилитацию с назначением миорелаксантов центрального (баклофен, тизанидин, толперизон) и периферического действия (ботулотоксин А). Ботулинотерапия наиболее эффективна при фокальной и сегментарной спастичности, при отсутствии контрактур. Чаще всего введение ботулотоксина используют в случае эквиноварусной деформации стопы или при флексорной установке кисти. Наилучшие результаты отмечаются при назначении ботулотоксина в ранние сроки (до года) и при легкой степени пареза [13]. Обычно в течение года требуются 3-4 инъекции ботулотоксина. При генерализованных вариантах и мышечных спазмах рекомендовано назначение центральных миорелаксантов. При назначении миорелаксантов важно выбрать оптимальную схему терапии, которая позволяет улучшить функционирование пациента, снижая мышечный тонус, но не усугубляя мышечную слабость

В настоящее время используются три миорелаксанта: толперизон, баклофен и тизанидин.

Баклофен реализует свое действие через пресинаптические ГАМК-В рецепторы, подавляя выброс в синаптическую щель возбуждающих нейротрансмиттеров (глутамата и аспартата). Баклофен действует преимущественно на уровне спинного мозга, оказывая угнетающее действие на моно- и полисинаптические рефлексы, снижает активность γ-мотонейронов, что способствует уменьшению спастичности. Баклофен оказывает также умеренное анальгезирующее действие. Дозу препарата титруют, начиная с 10-15 мг/сут, и постепенно увеличивают каждые 4-5 дней до достижения эффекта. Средняя эффективная доза составляет 50-75 мг/сут. Побочные эффекты проявляются слабостью, в том числе и в паретичной ноге, сонливостью, головокружением, тошнотой, повышением АД. Возможное снижение силы в спастичной конечности и повышение АД требуют осторожного применения препарата у больных с перенесенным инсультом. Чаще всего баклофен используют для лечения спастичности на фоне рассеянного склероза, спинальной травмы, ДЦП. У пациентов с выраженной генерализованной спастичностью используется баклофеновая помпа с введением препарата в субарахноидальное пространство спинного мозга. Этот способ введения препарата относится к высокотехнологичной

lecture3.qxp_Layout 1 19.09.2021 13:22 Page 21



медицинской помощи и назначается на основании выделяемых федеральных квот (входит в состав квоты “Нейро-3”). Введение баклофена в субарахноидальное пространство сопряжено с риском осложнений на фоне нейрохирургического вмешательства, но с меньшим риском системных нежелательных эффектов баклофена [33].

Тизанидин относится к агонистам $\alpha_2$-адренорецепторов. Препарат реализует свое действие на спинальном и супраспинальном уровне. Стимулируя пресинаптические $\alpha_2$-адренорецепторы, подавляет выброс возбуждающих аминокислот. Посредством этого механизма тизанидин уменьшает активность спинальных интернейронов, угнетает полисинаптические рефлексы и облегчает ингибиторное действие глицина. Кроме того, тизанидин дает центральный умеренный анальгезирующий эффект за счет снижения выброса возбуждающих нейротрансмиттеров в голубом пятне [34]. Препарат используют для лечения спастичности любого генеза, а также при болезненных мышечных спазмах. Начальная доза составляет 2-6 мг/сут, разделенная на 2-3 приема. Дозу постепенно повышают. Средняя терапевтическая доза составляет 12-24 мг. Применение тизанидина ограничивают часто наблюдающаяся сонливость, слабость, тошнота, снижение АД, иногда весьма значительное [35]. При длительном приеме препарата необходимо постепенное снижение дозы, чтобы избежать развитие синдрома отмены, особенно при его совместном применении с гипотензивными средствами.

Толперизон гидрохлорид (Мидокалм) воздействует как на сегментарные, так и центральные механизмы спастичности. Толперизон обладает высокой аффинностью к нервной ткани, достигая наибольших концентраций в стволе головного мозга, спинном мозге и периферической нервной системе. Основной эффект толперизона опосредован торможением спинальных рефлекторных дуг. Толперизон дозозависимо тормозит активность потенциалзависимых натриевых и кальциевых каналов (мембраностабилизирующий эффект), тем самым снижая потенциал действия нейронов и оказывая угнетающее действие на моно и полисинаптические рефлексы на уровне спинного мозга. Кроме того, в экспериментальных исследованиях подтверждена способность толперизона подавлять выброс возбуждающих нейромедиаторов из центральных терминалей афферентных волокон [36]. Центральный механизм антиспастического действия толперизона реализуется за счет н-холинолитического эффекта на каудальную часть ретикулярной формации, нормализуя нисходящую усиленную импульсацию [37]. Торможение толперизоном потенциалзависимых натриевых каналов (лидокаинподобный эффект) обеспечивает наличие у препарата не только миорелаксирующих свойств, но и противоболевых. Дополнительным эффектом толперизона является его сосудорасширяющее действие и способность улучшать периферическое кровообращение [38]. Данный эффект связывают с блокадой α-адренорецепторов, локализующихся в сосудистой стенке.

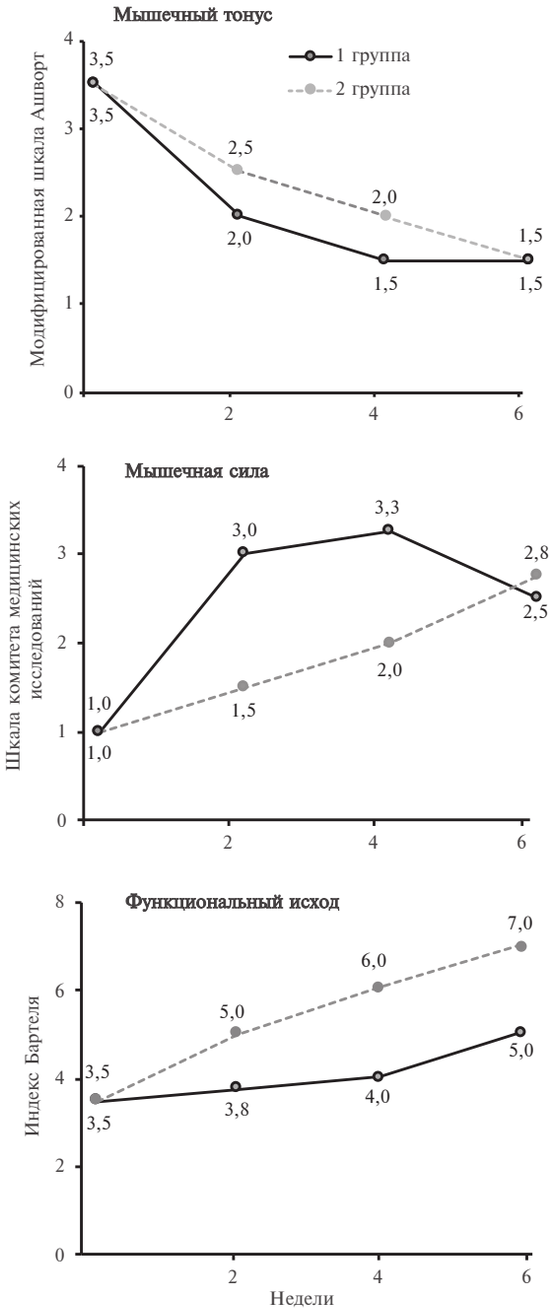


**Рис. 1. Динамика мышечного тонуса и мышечной силы и функциональные исходы при лечении баклофеном (1-я группа) и толперизоном (2-я группа)**

К числу преимуществ препарата по сравнению с другими центральными миорелаксантами следует отнести отсутствие влияния на FL, отсутствие седации и генерализованной мышечной слабости [39]. Подобные особенности позволяют широко использовать толперизон у больных с постинсультной спастичностью, пожилых людей, больных с артериальной гипертонией

lecture3.qxp_Layout 1 19.09.2021 10:36 Page 22



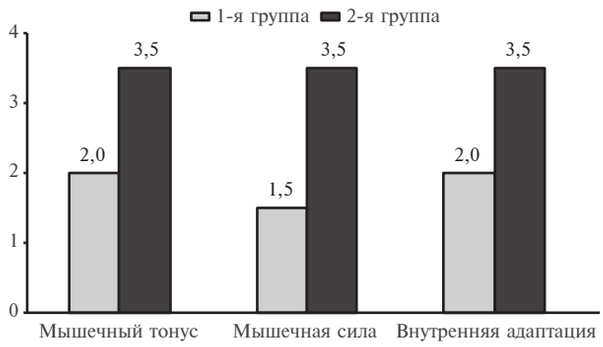


**Рис. 2. Коэффициенты эффективности влияния баклофена (1-я группа) и толперизона (2-я группа) на мышечный тонус, мышечную силу и выполнение бытовых функций.** CE = CE1 + CE2 + CE3/3. CE1 = Коэффициент эффективности действия на мышечный тонус, CE2 = Коэффициент эффективности действия на мышечную силу, CE3 = Коэффициент эффективности действия на выполнение бытовых функций.

и когнитивной дисфункцией. Так, в сравнительное исследование S. Agarwal и соавт. были включены 150 пациентов с постинсульной спастичностью и ДЦП, которые были разделены на 2 группы [40]. Пациенты первой группы получали баклофен в средней дозе 24,3±12,2 мг/сут, второй – толперизон в средней дозе 378,2±102,1 мг/сут. Продолжительность терапии составила 4 недели. Клиническую эффективность оценивали через 2, 4 и 6 недель. В обеих группах отмечалось значимое снижение мышечного тонуса к концу терапии, однако мышечная сила была выше в группе больных, получавших толперизон. Кроме того, в группе толперизона был достоверно выше уровень функциональной активности по шкале Бартель ($p<0,05$), а также коэффициенты эффективности влияния на спастичность, мышечную силу и функциональную активность (рис. 1, 2) [40].

В.В. Ковальчук и соавт. оценивали эффективность и безопасность толперизона у пациентов со спастичностью после инсульта по сравнению не только с баклофеном, но и дантроленом и тизанидином [41]. В каждую группу было включено по 80 человек, сопоставимых по полу, возрасту и тяжести дефекта (3-4 балла по шкале Ашворта). Для оценки степени спастичности использовали шкалу Ашворта [42]. С целью определения влияния препаратов на силу мышц определяли способность к ходьбе по ровной горизонтальной поверхности в течение 2 мин. Степень восстановления разных функций пациентов определяли при помощи шкал Бартель [43], Линдмарк [44] и Скандинавской шкалы инсульта [45], уровень бытовой адаптации – по шкале самооценки бытовых возможностей повседневной жизни Мертон и Саттон [46]. Результаты сравнительного анализа показали наибольшую эффективность толперизона в отношении снижения мышечного тонуса. В группе пациентов, получавших этот препарат, был самым высоким процент (59,7%) пациентов, у которых спастичность отсутствовала или была минимальной (0-1 балл по шкале Ашворта). Толперизон оказывал также наиболее выраженное влияние на уровень бытовой адаптации и параметры ходьбы. Следует подчеркнуть, что в обоих сравнительных исследованиях частота побочных эффектов была самой низкой в группе толперизона (рис. 3). В многоцентровом обсервационном исследовании при лечении толперизоном пациентов со спастичностью в амбулаторной практике частота побочных эффектов не превышала 3%, а положительный эффект был достигнут у 65,9% больных [47]. Результаты ретроспективного анализа 10-летнего применения толперизона свидетельствуют о безопасности длительного лечения препаратом [48]. Максимальная длительность применения в этом исследовании составила почти 7 лет, а средняя длительность лечения превышала 1 год [48].

Толперизон – это единственный миорелаксант, выпускающийся как в инъекционной форме (ампулы, содержащие 100 мг толперизона и 2,5 мг лидокаина гидрохлорида), так и в виде таблеток (по 150 мг), что обеспечивает достижение клинического эффекта в более короткие сроки, а также преемственность парентеральной и пероральной форм терапии. В крупном сравнительном исследовании у 1700 пациентов в возрасте от 30 до 84 лет с постинсультной спастичностью отмечена высокая эффективность толперизона при последовательном назначении инъекционной формы в течение 1,5 месяца, а затем таблетированной формы (150 мг 3 раза в день) на 1,5 месяца. В группе толперизона минимальная выраженность спастичности или ее отсутствие (0-1 балл по шкале Ашворта) отмечались у 64,7% пациентов, в группе контроля – у 27,3% . В течение 1 недели после назначения толперизона 66,7% больных отметили значительное уменьшение выраженности болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале. Достоверность различий с группой контроля составила $p<0,0001$. Подобный двойной эффект толпе-

**Рис. 3. Частота (%) нежелательных явлений при применении миорелаксантов.** Угнетение ЦНС и мышечно-тонические нарушения: седация, депрессия, головокружение, мышечная слабость, атаксия, тревога, судороги, тошнота. Сердечно-сосудистые реакции: артериальная гипотония, стенокардия

lecture3.qxp_Layout 1 19.09.2021 13:30 Page 23



ризона в отношении спастичности и сопутствующего ей болевого синдрома способствует более быстрому повышению уровня бытовой адаптации (p<0,0001), а также улучшению качества жизни [49].

Рекомен дованные дозы толперизона (Мидокалма) составляют 300-450 мг/сут. В отдельных работах предпринимались попытки постепенного титрования дозы препарата до более высоких значений. В исследовании P. Stamenova и соавт. у больных со спастичностью после инсульта длительностью 3,3±4,4 года доза препарата варьировалась от 300 до 900 мг/сут. При этом даже в случае использования высоких доз толперизона частота побочных эффектов была сопоставимой с таковой в группе плацебо [50].

## Заключение

На сегодняшний день миорелаксанты являются важнейшей составляющей комплексной терапии постинсультных расстройств. Необходимо своевременно назначить антиспастическую терапию, чтобы предупредить формирование устойчивых функциональных и структурных изменений на сегментарном уровне и в головном мозге, создать условия для эффективной двигательной реабилитации, предупредить развитие контрактур.

**Конфликт интересов:** нет.


1. Handley A, Medcalf P, Hellier K, Dutta D. Movement disorders after stroke. Age Ageing 2009;38(3):260-6.
2. Martin A, Abogunrin S, Kurth H, Dinet J. Epidemiological, humanistic, and economic burden of illness of lower limb spasticity in adults: a systematic review. Neuropsychiatr Dis Treat 2014;10:111-22.
3. Епифанов В.А., Епифанов А.В. Реабилитация больных, перенесших инсульт. МЕДпресс-информ. 2013;243. [Epifanov VA, Epifanov AV. Rehabilitation of patients with stroke. MEDpressinform; 2013;24 (In Russ.)].
4. Sommerfeld DK, Eek EU, Svensson AK, et al. Spasticity after stroke: its occurrence and association with motor impairments and activity limitations. Stroke 2004;35(1):134-9.
5. Urban PP, Wolf T, Uebele M, et al. Occurence and clinical predictors of spasticity after ischemic stroke. Stroke 2010;41(9):2016-20.
6. Wissel J, Schelosky LD, Scott J, et al. Early development of spasticity following stroke: a prospective, observational trial. J Neurol 2010;257(7):1067-72.
7. Wissel J, Manack A, Brainin M. Toward an epidemiology of poststroke spasticity. Neurology 2013;80:13-9.
8. Lance JW. Symposium synopsis. In: Spasticity: Disordered Motor Control. Feldman RG, Young RR, Koella WP (eds). Chicago: Year Book Medical Publishers. 1980;485-94.
9. Вейн А.М., Воробьева О.В. Болезненный мышечный спазм и спастичность. Алгоритм диагностики и терапии. Рус мед журнал 2003;11(8):438. [Vein AM, Vorobyova OV. Painful muscle spasm and spasticity. Diagnosis and therapy. Russ Med J 2003;11(8):438.(In Russ.)].
10. Клюшников С.А., Илларионшкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Спастический синдром в неврологии. Возможности толперизона (мидокалма) в терапии спастических проявлений нейроваскулярных синдромов. Атмосфера 2009;3:39-41. [Klyushnikov SA, Illarioshkin SN, Ivanova-Smolenskaya IA. Spastic syndrome in neurology. Tolperisone (mydocalm) in the treatment of spastic manifestations of neurovascular syndromes. Atmosphere 2009;3:39-41 (In Russ.)].
11. Huang CY, Wang CH, Hwang IS. Characterization of the mechanical and neural components of spastic hypertonia with modified H reflex. J Electromyogr Kinesiol 2006;16(4):384-91.
12. Lotze M, Markert J, Sauseng P, et al. The role of multiple contralesional motor areas for complex hand movements after internal capsular lesion. J Neuroscience 2006;26(22):6096-102.
13. Зиновьева О.Е., Головачева В.А. Вопросы патогенеза и лечения постинсультной спастичности. Медицинский Совет 2016;8:63-7 [Zinovieva OE, Golovacheva VA. Questions of pathogenesis and treatment of post-stroke spasticity. Meditsinskiy sovet 2016;8:63-7(In Russ.)].
14. Искра Д.А., Коваленко А.П., Кошкарев М.А., Дыскин Д.Е. Спастичность: от патофизиологии к лечению. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2018;118(10):108-14 [Iskra DA, Kovalenko AP, Koshkarev MA, Dyskin DE. Spasticity: from pathophysiology to treatment. Journal of Neurology and Psychiatry S.S. Korsakov 2018;118(10):108-14 (In Russ.)].
15. Weidner N, Ner A, Salimi N, Tuszynski MH. Spontaneous corticospinal axonal plasticity and functional recovery after adult central nervous system injury. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 2001;98(6):3513-8.
16. Raineteau O, Schwab ME. Plasticity of motor systems after incomplete spinal cord injury. Nature Rev Neuroscience 2001;2(4):263-73.
17. Lamy JC, Wargon I, Mazevet D, et al. Impaired efficacy of spinal presynaptic mechanisms in spastic stroke patients. Brain 2009;132(3):734-48.
18. Page SJ, Gater DR, Bach YRP. Reconsidering the motor recovery plateau in stroke rehabilitation. Arch Phys Med Rehabil 2004;85(8):1377-81.
19. Li S, Francisco G. New insights into the pathophysiology of post-stroke spasticity. Front Hum Neurosci 2015;10(9):192.
20. Gracies JM. Pathophysiology of spastic paresis. I: Paresis and soft tissue changes. Muscle Nerve 2005;31(5):535-51.
21. O'Dwyer NJ, Ada L, Neilson PD. Spasticity and muscle contracture following stroke. Brain 1996;119:1737-49.
22. Зиновьева О.Е., Катушкина Э.А., Яхно Н.Н., Шенкман Б.С. Изменения скелетных мышц при постинсультной спастичности. Неврологический журнал 2011;4:19-26 [Zinovyeva OE, Katushkina EA, Yakhno NN, Shenkman BS. Skeletal muscle changes in post-stroke spasticity. Neurological journal 2011;4:19-26 (In Russ.)].
23. Бархатова В.П., Завалишин И.А., Переседова А.В. Спастичность: патогенез и современные подходы к лечению. Русский медицинский журнал 2005;13(22):1503 [Barkhatova VP, Zavalishin IA, Peresedova AV. Spasticity: pathogenesis and modern approaches to treatment. Russian Medical Journal 2005;13(22):1503 (In Russ.)].
24. Oertel WH. Distribution of synaptic transmitters in motor centers with reference to spasticity. In: Emre M, Benecke R (eds). Spasticity. The current status of research and treatment 1989;27–44.
25. Gourab K, Schmit BD, Hornby TG. Increased lower limb spasticity but not strength or function following a single-dose serotonin reuptake inhibitor in chronic stroke. Arch Phys Med Rehabil 2015;96(12):2112-19.
26. Seo NJ, Fischer HW, Bogey RA, et al. Effect of a serotonin antagonist on delay in grip muscle relaxation for persons with chronic hemiparetic stroke. Clin Neurophysiol 2011;122(4):796-802.
27. Bhimani R. Intrathecal baclofen therapy in adults and guideline for clinical nursing care. Rehabilitation Nursing 2008;33(3):110-6.
28. Mayer NH. Clinicophysiologic concepts of spasticity and motor dysfunction in adults with an upper motoneuron lesion. Muscle Nerve Suppl 1997;6:1-13.
29. Gracies JM. Pathophysiology of spastic paresis. II: Emergence of muscle overactivity. Muscle Nerve 2005;31(5):552-71.
30. Хатькова С.Е., Орлова О.Р., Тимербаева С.Л. Оценка клинического профиля взрослых пациентов со спастичностью верхней конечности, которым показаны инъекции ботулинического токсина типа А (по данным международного исследования). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова 2011;8:23–6 [Khat'kova SE, Orlova OR, Timerbaeva SL. Assessment of the clinical profile of adult patients with spasticity of the upper limb, wich shows the injection of botulinum toxin type A (according to international survey). Journal of neurology and psychiatry S.S. Korsakova 2011;8:23-6 (In Russ.)].
31. Bakheit AM, Zakine B, Maisonobe P, et al. The profile of patients and current practice of treatment of upper limb muscle spasticity with botulinum toxin type a: an international survey. Int J Rehabil Res 2010;33(3):199-204.
32. Завалишин И.А., Стойда Н.И., Шитикова И.Е. Клиническая характеристика синдрома верхнего мотонейрона. В кн.: Синдром верхнего мотонейрона. Под ред. Завалишина И.А., Осадчих А.И., Власова Я.В. Самарское отд. Литфонда. 2005;11–54. [Zavalishin IA, Stoga NI, Shiticova IE. Clinical characteristics of the syndrome of the upper motor neuron. In: Upper motor neuron syndrome. Edited by Zavalishin IA, Osadchikh AI, Vlsova Ya.V. Samara otd. LitFund 2005;11–54 (In Russ.)]
33. Завалишин И.А., Бархатова В.П. Спастичность. Журнал невропатологии и психиатрии 1997;3:68-70 [Zavalishin IA, Barkhatova VP. Spasticity. Journal neuropathology and psychiatry 1997;3:68-70 (In Russ.)].
34. Coward DM. Tizanidine: Neuropharmacology and mechanism of action. Neurol 1994;44:6–11.
35. Gelber DA, Good DC, Dromerick A, et al. Open-label dose-titration safety and efficacy study of Tizanidine hydrochloride in the treatment of spasticity associated with chronic stroke. Stroke 2001;32:1841–6.
36. Hinck D., Koppenhofer E. Tolperisone – a novel modulator of ionic currents in myelinated axons. Gen Physiol Biophys 2001;20(4):413–29.
37. Hofer D, Lohberger B, Steinecker B. A comparative study of the action of tolperisone on seven different voltage dependent sodium channel isoforms. Eur J Pharmacol 2006;538(1–3):5–14.
38. Furuta Y, Yoshikawa A. Reversible adrenergic alpha-receptor blocking action of 2,48-dimethyl-3-piperidino-propiophenone (tolperisone). Jpn J Pharmacol 1976; 26(5):543–50.
39. Dulin J, Kovacs L, Ramm S, et al. Evaluation of sedative effects of single and repeated doses of 50 mg and 150 mg tolperisone hydrochloride. Results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Pharmaco - psychiatry 1998;31(4):137-42.
40. Agarwala S, Patelb T, Shahc N, Patela BM. Comparative study of therapeutic

lecture3.qxp_Layout 1 19.09.2021 13:30 Page 24



response to baclofen vs tolperisone in spasticity. Biomed Pharmacother 2017;87: 628-35.
41. Ковальчук В.В., Скоромец А.А., Васильева И.В. Сравнительная характеристика эффективности разных миорелаксантов при реабилитации. Consilium medicum Неврология 2012;2:29-35 [Kovalchuk VV, Skoromets AA, Vasilyeva IV. Comparative characteristics of the effectiveness of different muscle relaxants in rehabilitation. Consilium medicum Neurology 2012;2:29-35 (In Russ.)].
42. Ashworth B. Preliminary trial of carisoprodol in multiple sclerosis. Practitioner 1964;192:540–2.
43. Machoney F, Barthel D. Functional evalution: the Barthel Index. Md State Med J 1965;14:61–5.
44. Lindmark B. Evaluation of functional capacity after stroke with special emphasis on motor function and activities of daily living. Scand J Rehabil Med 1988;21:1–40.
45. Scandinavian Stroke Study Group. Multicenter trial of hemodilution in ischemic stroke: background and study protocol. Stroke 1985;16:885–90.
46. Kwantabisa N. Occupational therapy ADL checklist self maintenance. Merton and Sutton Community NHS Trust. Stroke Rehabilitation Team Protocol 1999;7–9.
47. Dewan B, Philipose N. A post-marketing surveillance study of tolperisone [MYOTOP-150]: It's use in the general clinical practice in India. J Clin Diagn Res 2011; 5(3):561-5.
48. Feher M, Lantos A, Denes Z, Vass M. Опыт длительного применения препарата Мидокалм. Провизор 2003;7.
49. Ковальчук В.В. Оценка эффективности и безопасности мидокалма в раннем восстановительном периоде инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2013;113(4):35-40 [Kovalchuk VV. Evaluation of the effectiveness and safety of midocalm in the early recovery period of stroke. Journal of Neurology and Psychiatry S.S. Korsakov 2013;113(4):35-40 (In Russ.)].
50. Stamenova P, Koytchev R, Kuhn K, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of tolperisone in spasticity following cerebral stroke. Eur J Neurol 2005;12(6):453-61.

## Pathogenesis and treatment of spasticity

**E.A. Katunina**

Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Neurodegenerative Diseases, Federal Center of Brain and Neurotechnologies, Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

In a review article, the author discusses the mechanisms of spasticity after stroke, its clinical manifestations and approaches to treatment including physical therapy, surgery and the use of central (tolperisone, baclophen and tizanidine) and peripheral (botulinum toxin A) acting muscle relaxants.

**Key words.** *Spasticity, stroke, muscle relaxants, tolperisone.*

**Conflict of interest:** none declared.

**Correspondence to:** E.A. Katunina. Ostrovitianov str.1, Moscow 117997, Russia. elkatunina@mail.ru.

**To cite:** Katunina EA. Pathogenesis and treatment of spasticity. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(3):18-24 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2021-3-18-24.

papers3.qxp_Layout 1 19.09.2021 10:56 Page 25

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

# Сравнительный анализ эффективности препаратов экулизумаба в лечении акушерского атипичного гемолитико-уремического синдрома

Ю.В. Коротчаева[1,2], Н.Л. Козловская[2,3], Е.М. Шифман[4]

[1]Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, [2]Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева ДЗ г. Москвы, [3]Российский университет дружбы народов, Москва, [4]Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва

**Для корреспонденции:** Ю.В.Коротчаева. Москва, 119435, Россолимо, 11/5. lumis-j@bk.ru.

**Для цитирования:** Коротчаева Ю.В., Козловская Н.Л., Шифман Е.М. Сравнительный анализ эффективности препаратов экулизумаба в лечении акушерского атипичного гемолитико-уремического синдрома. Клин фармакол тер 2021;30(3):25-30 [Korotchaeva YV, Kozlovskaya NL, Shifman EM. Comparative efficacy of the original and biosimilar eculizumab in the treatment of obstetric atypical hemolytic-uremic syndrome. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(3):25-30 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2021-3-25-30.

Акушерский атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) — ургентная патология с крайне неблагоприятным при естественном течении прогнозом. Введение в клиническую практику комплемент-блокирующего препарата экулизумаб радикально изменило прогноз пациенток с акушерским аГУС с фатального на относительно благоприятный. Длительное время в клинической практике использовался экулизумаб, разработанный компанией "Alexion" (Солирис), но в 2019 г. в России компанией АО "ГЕНЕРИУМ" был создан первый биоаналог экулизумаба (Элизария).

**Цель.** Ретроспективный сравнительный анализ эффективности комплемент-блокирующей терапии акушерского аГУС оригинальным экулизумабом и его биоаналогом.

**Материал и методы.** В исследование было включено 50 пациенток с акушерским аГУС, которым проводилась комплемент-блокирующая терапия экулизумабом. 41 женщина получала оригинальный экулизумаб, 9 — биоаналог экулизумаба. 18 из 41 пациентки, которым исходно проводилась терапия оригинальным экулизумабом, в 2019 г. были переведены на лечение биоаналогом.

**Результаты.** Пациентки в двух группах исходно не различались по возрасту, акушерскому анамнезу, количеству предшествующих комплемент-активирующих состояний и основным клинико-лабораторным параметрам в острый период заболевания. В результате лечения функция почек полностью восстановилась у 80,5% и 88,9% больных, получавших оригинальный экулизумаб и его биоаналог, соответственно, остались диализзависимыми 12,2% и 11,1% женщин. В обеих группах почечные исходы были лучше при раннем (в течение 2 недель от дебюта заболевания) начале терапии (отношение шансов 11,67; 95% доверительный интервал 1,73-78,43). Гематологические показатели нормализовались у всех выживших женщин. Ни у одной из 18 пациенток, которые были переведены с оригинального экулизумаба на биоаналог, не было отмечено рецидива тромботической микроангиопатии.

**Заключение.** Полученные результаты подтвердили равную эффективность оригинального экулизумаба (Солирис) и биоаналога экулизумаба (Элизария) в лечении акушерского аГУС, как в отношении купирования острого эпизода тромботической микроангиопатии, так и в отношении профилактики рецидивов аГУС.

**Ключевые слова.** *Акушерский атипичный гемолитико-уремический синдром, беременность, тромботическая микроангиопатия, экулизумаб, Элизария, Солирис.*

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) — тяжелое, угрожающее жизни заболевание, в основе которого лежит нарушение регуляции комплемента с развитием комплемент-опосредованной тромботической микроангиопатии (ТМА) [1,2]. В качестве триггеров аГУС, как правило, выступают различные комплемент-активирующие состояния, среди которых одно из ведущих мест занимают беременность и ее осложнения. аГУС нередко дебютирует во время беременности или непосредственно после родов, представляя серьезную проблему в акушерской практике. Отличительной особенностью акушерского аГУС являются крайне тяжелое (даже по

papers3.qxp_Layout 1 19.09.2021 10:56 Page 26



сравнению с аГУС в целом), нередко фульминантное течение и неблагоприятный прогноз [3,4].

Клинически аГУС проявляется классической триадой ТМА (микроангиопатическая гемолитическая анемия – МАГА, тромбоцитопения и ишемическое поражение органов), но при этом отличается особенно тяжелым прогрессирующим поражением почек с развитием у большинства больных терминальной почечной недостаточности (ТПН). Так, до начала эры патогенетической терапии в течение года от начала заболевания смерть или развитие ТПН отмечались у 67% пациентов с аГУС [5]. В случаях же акушерского аГУС, по собственным данным, за период с 2011 по 2014 г., когда диагноз аГУС устанавливался только в единичных случаях, а патогенетическая терапия не назначалась, неблагоприятный почечный исход с развитием ТПН, требующей лечения гемодиализом, или продвинутых стадий хронической болезни почек (ХБП; 4-5 стадии) наблюдался у 70% выживших пациенток [6].

В начале 2000-х годов был разработан экулизумаб, который первоначально был одобрен для лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии, а затем и аГУС. Экулизумаб является рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом (IgG2/4 κ), блокирующим расщепление C5 компонента комплемента, быстро и стабильно ингибирующим образование анафилотоксина C5a и мембраноатакующих комплексов. Введение в клиническую практику экулизумаба радикально изменило прогноз пациентов с аГУС (и в первую очередь, пациенток с акушерским аГУС) с фатального на относительно благоприятный. В литературе имеются многочисленные доказательства, подтверждающие эффективность экулизумаба при лечении аГУС. Так, в результате терапии этим препаратов исчезновение потребности в диализе было отмечено у 80-95% пациентов, а улучшение/восстановление функции почек – у 48-95% [2,7-15]. По данным литературы, среди пациенток с акушерским аГУС, получавших лечение экулизумабом, ремиссия заболевания с восстановлением/улучшением функции почек наблюдалась в 88% случаев [16]. В нашем исследовании полное восстановление или улучшение функции почек было достигнуто у 17 (74%) из 23 женщин с акушерским аГУС, получавших экулизумаб, развитие ТПН – у 2 (9%), смерть – у 4 (17%) [5].

На протяжении около 10 лет в клинической практике применялся только оригинальный экулизумаб (Солирис), разработанный компанией “Alexion”. Но в 2019 г. в нашей стране компанией АО “ГЕНЕРИУМ” был создан первый биоаналог экулизумаба (Элизария), предназначенный для лечения аГУС и пароксизмальной ночной гемоглобинурии и прошедший необходимые доклинические и клинические исследования для подтверждения биоаналогичности оригинальному препарату [17-19]. Эффективность и безопасность биоаналога экулизамаба продемонстрированы в лечении отдельных категорий пациентов с аГУС [20,21].

Целью нашего ретроспективного исследования было оценить сравнительную эффективность комплемент-блокирующей терапии акушерского аГУС препаратами Солирис и Элизария.

## Материал и методы

В исследование включали пациенток с аГУС, ассоциированным с беременностью, которые получали лечение в перинатальных центрах Российской Федерации в период с 2013 по 2021 г. Диагноз аГУС устанавливали на основании развившейся после родоразрешения острой ТМА при исключении тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП), катастрофического антифосфолипидного синдрома (КАФС) и системной красной волчанки (СКВ). Критерием исключения ТТП считали активность ADAMTS 13 >10%. КАФС и СКВ исключали на основании отрицательных результатов определения волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину и $\beta_2$-гликопротеину 1, антинуклеарного фактора, антител к ДНК, а HELLP-синдром – на основании отрицательной динамики после родоразрешения. Всем пациенткам после подтверждения диагноза аГУС назначали комплемент-блокирующую терапию экулизумабом. До 2019 г. пациентки получали оригинальный экулизумаб (Солирис), с апреля 2019 г. – его биоаналог (Элизария). Дозы, метод и кратность введения Солириса и Элизарии были одинаковыми в соответствии с инструкциями по применению: 900 мг один раз в неделю в течение 4 недель, 1200 мг на 5-й неделе, а затем 1200 мг каждые 2 недели.

Эффективность лечения оценивали на основании купирования микроангиопатического гемолиза, тромбоцитопении, полиорганной недостаточности, улучшения/восстановления функции почек. Под неблагоприятным почечным прогнозом подразумевали развитие ТПН с потребностью в лечении программным гемодиализом.

Данные анализировали с помощью методов описательной статистики. Рассчитывали относительные частоты с 95% доверительным интервалом (95% ДИ), средние значения, их ошибки и 95% ДИ, стандартные отклонения измеряемых показателей, а также медианы и квартили для показателей, выборочное распределение вероятности которых существенно отклонялось от нормального. Статистическую значимость различия средних значений между группами проверяли с помощью критерия Стьюдента или непараметрического критерия Манна-Уитни, если выборочное распределение статистически значимо отклонялось от нормального. В качестве меры эффекта фактора риска на вероятность события рассчитывали отношение шансов (ОШ) и 95% ДИ. Уровень значимости при проверке статистических гипотез, а также значимости эффекта был принят равным 0,05.

## Результаты

*Клиническая характеристика больных.* В ретроспективное исследование были включены 50 пациенток с акушерским аГУС. Сроки установления диагноза варьировались в широких пределах – от 2 суток до 4 мес. В основном отсроченная диагностика аГУС наблюдалась в 2013-2016 гг., когда данная патология была еще недостаточно известна врачам. У 41 женщины проводилась терапия оригинальным экулизумабом (Солирис), а у 9 – его биоаналогом (Элизария). 18 больных, первоначально получавших Солирис, в 2019 г. были переведены на Элизарию, в то время как у 23 пациенток

papers3.qxp_Layout 1 19.09.2021 10:56 Page 27



**ТАБЛИЦА 1. Клинико-лабораторная характеристика пациенток с аГУС, получавших лечение препаратами экулизумаба**

| Показатели | Все пациентки (n=50) | Получавшие Солирис (n=41) | Получавшие Элизарию (n=9) | p |
|---|---|---|---|---|
| Возраст, лет | 28,70±6,57 | 28,24±6,51 | 30,77±6,83 | 0,188 |
| Первая беременность, n (%) | 16 (32,0) | 13 (31,7) | 3 (33,3) | 0,937 |
| Повторная беременность, n (%) | 34 (68,0) | 28 (68,3) | 6 (66,7) | 0,934 |
| Среднее число КАС | 3,56±1,34 | 3,56±1,34 | 3,55±1,42 | 0,918 |
| Поражение органов, n (%) | | | | |
| Почки (ОПП) | 50 (100) | 41 (100) | 9 (100) | 0,677 |
| Лечение гемодиализом | 46 (92,0) | 37 (90,2) | 9 (100) | 0,285 |
| Печень | 38 (76,0) | 30 (73,1) | 8 (88,9) | 0,330 |
| Легкие | 38 (76,0) | 31 (75,6) | 7 (77,8) | 0,944 |
| Искусственная вентиляция легких | 24 (48,0) | 21 (51,2) | 3 (33,3) | 0,343 |
| ЦНС | 28 (56,0) | 24 (58,5) | 4 (44,4) | 0,453 |
| Сердце | 14 (28,0) | 10 (24,3) | 4 (44,4) | 0,236 |
| Среднее число пораженных органов | 3,58±1,26 | 3,48±1,31 | 4,00±1,00 | 0,229 |
| Гемоглобин, г/л | 62,0 [53,5;71,5] | 60,5 [52,5;68,5] | 80,5 [67,0;87,0] | 0,008 |
| Тромбоциты, $\times 10^9$/л | 44,5 [23,0;57,0] | 42,5 [23,5;56,5] | 48,5 [28,0;74,0] | 0,570 |
| Гаптоглобин, г/л | 0,13 [0,04;0,40] (n=15) | 0,20 [0,06;0,40] (n=13) | 0,05 [0,03;0,07] (n=2) | 0,232 |
| Шизоциты, % | 1,0 [1,0;2,0] (n=32) | 1,0 [1,0;2,0] (n=25) | 2,0 [1,0;4,0] (n=7) | 0,371 |
| Креатинин, мкмоль/л | 521,0 [350,0;645,0] | 528,0 [342,0;640,5] | 458,0 [350,0;682,5] | 0,782 |
| ЛДГ, ед/л | 2703,5 [1409,0;4499,5] | 2251,0 [1340,5;4499,5] | 3405,0 [3007,0;4660,0] | 0,091 |
| АСТ, ед/л | 185,0 [57,0;344,0] | 185,0 [54,0;356,0] | 178,0 [127,0;289,0] | 0,640 |
| АЛТ, ед/л | 132,0 [30,0;226,0] | 136,0 [28,0;232,0] | 75,0 [40,0;155,0] | 0,691 |
| Билирубин, ммоль/л | 19,9 [10,0;44,0] | 19,4 [12,0;57,0] | 20,0 [7,8;23,0] | 0,310 |
| Глюкоза, ммоль/л | 6,0 [5,6;7,5] | 6,0 [5,6;8,0] | 6,4 [5,5;7,2] | 0,909 |
| ADMTS13, % | 54,0 [42,0;74,0] (n=30) | 53,0 [42,0;74,0] (n=26) | 69,4 [50,0;79,4] (n=4) | 0,258 |

комплемент-блокирующая терапия была прекращена.

По клиническим и лабораторным показателям группы больных, получавших оригинальный экулизумаб и биоаналог, были сопоставимыми (табл. 1). На момент развития аГУС средний возраст пациенток двух групп составил 28,24±6,51 и 30,77±6,83 лет, соответственно (разница недостоверная). Только около трети пациенток в обеих группах были первородящими, в то время как у двух третей женщин беременность была повторной. При этом ни у одной женщины эпизодов ТМА в анамнезе не было.

Во всех случаях развитию аГУС предшествовали в различных комбинациях дополнительные комплемент-активирующие состояния (КАС): диарея, пищевая токсикоинфекция, преэклампсия, ручное отделение плаценты, кровотечение (при операции кесарева сечения и ручном отделении плаценты), кесарево сечение, ампутация матки или сепсис. В среднем количество КАС, предшествующих развитию аГУС, было одинаковым в обеих группах (3,56±1,34 и 3,55±1,42, соответственно, в группах женщин, получавших оригинальный экулизумаб и биоаналог).

У всех пациенток в обеих группах отмечался полный симптомокомплекс ТМА: МАГА (снижение содержания гемоглобина при отсутствии продолжающегося кровотечения, значительное повышение активности ЛДГ, шизоцитоз >1% в мазке периферической крови у всех 32 пациенток, у которых определяли данный показатель), низкое содержание гаптоглобина (у 15 пациенток, у которых его исследовали), тромбоцитопения и поражение внутренних органов с развитием полиорганной недостаточности. Поражение почек наблюдалось у всех женщин и было представлено острым повреждением почек (ОПП): олигурией или анурией с быстро нарастающим повышением сывороточного уровня креатинина, потребовавшим начала лечения диализом у 46 из 50 пациенток. У 35 (85,4%) пациенток, получавших Солирис, и у всех женщин, которым проводилась терапия Элизарией, помимо почек, наблюдалось поражение других жизненно-важных органов и систем с развитием тяжелой полиорганной недостаточности. Среди внепочечных проявлений у пациенток двух групп чаще всего отмечалось поражение печени (повышение активности аминотрансфераз, прежде всего АСТ, свидетельствующее об ишемическом характере повреждения) и легких (отек легких, массивная двусторонняя инфильтрация легочной ткани, прогрессирующая дыхательная недостаточность с потребностью в вентиляционной поддержке), реже – поражение ЦНС (тяжелая энцефалопатия, угнетение сознания вплоть до комы, генерализованный судорожный синдром) и сердца (острая сердечная недостаточность с дилатацией камер сердца и снижением фракции выброса левого желудочка; минимальное значение – 22%). Среднее число пораженных органов у пациенток, получавших Солирис и Элизарию, составило 3,48 и 3,48, соответственно.

*Лечение.* 49 (98,0%) из 50 больных (за исключением одной пациентки, получавшей Солирис) в начале заболевания получали лечение свежезамороженной плазмой в режиме трансфузий (20/49; 40,8%) и/или плазмообмена (29/49; 59,2%), которое не оказывало существенного влияния на выраженность МАГА, тромбоцитопении и органного поражения. После постановки диагноза аГУС всем пациенткам была начата терапия экулизумабом. Продолжительность терапии варьировалась от нескольких инфузий до 5 лет.

*Исходы.* В целом полное восстановление функции почек было отмечено у 41 (82,0%) из 50 пациенток с

papers3.qxp_Layout 1 19.09.2021 10:56 Page 28



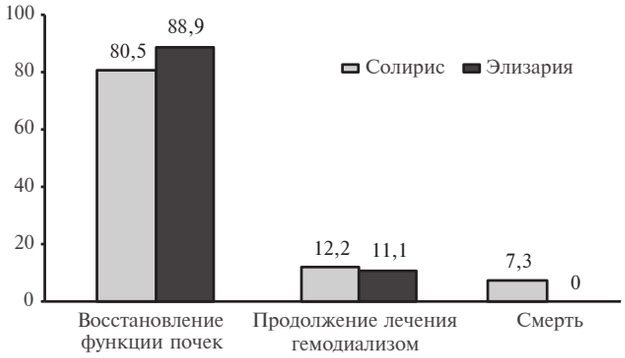


**Рис. 1. Исходы у пациенток с аГУС, получавших оригинальный экулизумаб (Солирис) и его биоаналог (Элизария)**

акушерским аГУС, в том числе у 33 (80,5%) больных, получавших оригинальный экулизумаб, и у 9 (88,9%) женщин, которым проводилась терапия биоаналогом экулизумабом (рис. 1). Остались диализзависимыми 6 (12%) из 50 женщин, в том числе 5 (12,2%) больных, получавших Солирис, и 1 (11,1%) пациентка, леченная Элизарией. Умерли 3 (7,3%) пациентки (все они получали Солирис). Гематологические показатели нормализовались у всех выживших женщин. Достоверных различий почечных исходов между двумя группами не выявили.

Почечные исходы в обеих группах зависели от сроков назначения патогенетической терапии (табл. 2). Позднее начало лечения экулизумабом (через 3 недели и более) сопровождалось достоверным увеличением ОШ неблагоприятного почечного исхода, т.е. развития ТПН с потребностью в лечении программным гемодиализом (11,67, 95% ДИ 1,73-78,43; p=0,01), и недостоверным увеличением ОШ смерти (7,40, 95% ДИ 0,60-90,15; p=0,11) (табл. 3).

У 23 из 41 пациенток, получавших исходно Солирис, препарат был отменен в связи с достигнутой клинико-лабораторной ремиссией. Оставшимся 18 пациенткам терапия была продолжена, поскольку у 4 из них были выявлены патогенные мутации в генах системы комплемента, а у 14, несмотря на гематологическую ремиссию и исчезновение потребности в диализе, сохранялись признаки ХБП 3-4 стадии. В 2019 г. эти 18 пациенток были переведены на лечение биоаналогом экулизумаба. После смены препарата ни у одной из них не было рецидива ТМА.

## Обсуждение

Настоящая работа представляет собой первое в России исследование, в котором сравнивали эффективность применения оригинального экулизумаба (Солирис) и его первого российского биоаналога (Элизария) у наиболее тяжелой когорты пациентов с аГУС – беременных и родильниц. Ограничением нашего исследования было небольшое количество пациенток, получавших биоаналог экулизумаба для купирования острого эпизода аГУС, что было обусловлено большей длительностью использования в нашей стране Солириса по сравнению с Элизарией (6 и 2 года, соответственно).

Группы пациенток с акушерским аГУС, получавших оригинальный экулизумаб и биоаналог экулизумаба, были сопоставимы по возрасту, акушерскому анамнезу, числу и срокам беременностей, количеству предшествующих КАС. Клинико-лабораторные проявления ТМА также не различались между двумя группами в острый период заболевания, хотя у пациенток, получавших биоаналог экулизумаба, исходно отмечались несколько более выраженный гемолиз (активность ЛДГ, количество шизоцитов и содержание гаптоглобина) и большее число пораженных органов. В обеих группах более 80% пациенток достигли полного восстановления функции почек, при этом частота благоприятного почечного исхода у пациенток, получавших Элизарию, оказалась даже недостоверно выше, чем в группе женщин, которым проводилась терапия оригинальным экулизумабом (88,9% и 80,5%, соответственно), в то время как доля женщин, оставшихся на диализе, была сопоставимой в двух группах (11,1% и 12,2%). Случаи смерти при применении Элизарии зарегистрированы не были. Полученные результаты свидетельствуют о сопоставимой эффективности Элизарии и Солириса в лечение акушерского аГУС. Практически у всех больных, независимо от общего и почечного исхода, оба препара-

**ТАБЛИЦА 2. Почечные исходы и смертность в зависимости от срока начала лечения препаратами экулизумаба**

| Сроки начала терапии от дебюта аГУС | Препарат | n (%) | Функция почек полностью восстановилась, n (%) | ХБП 4-5 стадии, n (%) | Программный гемодиализ, n (%) | Смерть матери, n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| <1 недели | Солирис | 20 (48,8) | 18 (90,0) | 2 (10,0) | 0 | 0 |
| | Элизария | 4 (44,5) | 3 (75,0) | 1 (25,0) | 0 | 0 |
| 1-2 недели | Солирис | 11 (26,8) | 6 (54,5) | 2 (18,2) | 2 (18,2) | 1 (9,1) |
| | Элизария | 3 (33,3) | 3 (100) | 0 | 0 | 0 |
| ≥3 недель | Солирис | 10 (24,4) | 3 (30,0) | 2 (20,0) | 3 (30,0) | 2 (20,0) |
| | Элизария | 2 (22,2) | 0 | 1 (50,0) | 1 (50,0) | 0 |

**ТАБЛИЦА 3. Общий и почечный исходы пациенток с акушерским аГУС**

| Начало терапии | Почечный исход | | ОШ (95% ДИ) | Материнский исход | | ОШ (95% ДИ) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Благоприятный | Неблагоприятный | | Умерла | Жива | |
| ≤2 недели | 35 | 2 | 11,667 (1,73; 78,43) | 1 | 37 | 7,40 (0,60; 90,15) |
| ≥3 недель | 6 | 4 | p=0,01 | 2 | 10 | p=0,11 |

papers3.qxp_Layout 1 19.09.2021 13:54 Page 29



та одинаково эффективно купировали МАГА и тромбоцитопению.

Эффективность лечения как оригинальным экулизумабом, так и его биоаналогом зависела от сроков начала терапии. Результаты комплемент-блокирующей терапии были значительно лучше, если ее начинали в первые 2 недели после дебюта заболевания. В этом случае вероятность полного восстановления функции почек была почти в 12 раз выше, чем при более позднем назначении патогенетической терапии.

Особый интерес представляют 18 пациенток, которым в 2019 г. была произведена замена оригинального экулизумаба на биоаналог. У всех 18 пациенток к этому моменту отмечались состояние гематологической ремиссии и положительная динамика показателей функции почек, которая сохранялась и после смены препарата. Ни в одном случае не было отмечено рецидива ТМА, что подтверждает взаимозаменяемость оригинального экулизумаба и его биоаналога.

Немаловажное значение имеет более низкая стоимость Элизарии (примерно на 20%) по сравнению с Солирисом, который сегодня остается одним из самых дорогих препаратов в мире [22].

## Заключение

Настоящее исследование подтвердило одинаковую эффективность препаратов экулизумаба – Солириса и Элизарии в лечении акушерского аГУС, как в отношении купирования острого эпизода ТМА, так и в отношении профилактики рецидивов аГУС. Кроме того, исследование, выполненное на акушерском контингенте, дает основание экстраполировать успешные результаты лечения Элизарией на популяцию взрослых пациентов с аГУС в целом.

**Конфликт интересов:** авторы принимают участие в образовательных мероприятиях для врачей в качестве лекторов при поддержке компании АО “ГЕНЕРИУМ”.


1. Fakhouri F, Zuber J, FrOmeaux-Bacchi V, Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome. Lancet 2017;390(10095):681-96.
2. Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. Clin J Am Soc Nephrol 2010;5(10):1844–59.
3. Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, et al. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. J Am Soc Nephrol 2010;21:859–67.
4. Козловская Н.Л., Коротчаева Ю.В., Шифман Е.М., Кудлай Д.А. Акушерский атипичный гемолитико-уремический синдром: виновата беременность или ее осложнения? Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2020;19(4):81–91. [Kozlovskaya NL, Korotchaeva YuV, Shifman EM, Kudlay DA. Pregnancy-associated atypical hemolytic-uremic syndrome: is pregnancy to blame or its complications? Voprosy ginekologii akusherstva perinatologii 2020;19(4):81–91 (In Russ.)].
5. Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. Clin J Am Soc Nephrol 2013;8(4):554-62.
6. Козловская Н.Л., Коротчаева Ю.В., Шифман Е.М., Боброва Л.А. Атипичный гемолитико-уремический синдром как одна из причин острого повреждения почек у беременных. Тер архив 2018;90(6):28-32 [Kozlovskaya NL, Korotchaeva YV, Shifman EM, Bobrova LA. Atypical hemolytic-uremic syndrome as one of the causes of acute kidney injury in pregnant women. Terapevticheskii arkhiv 2018;90(6):28-34 (In Russ.)].
7. Kato H, Miyakawa Y, Hidaka Y, et al. Safety and effectiveness of Eculizumab for adult patients with atypical hemolytic-uremic syndrome in Japan: interim analysis of post-marketing surveillance. Clin Exp Nephrol 2018;23(1):65–75.
8. Licht C, Greenbaum LA, Muus P, et al. Efficacy and safety of Eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. Kidney Int 2015;87:1061–73.
9. Cofiell R, Kukreja A, Bedard K, et al. Eculizumab reduces complement activation, inflammation, endothelial damage, thrombosis, and renal injury markers in aHUS. Blood 2015;125:3253–62.
10. Cavero T, Rabasco C, Lopez A, et al. Eculizumab in secondary atypical hemolytic uraemic syndrome. Nephrol Dial Transplant 2017;32:466–74.
11. Greenbaum LA, Fila M, Ardissino G, et al. Eculizumab is a safe and effective treatment in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. Kidney Int 2016;89:701–11.
12. Kumar G, Al-Masri O, Alismaili Z, et al. Eculizumab in pediatric atypical hemolytic uremic syndrome: lessons learned from a single center experience in the United Arab Emirates. J Paediatr Child Health 2019. doi:10.1111/jpc.14390
13. Fakhouri F, Hourmant M, Campistol JM, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome: a single-arm, open-label trial. Am J Kidney Dis 2016;68(1):84–93.
14. Merrill SA, Brittingham ZD, Yuan X, et al. Eculizumab cessation in atypical hemolytic uremic syndrome. Blood 2017;130:368–72.
15. Huerta A, Arjona E, Portoles J, et al. A retrospective study of pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome. Kidney Int 2018;93:450–9.
16. Gupta M, Govindappagari S, Burwick RM. Pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome: A systematic review. Obstet Gynecol 2020;135(1):46-58.
17. Иванов Р., Секарёва Г., Кравцова О. и др. Правила проведения исследований биоаналоговых лекарственных средств (биоаналогов). Фармакокинетика и фармакодинамика 2014;1:21-36. [Ivanov R, Sekarnva G, Kravtsova O, et al. Guidelines of research biosimilar drugs. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics 2014;(1):21-36. (In Russ.)].
18. Kulagin A, Ptushkin V, Lukina E, et al. Phase III clinical trial of Elizaria® and Soliris® in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of comparative analysis of efficacy, safety, and pharmacological data. Blood 2019;134 (Suppl 1):3748.
19. Птушкин В.В., Кулагин А.Д., Лукина Е.А. и др. Результаты открытого многоцентрового клинического исследования Ib фазы по оценке безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики первого биоаналога экулизумаба у нелеченных пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией в фазе индукции терапии. Терапевтический архив. 2020;92(7):77-84 [Ptushkin VV, Kulagin AD, Lukina EA, et al. Results of phase Ib open multicenter clinical trial of the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of first biosimilar of eculizumab in untreated patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria during induction of therapy. Terapevticheskii arkhiv 2020;92(7):77-84 (In Russ.)].
20. Эмирова Х.М., Орлова О.М., Музуров А.Л. и др. Опыт применения Элизарии® при атипичном гемолитико-уремическом синдроме. Педиатрия 2019;98(5):225-9 [Emirova KhM, Orlova OM, Muzurov AL, et al. The experience of using Elizaria® for atypical hemolytic uremic syndrome. Pediatria 2019;98(5):225-9 (In Russ.)].
21. Lavrishcheva IV, Jakovenko AA, Kudlay DA. A case report of atypical hemolytic-uremic syndrome treatment with the first Russian eculizumab in adult patient. Urol Nephrol 2020;8(2):37-40.
22. Zelek WM, Morgan BP. Monoclonal antibodies capable of inhibiting complement downstream of C5 in multiple species. Front Immunol 2020;11:612402.


## Comparative efficacy of the original and biosimilar eculizumab in the treatment of obstetric atypical hemolytic-uremic syndrome

**Y.V. Korotchaeva[1,2], N.L. Kozlovskaya[2,3], E.M. Shifman[4]**

[1]Sechenov University, Moscow, [2]Eramishancev City Clinical Hospital, Moscow, [3]Peoples' Friendship University, Moscow, [4]Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

Obstetric atypical hemolytic-uremic syndrome (aHUS) is an emergency with an unfavorable prognosis. The implementation of the complement-blocking drug Eculizumab into clinical practice significantly improved prognosis of patients with obstetric aHUS. In 2019, the first biosimilar of Eculizumab was developed in Russia by GENERIUM.

**Aim.** In a retrospective study, we compared the efficacy of the original and biosimilar eculizumab in the treatment of obstetric aHUS.

**Material and methods.** We recruited 50 patients with obstetric aHUS; 41 of them were treated with the original eculizumab, and 9 patients with biosimilar eculizumab. Eighteen of 41 patients initially treated with the original eculizumab were switched to biosimilar in 2019.

**Results.** Patients in the two groups initially did not differ in age, obstetric history, the number of previous complement-

papers3.qxp_Layout 1 19.09.2021 10:56 Page 30



activating conditions and the clinical and laboratory parameters in the acute phase of the disease. Kidney function recovered completely in 80.5% and 88.9% of patients who were treated with the original and biosimilar eculizumab, respectively, whereas 12.2% and 11.1% of patients from the two groups remained dialysis-dependent. In both groups, the renal outcome was better with the early initiation of therapy (within 2 weeks from the onset of the disease) (odds ratio 11.6, 95% confidence interval 1.73; 78.43). Hematological parameters normalized in all surviving patients. None of 18 patients who switched from the original eculizumab to biosimilar had a recurrence of thrombotic microangiopathy.

**Conclusion.** Our results confirmed the similar efficacy of the original and biosimilar eculizumab in the treatment of obstetric aHUS, both for relief of an acute episode of thrombotic microangiopathy and for prevention of aHUS relapse.

**Key words.** *Obstetric atypical hemolytic-uremic syndrome, pregnancy, thrombotic microangiopathy, eculizumab, Elizaria, Soliris.*

**Conflict of interest:** the authors received lector fees from GENERIUM.

**Correspondence to:** Y.V. Korotchaeva. Tareev Clinic of Internal Diseases, Rossolimo, 11/5, Moscow 119435, Russia. lumis-j@bk.ru.

**To cite:** Korotchaeva YV, Kozlovskaya NL, Shifman EM. Comparative efficacy of the original and biosimilar eculizumab in the treatment of obstetric atypical hemolytic-uremic syndrome. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(3):25-30 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2021-3-25-30.

# Применение левилимаба у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) в реальной клинической практике

Е.В. Тавлуева[1], И.Г. Иванов[2,3], К.А. Лыткина[4], П.А. Плесовский[5], Т.В. Безуглая[6], С.Р. Фридман[7], Т.А. Мелешкевич[1,8], В.В. Стрижелецкий[2,3], Г.Г. Мелконян[4], Г.Ю. Мелик-Оганджанян[4], М.А. Уянаева[4], Е.А. Безуглая[6], Д.Н. Хоботников[7], В.В. Младов[9], П.С. Пухтинская[9]

[1] ГБУЗ "Городская клиническая больница им. Ф.И. Иноземцева", Москва; [2]Санкт-Петербургское ГБУЗ "Городская больница Святого Великомученика Георгия", Санкт-Петербург; [3]ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный университет", Санкт-Петербург, [4]ГБУЗ "Городская клиническая больница №4 ДЗ Москвы", Москва; [5]ГБУЗ РК "Коми республиканская клиническая больница", Сыктывкар; [6]ГБУЗ Республики Коми "Республиканская инфекционная больница", Сыктывкар; [7]Санкт-Петербургское ГБУЗ "Городская больница № 40", Санкт-Петербург; [8]ФГАОУ ВО "Российский университет дружбы народов", Москва; [9]ЗАО БИОКАД, Санкт-Петербург

**Для корреспонденции:** П.С. Пухтинская. 198515 г. Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, 34А.

**Для цитирования:** Тавлуева Е.В., Иванов И.Г., Лыткина К.А. и др. Применение левилимаба у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) в реальной клинической практике. Клин фармакол тер 2021;30(3):31-37. DOI 10.32756/0869-5490-2021-3-31-37.

**Цель.** Ретроспективный анализ эффективности и безопасности терапии COVID-19 левилимабом в реальной клинической практике.

**Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов, госпитализированных со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 и получивших патогенетическую терапию левилимабом в дозе 324 мг подкожно. Эффективность терапии оценивали на основании изменения статуса пациентов и клинико-лабораторных параметров. Для анализа безопасности терапии определяли частоту и профиль нежелательных явлений с оценкой причинно-следственной связи с применением препарата.

**Результаты.** В исследование были включены 273 пациента (медиана возраста 62,0 года, 62,3% мужчин). У 56,4% из них наблюдалось среднетяжелое течение COVID-19, у 43,2% — тяжелое. У 76,6% пациентов распространенность поражения легочной ткани соответствовала КТ-2-3. У 89,0% больных имелись сопутствующие заболевания. В результате терапии 253 (92,7%) из 273 пациентов были выписаны из стационара, в том числе 9 (3,3%) — после перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Умерли 17 (6,2%) больных, в том числе 9 (3,3%) — после перевода в ОРИТ. 3 (1,1%) пациента были потеряны из-под наблюдения в связи с переводом в другое лечебное учреждение по организационным причинам. У выписанных пациентов продемонстрированы снижение потребности в оксигенотерапии и положительная динамика клинико-лабораторных параметров с купированием лихорадки, снижением уровня СРБ, а также повышением сатурации кислорода и абсолютного количества лимфоцитов. Эффективность левилимаба была выше у пациентов с КТ-1-3 при назначении препарата в первые двое суток от момента госпитализации. Раннее применение левилимаба сопровождалось существенным сокращением сроков госпитализации вне зависимости от объема поражения по КТ.

**Заключение.** Исследование свидетельствует о хорошей эффективности и благоприятном профиле безопасности левилимаба в лечении пациентов с осложненным COVID-19. Своевременное подкожное введение препарата у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания обеспечивает наилучшие клинические исходы и может способствовать оптимальному использованию ресурсов здравоохранения в условиях пандемии.

**Ключевые слова.** *Левилимаб, ингибитор рецептора ИЛ-6, новая коронавирусная инфекция, COVID-19.*

Оказание медицинской помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) является приоритетной задачей национального здравоохранения уже более года. У большинства пациентов (примерно у 80%) инфекция протекает бессимптомно или с легкими проявлениями, в то время как у 20% инфицированных развивается системная воспалительная реакция с осложнениями в виде тяжелог о поражения легких, вплоть до острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), нарушений коагуляции и полиорганной недостаточности. Наиболее важными факторами риска осложненного течения COVID-19 являются пожилой возраст (старше 60 лет), мужской пол и сопутствующие заболевания, в том числе ожирение, сахарный диабет, заболевания сердечно-сосудистой системы, печени, почек и др. [1].

Ключевые факторы патогенеза жизнеугрожающих осложнений, вызванных SARS-CoV-2, — развитие вирус-индуцированного

papers3.qxp_Layout 1 19.09.2021 10:56 Page 32



дисбаланса в иммунном ответе макроорганизма и гиперактивация врожденного и приобретенного иммунитета, а не прямое цитопатическое действие вируса [2]. При развитии воспалительной реакции в ответ на распознавание вируса происходит мощная индукция синтеза провоспалительных цитокинов – именно эта особенность иммунопатогенеза отличает новую коронавирусную инфекцию от других сходных нозологий [3]. Гиперактивация врожденного иммунитета, проявляющаяся высоким уровнем провоспалительных цитокинов, определяет тяжесть клинических симптомов и летальность при COVID-19. В связи с тропностью SARS-CoV-2 к пневмоцитам органом-мишенью при данной инфекции являются легкие, а гипервоспалительный иммунный ответ может сопровождаться как ограниченным поражением ткани легких, так и развитием фатальной дыхательной недостаточности [2].

Ведущую роль в патогенезе COVID-19 играет интерлейкин-6 (ИЛ-6), высокий уровень которого связан с более тяжелым течением новой коронавирусной инфекции [4], выраженными структурными изменениями легких, обусловливающими потребность в респираторной поддержке, а также риском летального исхода при COVID-19 [5,6]. В связи с этим ингибирование рецепторов ИЛ-6 рассматривается как один из основных аспектов патогенетической терапии новой коронавирусной инфекции [7,8].

Левилимаб – рекомбинантное оригинальное моноклональное антитело к α-субъединице рецептора ИЛ-6. Препарат блокирует как растворимые, так и мембранные рецепторы ИЛ-6, что позволяет купировать развитие провоспалительного каскада, препятствуя активации антигенпрезентирующих клеток, В- и Т-лимфоцитов, моноцитов и макрофагов, эндотелиальных клеток и фибробластов, избыточной продукции других провоспалительных цитокинов и острофазовых белков [9,10]. Левилимаб зарегистрирован в качестве препарата патогенетической терапии синдрома высвобождения цитокинов при COVID-19 и внесен во Временные методические рекомендации Минздрава РФ, начиная с 8 версии от 03.09.2020 [11].

Целью исследования было провести ретроспективный анализ эффективности и безопасности терапии левилимабом у пациентов с COVID-19 в реальной клинической практике.

## Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ случаев применения левилимаба у пациентов со среднетяжелым и тяжелым COVID-19, госпитализированных с ноября 2020 г. по февраль 2021 г. в следующие лечебно-профилактические учреждения (ЛПУ): ГБУЗ Городская клиническая больница им. Ф.И. Иноземцева (г. Москва), ГБУЗ “Городская клиническая больница №4 Департамента здравоохранения Москвы”, Санкт-Петербургское ГБУЗ “Городская больница Святого Великомученика Георгия”, ГБУЗ РК “Коми республиканская клиническая больница”, ГБУЗ Рес пуб - лики Коми “Республиканская инфекционная больница”, Санкт-Петербургское ГБУЗ “Городская больница №40”.

Диагноз COVID-19 подтверждали с помощью выявления рибонуклеиновой кислоты (РНК) SARS-CoV-2 с применением методик амплификации нуклеиновых кислот или определения иммуноглобулинов классов M, G, A (IgM, IgG, IgA) и/или на основании эпидемиологического анамнеза и типичных клинических проявлений с характерными изменениями в легких на компьютерной томограмме (КТ), результаты которой оценивали по “эмпирической” визуальной шкале [11].

Согласно текущей версии Временных методических рекомендаций [11] помимо левилимаба пациенты получали противовирусную терапию, антибактериальные препараты, глюкокортикостероиды и антикоагулянты.

Левилимаб вводили в дозе 324 мг в виде двух подкожных инъекций в соответствии с Временными методическими рекомендациями МЗ РФ [11] и инструкцией по медицинскому применению препарата [12].

Для оценки эффективности терапии определяли статус пациентов по семикатегориальной шкале, предложенной Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) [13], начиная с дня, предшествующего введению левилимаба, и до дня достижения клинического исхода (выписка из стационара или летальный исход). Рассчитывали частоту клинических исходов и долю пациентов, нуждавшихся в различных вариантах респираторной поддержки, а также в переводе в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Дополнительно оценивали динамику клинико-лабораторных показателей, в том числе температуры тела, уровня сатурации кислорода, С-реактивного белка (СРБ) и абсолютного числа лимфоцитов.

Оценка безопасности терапии левилимабом проводилась путем определения числа и доли пациентов с нежелательными явлениями (НЯ), профиля выявленных НЯ, а также причинно-следственной связи с применением препарата.

В анализ не включали пациентов, у которых выписка из стационара или летальный исход наступили в день введения левилимаба. При подкожном применении терапевтические концентрации и эффект препарата достигаются в течение двух-трех суток, что не позволяет оценить эффективность его применения у этих пациентов.

С учетом ретроспективного анализа и проведения терапии в рамках действующих рекомендаций этическая экспертиза не проводилась. Все пациенты при поступлении в стационар подписывали информированное согласие на проведение лечебно-диагностических мероприятий.

**Статистический анализ.** Анализ данных проводился с помощью языка программирования для статистических расчетов R v.4.0.5. Количественные показатели представлены в виде медианы (Me), первого (Q1) и третьего (Q3) квартилей на основе результатов оценки соответствия полученных распределений нормальному закону с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для сравнения подгрупп по этим показателям использовали критерий Манна-Уитни (*Wilcoxon rank-sum test*). Частотные показатели представлены в виде количества и доли пациентов с наличием или отсутствием анализируемого признака. Сравнительный анализ частот проводился с помощью отношения рисков (ОР) и его 95% доверительного интервала (ДИ) или точного критерия Фишера. Для оценки наличия зависимости между переменными проводили регрессионный анализ на основе обобщенной линейной модели (*general linear model*). В зависимости от типа анализируемого исхода применяли логистическую или линейную регрессию.

## Результаты

*Исходная характеристика пациентов.* В ретроспективное исследование были включены 273 больных, демо-

papers3.qxp_Layout 1 19.09.2021 10:56 Page 33



графические и клинические показатели которых на момент введения левилимаба представлены в табл. 1. В исследуемой популяции преобладали мужчины (62,3%). Медиана возраста составила 62 года, при этом большинство пациентов (93,0%) были старше 40 лет, а наиболее многочисленной (49,1%) была возрастная группа 60-79 лет.

У 254 (93,0%) пациентов этиология заболевания подтверждена лабораторным исследованием на наличие РНК SARS-CoV-2 и/или положительным результатом на IgM, IgG, IgA к SARS-CoV-2, у 19 (7,0%) был диагностирован вероятный COVID-19 в соответствии с клиническими проявлениями, эпидемиологическим анамнезом и данными КТ.

Наиболее частыми клиническими проявлениями COVID-19 на момент госпитализации были лихорадка, кашель и одышка (рис. 1). Доля пациентов с одышкой возрастала по мере увеличения объема поражения легких: от 66,7% при КТ-1 до 95,2% при КТ-4. В соответствии с классификационными критериями [11] около половины (56,4%) пациентов были госпитализированы в состоянии средней тяжести, у 43,2% констатировано тяжелое течение COVID-19, один пациент поступил в стационар в критическом состоянии с потребностью в инвазивной вентиляции легких (ИВЛ).

У большинства (76,6%) пациентов отмечен средний или значительный (КТ-2 или КТ-3) объем изменений легких, у 14,3% применение левилимаба осуществлялось на фоне минимального объема поражения (КТ-1), у 8,1% – субтотального (КТ-4).

Медиана срока госпитализации пациентов в стационар от момента появления симптомов заболевания составила 7 (5–9) суток. Взаимосвязи между объемом поражения легких и сроком госпитализации не выявлено.

**ТАБЛИЦА 1. Клинико-демографическая характеристика исследуемой популяции (N = 273)**

| Показатели | Значения |
|---|---|
| Мужчины, n (%) | 170 (62,3) |
| Медиана возраста, лет | 62,0 (51,0-69,0) |
| Возраст, лет, n (%) | |
| до 40 | 19 (7,0) |
| 40-59 | 99 (36,2) |
| 60-79 | 134 (49,1) |
| 80 и старше | 21 (7,7) |
| Объем поражения легких по КТ, n (%) | |
| КТ-1 (0-25%) | 39 (14,3) |
| КТ-2 (25-50%) | 140 (51,3) |
| КТ-3 (50-75%) | 69 (25,3) |
| КТ-4 (>75%) | 22 (8,1) |
| Нет данных | 3 (1,1) |
| Потребность в оксигенотерапии, n (%) | |
| Не требуется | 23 (8,4) |
| Низкопоточная оксигенация | 176 (64,5) |
| Высокопоточная оксигенация или НИВЛ | 73 (26,7) |
| ИВЛ или ЭКМО | 1 (0,4) |
| Жизненно-важные показатели | |
| Температура тела, °С* | 38,0 (37,0-38,7) |
| Сатурация, %* | 93 (90-94) |
| Лабораторные показатели | |
| С-реактивный белок, мг/мл* | 87,0 (48,0-132,7) |
| Лимфоциты, $\underline{U}10^9$/л* | 0,9 (0,6-1,2) |

Примечание: *указаны наиболее отклоняющиеся от нормы значения за сутки на момент введения левилимаба. НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких, ИВЛ – инвазивная вентиляция легких, ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация

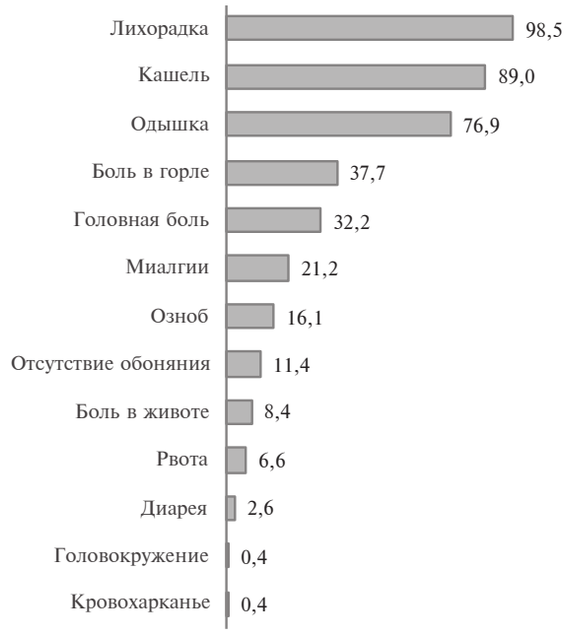


**Рис. 1. Частота (%) клинических симптомов при поступлении**

У большинства (89,0%) пациентов имелись сопутствующие хронические заболевания, в том числе у 56,6% – два и более. Чаще всего отмечались сердечно-сосудистые заболевания (79,5%), ожирение (25,6%) и сахарный диабет (22,4%), реже – хронические заболевания почек (14,6%) и легких (11,0%).

Наряду с левилимабом 92% пациентов получали антикоагулянты, 85% – глюкокортикостероиды, 82% – антибактериальные препараты, 64% – фавипиравир, 30% – гидроксихлорохин.

*Терапия левилимабом.* Левилимаб применяли в составе комплексной терапии согласно актуальным клиническим рекомендациям и подходам, принятым в ЛПУ. Препарат вводили в интервале от 1 до 13 суток после госпитализации (медиана 3 суток [2–5]). У пациентов с КТ-4 решение о назначении препарата врачи принимали в более короткий срок – 2 (1–6) суток. В течение первых двух суток пребывания в стационаре левилимаб получили 104 (38,1%) пациента.

Медиана срока введения левилимаба от момента появления первых симптомов COVID-19 составила 11 (8–13) суток, при этом у 18,7% пациентов патогенетическая терапия левилимабом проведена через 14 и более дней после начала заболевания.

*Оценка эффективности.* Частота клинических исходов приведена в табл. 2. 253 (92,7%) из 273 пациентов были выписаны из стационара, в том числе 9 (3,3%) –

papers3.qxp_Layout 1 19.09.2021 10:56 Page 34



**Таблица 2. Клинические исходы пациентов, получивших терапию левилимабом, n (%)**

| Исходы | КТ-1 (N=39) | КТ-2 (N=140) | КТ-3 (N=69) | КТ-4 (N=22) | Все пациенты (N=273) |
|---|---|---|---|---|---|
| Выписка | 39 (100) | 131 (93,6) | 65 (94,2) | 15 (68,2) | 253 (92,7) |
| Без перевода в ОРИТ | 38 (97,4) | 131 (93,6) | 60 (87,0) | 13 (59,1) | 244 (89,4) |
| После перевода в ОРИТ | 1 (2,6) | 0 | 5 (7,2) | 2 (9,1) | 9 (3,3) |
| Летальный исход | 0 | 6 (4,3) | 4 (5,8) | 7 (31,8) | 17 (6,2) |
| Без перевода в ОРИТ | 0 | 3 (2,1) | 1 (1,4) | 4 (18,2) | 8 (2,9) |
| После перевода в ОРИТ | 0 | 3 (2,1) | 3 (4,3) | 3 (13,6) | 9 (3,3) |
| Перевод в другое ЛПУ | 0 | 3 (2,1) | 0 | 0 | 3 (1,1) |

после перевода в ОРИТ. Умерли 17 (6,2%) пациентов, в том числе 9 (3,3%) – после перевода в ОРИТ. Клинический исход у 3 (1,1%) пациентов оценить не удалось в связи с их переводом в другое ЛПУ по организационным причинам. К моменту перевода пациенты достигли клинического улучшения. Этих пациентов не учитывали при анализе эффективности терапии в связи с отсутствием информации о клиническом исходе.

Возраст и пол пациентов, наличие сопутствующих заболеваний, а также срок госпитализации в стационар не оказывали статистически значимого влияния на клинический исход. В то же время частота выписки пациентов без перевода в ОРИТ была статистически значимо ниже у пациентов с высоким исходным уровнем СРБ и низкой сатурацией кислорода ($p<0,01$).

Эффективность терапии левилимабом была сопоставимой у пациентов с КТ-1, КТ-2 и КТ-3 и значительно ниже у больных с КТ-4 ($p<0,01$). На лечение ответили 93,5% (229/245) пациентов с КТ-1-3 и 59,1% (13/22) пациентов с КТ-4. Таким образом, риск комбинированного неблагоприятного исхода (перевод в ОРИТ и/или смерть) при подкожном введении левилимаба у пациентов с КТ 1-3 был на 84,0% ниже, чем у пациентов с КТ-4 (ОР 0,16; 95% ДИ 0,08–0,32).

Соблюдение подходов по выбору антицитокиновой терапии, прописанных в клинических рекомендациях [11], и минимальных сроков с момента поступления в стационар до введения препарата обеспечивало снижение риска неблагоприятного исхода. Так, среди пациентов с КТ-1-3, которым левилимаб был введен в первые двое суток госпитализации, перевод в ОРИТ и/или летальный исход наблюдались у 2,3% (2/87), а при отсроченном введении препарата (спустя 3 и более суток) и/или у пациентов с КТ-4 (вне зависимости от времени введения) – у 13,1% (24/183). Таким образом, при раннем введении препарата у пациентов с КТ-1-3 риск комбинированного неблагоприятного исхода снизился на 82,0% (ОР 0,18; 95% ДИ 0,04–0,73).

Медиана длительности госпитализации у выписанных пациентов составила 11 (9–14) суток. Она была максимальной у пациентов с КТ-4 – 18 (14–23) суток. Пациенты, которым не потребовался перевод в ОРИТ, были выписаны через 7 (6–9) суток, а пациенты, переведенные в ОРИТ, – через 16 (14–19) суток от момента подкожной инъекции левилимаба. У пациентов с недостаточной эффективностью препарата перевод в ОРИТ происходил через 1 (1–4) сутки, летальный исход – через 9 (6–14) суток от момента введения.

Применение левилимаба в первые двое суток от момента поступления в стационар сопровождалось статистически значимым сокращением длительности госпитализации по сравнению с его отсроченным введением (спустя 3 и более суток) вне зависимости от степени поражения легких ($p<0,01$). Наиболее существенное сокращение медианы длительности госпитализации отмечено у пациентов с КТ-4: с 22,0 (15,0-25,7)

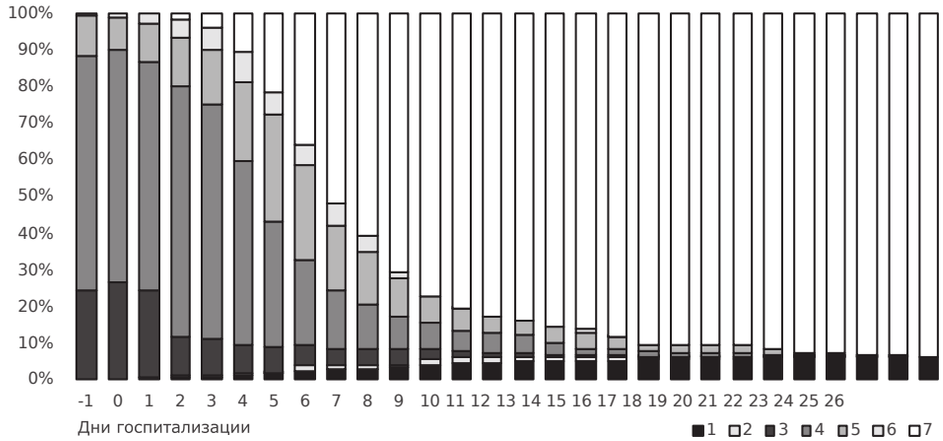


**Рис. 2. Динамика статуса пациентов по семикатегориальной шкале.** 1 – смерть, 2 – необходима ИВЛ/ЭКМО, 3 – необходима НИВЛ, 4 – необходима оксигенотерапия, 5 – необходима другая медицинская помощь, 6 – находится под наблюдением, 7 – выписан из стационара. День 0 – подкожное введение левилимаба.

papers3.qxp_Layout 1 19.09.2021 10:56 Page 35



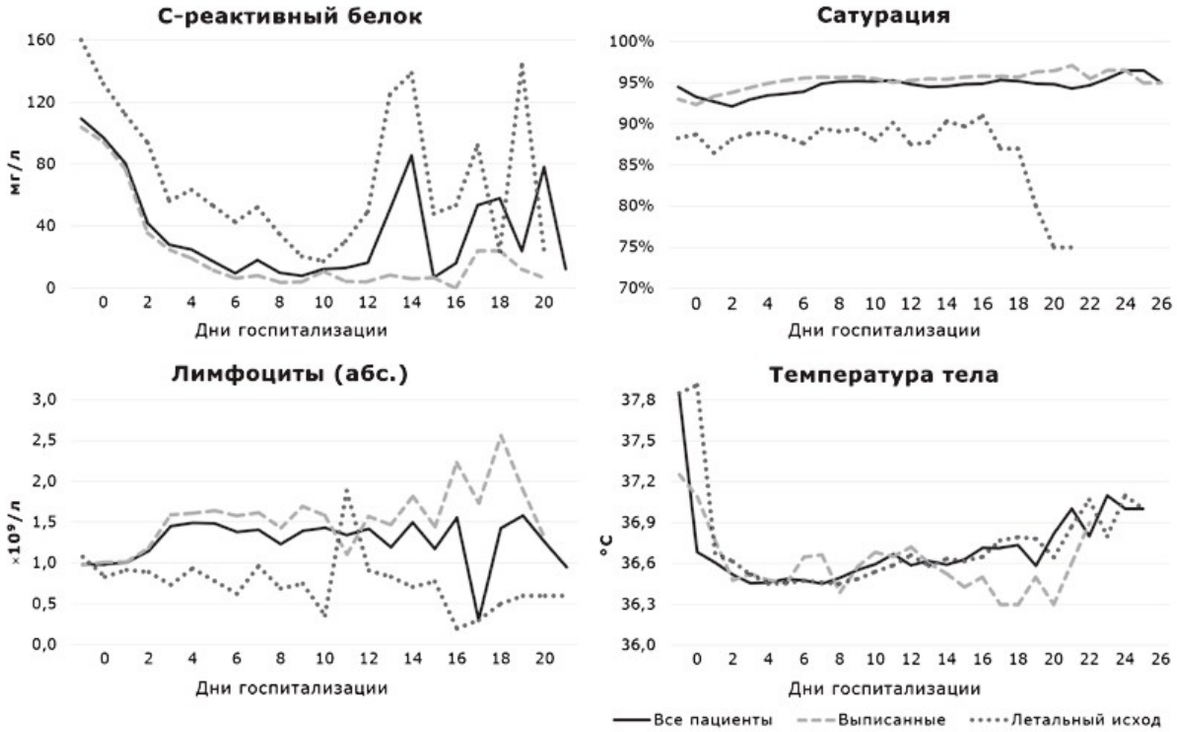


**Рис. 3. Динамика клинико-лабораторных показателей на фоне терапии левилимабом.** День 0 - подкожное введение левилимаба.

до 12,0 (9,7-18,3) суток. У пациентов с КТ 1-3 при раннем введении препарата длительность госпитализации сокращалась с 12,0 (10,0-15,0) до 9,0 (7,0-11,0) суток. Время от момента появления симптомов до госпитализации в стационар также негативно влияло на последующую длительность пребывания в стационаре ($p<0,01$).

Динамика статуса пациентов по семикатегориальной шкале FDA представлена на рис. 2. Число пациентов, нуждающихся в различных вариантах оксигенотерапии, прогрессивно снижалось, начиная с третьих суток после введения препарата. Доля пациентов, выписанных из стационара, значимо увеличивалась уже с конца первой недели и через 14 дней после подкожного введения левилимаба составила 86,0%.

Динамика клинико-лабораторных показателей у всех включенных пациентов и в подгруппах в зависимости от клинического исхода представлена на рис. 3. На фоне терапии левилимабом наблюдалось купирование лихорадки, снижение уровня СРБ, а также повышение сатурации кислорода и абсолютного количества лимфоцитов. В подгруппе умерших пациентов значимая динамика сатурации и абсолютного числа лимфоцитов отсутствовала. Снижение температуры тела и концентрации СРБ наблюдалось у всех пациентов, однако в подгруппе с летальным исходом, начиная с конца второй недели, отмечена отрицательная динамика этих параметров, что в большинстве случаев можно объяснить развитием вторичной бактериальной инфекции в условиях ОРИТ.

*Оценка безопасности.* Доля пациентов с клинически значимыми нежелательными явлениями (НЯ) составила 4,8% (13/273). Чаще всего – у 6 (2,2%) пациентов – отмечалось повышение активности аминотрансфераз (АЛТ и АСТ). Стоит отметить, что пациенты с клинически значимым повышением АСТ/АЛТ помимо левилимаба получали противовирусные и антибактериальные препараты (прежде всего фавипиравир и фторхинолоны), которые часто вызывают повышение активности печеночных ферментов.

Развитие вторичной бактериальной инфекции наблюдалось у 7 (2,6%) пациентов, 5 (1,8%) из которых умерли. До момента возникновения этого осложнения пациенты были переведены в ОРИТ, где им проводилась неинвазивная или инвазивная вентиляция легких.

У 1 (0,3%) пациента развилась сегментарная односторонняя тромбоэмболия легочной артерии с благоприятным исходом. В качестве ключевой причины была рассмотрена гиперкоагуляция, вызванная SARS-CoV-2. Связь данного НЯ с левилимабом расценена исследователем как маловероятная.

У 1 (0,3%) пациента с сопутствующей хронической почечной недостаточностью на вторые сутки после введения левилимаба наблюдалось повышение сывороточного содержания креатинина со 143 до 498 ммоль/л и снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с 48,2 до 10,9 мл/мин/1,73 м$^2$. Через двое суток значения показателей функции почек вернулись к исходным.

papers3.qxp_Layout 1 19.09.2021 10:56 Page 36



## Обсуждение

Применение ингибиторов рецепторов ИЛ-6 рассматривается как один из основных компонентов терапии пациентов со среднетяжелым или тяжелым течением COVID-19 [8,11,14,15]. Несмотря на противоречивые данные рандомизированных и наблюдательных исследований, последние метаанализы свидетельствуют о том, что применение этих препаратов у пациентов с COVID-19 приводит к снижению летальности, риска перевода в ОРИТ и потребности в инвазивной вентиляции легких [14,15]. Развитие патологической реакции иммунной системы в виде гипервоспаления имеет стадийный характер, поэтому своевременное подавление ИЛ-6-зависимого провоспалительного каскада, способствует предупреждению жизнеугрожающих состояний и осложнений [16,17]. Данный подход был определен как "упреждающая терапия" и отражен во Временных методических рекомендациях Минздрава РФ еще в 2020 году [11].

Проведенный нами анализ показал, что при применении левилимаба доля выписанных из стационара пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 составила 92,7%. При этом уже с третьих суток после введения препарата констатированы снижение потребности в кислородотерапии и активная выписка пациентов из стационара, что может способствовать эффективному использованию коечного фонда и других ресурсов лечебного учреждения. Наилучшие исходы определялись у пациентов с КТ-1-3, которым левилимаб вводили в первые 2 суток после поступления в стационар, что подтверждает целесообразность и эффективность упреждающего подхода в противовоспалительной патогенетической терапии.

Важно, что эффективность терапии левилимабом не зависела от пола, возраста и профиля сопутствующей патологии, которые не являются ограничивающими факторами при выборе данного препарата в качестве терапии COVID-19.

Среди пациентов, у которых лечение оказалось неэффективным, имелись лица, для которых выбор подкожного введения левилимаба не был оптимальным ввиду субтотального поражения легких и быстро развивающихся гиперцитокиновых реакций. Эта ситуация имела место по причине сложностей лекарственного обеспечения в пиковые периоды пандемии и в ряде случаев рассматривалась как терапия отчаяния. В настоящий момент тактика использования левилимаба пересмотрена экспертами: помимо подкожного применения предлагается альтернативный внутривенный путь введения стандартных доз, а также эскалационная схема с двойной дозой 648 мг внутривенно капельно для купирования "цитокинового шторма" при недоступности других антицитокиновых препаратов с внутривенным путем введения [11]. Учитывая, что в инструкции по медицинскому применению левилимаба зарегистрирован исключительно подкожный путь введения, для принятия решения о внутривенном применении препарата целесообразно проведение врачебной комиссии с указанием необходимости данной тактики.

Профиль безопасности левилимаба при терапии COVID-19 в целом расценен как благоприятный и сопоставимый с таковым при его использовании для продолжительной терапии ревматоидного артрита [10], а также с профилем безопасности других ингибиторов рецепторов ИЛ-6. С учетом одновременного назначения противовирусных и антибактериальных препаратов у части пациентов можно ожидать повышения активности печеночных аминотрансфераз, однако по нашему опыту оно не сопровождалось повышением содержания билирубина и нарушением функции печени. Хотя инфекционные осложнения являются одним из частых побочных эффектов всех ингибиторов рецепторов ИЛ-6, в проанализированной нами популяции пациентов развитие вторичной бактериальной инфекции наблюдалось в единичных случаях у больных, которые получали терапию в условиях ОРИТ, где предполагается большой объем инвазивных процедур и в целом выше риск инфекций. По отношению к времени введения левилимаба данное осложнение развивалось отсрочено, на фоне ухудшения функции легких и проведения НИВЛ и ИВЛ. Этот факт подчеркивает важность своевременной блокады гипервоспаления с предупреждением потребности в реанимационной поддержке.

Установленный нами факт более поздней госпитализации у пациентов, имевших неблагоприятный исход терапии, актуализирует задачу активного информирования населения о необходимости своевременного обращения за медицинской помощью и готовности лечебных учреждений госпитализировать лиц с осложненным течением COVID-19, особенно имеющих факторы риска неблагоприятного исхода.

Фармакокинетические особенности левилимаба в дозе 324 мг определяют развитие терапевтического эффекта препарата в течение 2-3 суток после его подкожного введения [12], в связи с чем оперативное принятие решения о его назначении в ближайшие двое суток с момента госпитализации у пациентов с КТ-1-3 позволяет получить лучшие клинические результаты.

Ограничением проведенного анализа являются ретроспективный подход и отсутствие группы сравнения, однако полученные данные позволяют судить о месте левилимаба в терапии осложненного течения новой коронавирусной инфекции и преимуществах его подкожного введения у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19.

Эффективность и безопасность внутривенного введения левилимаба у пациентов с COVID-19, которое находит применение в обычной клинической практике в соответствии с Временными методическими рекомендациями [11], требуют дополнительного анализа.

Своевременное применение левилимаба в соответствии с текущими рекомендациями позволяет снизить риск неблагоприятных исходов в виде потребности в реанимационной поддержке и летального исхода более чем на 80% и, таким образом, обеспечить эффективное

papers3.qxp_Layout 1 04.10.2021 14:39 Page 37



оказание медицинской помощи пациентам с COVID-19 в условиях пандемии.

## Заключение

Левилимаб в качестве патогенетической терапии осложненного течения COVID-19 демонстрирует хороший клинический эффект с высокой долей выписанных пациентов на фоне благоприятного профиля безопасности. Своевременное подкожное введение препарата у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением новой коронавирусной инфекции обеспечивает наилучшие клинические исходы и может способствовать оптимальному использованию ресурсов здравоохранения в условиях пандемии.

**Конфликт интересов:** В.В. Младов и П.С. Пухтинская являются сотрудниками компании ЗАО "БИОКАД". Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.


1. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med 2020;8(4):420–2.
2. Abdulamir A, Hafidh R. The possible immunological pathways for the variable immunopathogenesis of COVID-19 infections among healthy adults, elderly and children. Electron J Gen Med 2020;17:em202.
3. GarcTa LF. Immune Response, inflammation, and the clinical spectrum of COVID-19. Front Immunol 2020;11:1441.
4. Chen X, Zhao B, Qu Y, et al. Detectable serum severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 viral load (RNAemia) is closely correlated with drastically elevated interleukin 6 level in critically ill patients with Coronavirus Disease 2019. Clin Infect Dis 2020;71(8):1937-42.
5. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020;395(10223):497–506.
6. Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in COVID-19: a systemic review and meta-analysis. medRxiv. doi: 10.1101/2020.03.30.200448058
7. Zhou G, Chen S, Chen Z. Advances in COVID-19: the virus, the pathogenesis, and evidence-based control and therapeutic strategies Front Med 2020;14(2):117–25.
8. Насонов Е.Л. Иммунопатология и иммунофармакотерапия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19): фокус на интерлейкин 6. Научно-практическая ревматология 2020;58(3):245-61 [Nasonov E.L. Immunopathology and immunopharmacotherapy of coronavirus disease 2019 (COVID-19): focus on interleukin 6. Rheumatology Science and Practice 2020;58(3):245-61. (In Russ.)].
9. Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Усачева Ю.В. и др. Разработки отечественных оригинальных генно-инженерных биологических препаратов для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология 2017;55(2):201-10 [Nasonov EL, Mazurov VI, Usacheva YuV, et al. Developments of Russian original biological agents for the treatment of immunoinflammatory rheumatic diseases. Rheumatology Science and Practice 2017;55(2):201-10 (In Russ.)].
10. Мазуров В.И., Зоткин Е.Г., Гайдукова И.З. и др. Эффективность и безопасность применения левилимаба в комбинации с метотрексатом у пациентов с ревматоидным артритом: результаты II фазы исследования AURORA. Научно-практическая ревматология 2021;59(2):141-51 [Mazurov VI, Zotkin EG, Gaydukova IZ, et al. Efficacy and safety of levilimab in combination with methotrexate in subjects with rheumatoid arthritis: Results of phase II AURORA study. Rheumatology Science and Practice 2021;59(2):141-51 (In Russ.)].
11. https://minzdrav.gov.ru/ministry/med_covid19 (дата доступа 20.07.2021)
12. Инструкция по медицинскому применению препарата Илсира http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3003f770-1557-4b3b-98bf-47f3a95eafeb&t= (дата доступа 20.07.2021)
13. COVID-19: Developing Drugs and Biological Products for Treatment or Prevention Guidance. Guidance for Industry, May 11 2020. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/covid-19-developing-drugs-and-biological-products-treatment-or-prevention (дата доступа 18.07.2021)
14. Avni T, Leibovici L, Cohen I, et al. Tocilizumab in the treatment of COVID-19 – a meta-analysis. QJM 2021 May 19:hcab142.
15. Pinzon RT, Wijaya VO, Buana RB. Interleukin-6 (IL-6) inhibitors as therapeutic agents for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2021 Jun 15]. J Infect Public Health 2021;14(8):1001-9.
16. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020;395(10223):497-506..
17. Zhou G, Chen S, Chen Z. Advances in COVID-19: the virus, the pathogenesis, and evidence-based control and therapeutic strategies. Front Med 2020;14(2):117-25.


## Levilimab in patients with COVID-19 in real-life practice


**E.V. Tavlueva[1], I.G. Ivanov[2,3], K.A. Lytkina[4], P.A. Plesovskiy[5], T.V. Bezuglaya[6], S.R. Fridman[7], T.A. Meleshkevich[1,8], V.V. Strizheletskiy[2,3], G.G. Melkonyan[4], G.Yu. Melik-Ogandzhanyan[4], M.A. Uyanaeva[4], E.A. Bezuglaya[6], D.N. Khobotnikov[7], V.V. Mladov[9], P.S. Pukhtinskaia[9]**

[1]Inozemtsev City Clinical Hospital, Moscow, Russia, [2]Saint George the Martyr Municipal Hospital, St-Petersburg, Russia, [3]Saint Petersburg State University, St-Petersburg, Russia, [4]City Clinical Hospital#4, Moscow, Russia, [5]Komi Republican Clinical Hospital, Syktyvkar, Russia, [6]Republican Infectious Hospital, Syktyvkar, Russia, [7]City Hospital #40, St-Petersburg, Russia, [8]RUDN University, Moscow, Russia, [9]JSC BIOCAD, St-Petersburg, Russia



**Aim.** To evaluate the efficacy and safety of levilimab in COVID-19 patients in the real-life clinical practice.

**Material and methods.** In a retrospective study, we enrolled 273 hospitalized patients (median age 62.0 years, 62.3% males) with moderately severe or severe COVID-19 who were treated with levilimab at a dose of 324 mg subcutaneously. To assess the efficacy of treatment we studied the changes in the status of patients and the clinical and laboratory parameters. The analysis of the safety included the frequency and profile of drug-related adverse reactions.

**Results.** Moderately severe COVID-19 was diagnosed in 56.4% of patients and severe disease in 43.2% of patients. Most patients (76.6%) presented with bilateral pneumonia involving 25% up to 75% of lung tissue. 89% of patients had concomitant chronic diseases. At the end of follow-up, 92.7% (253/273) of patients were discharged from the hospital, including 9 (3.3%) patients who were admitted to the intensive care unit (ICU). 6.2% of patients (17/273) died, including 9 (3.3%) who were transferred to the ICU. 3 (1.1%) patients were lost from follow-up due to transfer to another hospital for organizational reasons.

**Conclusion.** Levilimab as a pathogenetic therapy for the complicated course of COVID-19 demonstrates a good clinical effect with a high proportion of discharged patients and favorable safety profile. Timely subcutaneous administration of levilimab in patients with moderate to severe COVID-19 provides the best clinical outcomes.



**Keywords.** *Levilimab, IL-6 receptor inhibitor, new coronavirus infection, COVID-19.*

**Conflict of interest:** V.V. Mladov and P.S. Pukhtinskaia are employees of JSC BIOCAD. Other authors declared no conflict of interest.



**Correspondence to:** P.S. Pukhtinskaia. Svyazi str., 34a, Strelna, St-Petersburg 198515, Russia.



**To cite:** Tavlueva EV, Ivanov IG, Lytkina KA, et al. Levilimab in patients with COVID-19 in real-life practice. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(3):31-37 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2021-3-31-37.

# Оценка качества жизни больных гранулематозом с полиангиитом с поражением верхних дыхательных путей

И.Г. Смирнова[1], Н.М. Буланов[1], К.Б. Волкова[1], Э.Г. Гудратова[1], Е.Г. Небритов[2], А.А. Стаферов[1], И.А. Осипова[3], П.И. Новиков[1], В.М. Свистушкин[1], С.В. Моисеев[1,4]

[1]ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
[2]ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Минздрава России, Москва,
[3]Медицинский центр К+31, Москва,
[4]Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва

**Для корреспонденции:**
И.Г. Смирнова. Клиника им. Е.М. Тареева. Москва, 119435, Россолимо, 11/5. mailbox.smirnova@gmail.com

**Для цитирования:**
Смирнова И.Г., Буланов Н.М., Волкова К.Б. и др. Оценка качества жизни больных гранулематозом с полиангиитом с поражением верхних дыхательных путей. Клин фармакол тер 2021;30(3): 38-42 [Smirnova I, Bulanov N, Volkova K, et al. Quality of life of patients with granulomatosis with polyangiitis and ENT disease: a controlled cross-sectional study. Kliniche s kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(3):31-37 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2021-3-38-42.

**Цель.** Оценить показатели качества жизни у пациентов с поражением верхних дыхательных путей (ВДП) в рамках гранулематоза с полиангиитом (ГПА), используя тест оценки исхода болезней носа и околоносовых пазух (опросник Sino-Nasal Outcome Test-22, SNOT-22).

**Материал и методы.** В исследование были включены 160 пациентов. У 60 из них был диагностирован ГПА с поражением ВДП, в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов (1990 г.) и номенклатуры, принятой на конференции в Чапел-Хилле в 2012 г. Медиана длительности болезни составила 87 (49; 143) мес. В контрольную группу вошли 100 пациентов со следующими заболеваниями: искривление перегородки носа, вазомоторный ринит, полипозный риносинусит и гипертрофический ринит. Все пациенты прошли анкетирование с использованием русскоязычной версии опросника SNOT-22.

**Результаты.** Умеренное ухудшение показателей качества жизни было выявлено как у пациентов с ГПА, так и больных контрольной группы. Медиана суммарного балла составила 36 (22, 55) и 46 (38, 54), соответственно ($p=0,003$). Медиана суммы баллов по домену "Нос" в группе ГПА также была достоверно ниже, чем в контрольной группе – 12 (8; 18) и 23 (19; 26), соответственно ($p<0,001$), как и ее вклад в общую сумму баллов – 36% (25; 45) и 50% (42; 56) ($p<0,001$). Пациенты с ГПА считали наиболее важными симптомами утомляемость (40,0%), снижение работоспособности (37,7%), заложенность носа (33,3%), густое отделяемое из носа (31,7%), стекание слизи по задней стенке глотки (31,7%) и заложенность ушей (26,7%). Симптомы из домена "Нос" выбрали в качестве наиболее важных 43 (71,7%) пациента с ГПА и 99 (99,0%) пациентов контрольной группы, из домена "Слух" – 27 (45,0%) и 11 (11,0%), соответственно, из домена "Сон" – 43 (71,7%) и 31 (31,0%), а из домена "Эмоции" – 8 (13,3%) и 0 (все $p<0,001$).

**Заключение.** Умеренное ухудшение качества жизни у пациентов с ГПА и поражением ВДП сохраняется в течение многих лет после начала болезни даже при отсутствии активности системного васкулита.

**Ключевые слова.** *Гранулематоз с полиангиитом, верхние дыхательные пути, качество жизни, SNOT-22.*

Гранулематоз с полиангиитом (ГПА) – это системное аутоиммунное заболевание, которое характеризуется наличием гранулематозного воспаления в тканях дыхательных путей и других органов, а также некротизирующим васкулитом сосудов мелкого и среднего калибра (капилляров, венул, артериол и артерий) [1]. Вместе с микроскопическим полиангиитом и эозинофильным гранулематозом с полиангиитом ГПА относится к АНЦА-ассоциированным васкулитам. Поражение верхних дыхательных путей (ВДП) – это одно из наиболее распространенных проявлений АНЦА-ассоциированных васкулитов, причем при ГПА частота вовлечения ВДП в патологический процесс достигает 95% [2,3]. Гранулематозное воспаление, развивающееся в верхних дыхательных путях, вызывает язвенно-некротическое поражение слизистой оболочки, а также очаговую костно-хрящевую деструкцию, приводящую к необратимым структурным изменениям.

В оториноларингологии оценка качества жизни является распространенной практикой, однако качество жизни ревматологических пациентов, имеющих поражение ВДП в рамках системного заболевания, изучено недостаточно. Целью настоящего исследования была оценка качества жизни пациентов с поражением ВДП в рамках ГПА с помощью опросника SNOT-22.

papers3.qxp_Layout 1 19.09.2021 14:20 Page 39



## Материал и методы

В исследование включали пациентов с ГПА, которые наблюдаются в клинике им. Е.М. Тареева. Диагноз ГПА устанавливали в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов 1990 г. [2] и номенклатурой, принятой на конференции в Чапел-Хилле в 2012 г. [5]. Наличие поражения ВДП в рамках основного заболевания было подтверждено данными анамнеза, результатами оториноларингологического и рентгенологического обследований. Контрольную группу составили пациенты с заболеваниями ЛОР-органов, проходившие обследование в клинике оториноларингологогии Сеченовского университета. Из этой группы исключали пациентов с системными аутоиммунными заболеваниями.

Всем пациентам была проведена оценка качества жизни с использованием русскоязычной версии опросника SNOT-22. Все пациенты дали информированное согласие на участие в клиническом исследовании и полностью ответили на предложенные вопросы.

SNOT-22 является оценочной шкалой, утвержденной для использования у пациентов с хроническим риносинуситом. В ходе заполнения опросника пациентам предлагают оценить степень выраженности 22 типичных симптомов заболеваний носа и околоносовых пазух по 6-балльной психометрической шкале Лайкерта (от 0 – вообще не беспокоит до 6 – крайне беспокоит). Диапазон суммарного балла составляет от 0 до 110 (более высокое значение индекса указывает на худшее качество жизни). Дополнительно пациенты могут выделить 5 преобладающих клинических симптомов, которые оказывают наиболее выраженное негативное влияние на качество их жизни.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась в программе SPSS Statistics 23 (IBM, США) с использованием базовых методов описательной статистики. Качественные признаки представлены в виде долей в %. Значимость различий качественных признаков в группах оценивали при помощи непараметрического критерия хи-квадрат Пирсона, а при ожидаемой частоте признака 5 и менее – с помощью точного критерия Фишера. Нормальность распределения количественных показателей проверяли при помощи критерия Шапиро-Уилка. При распределении, отличающемся от нормального, результаты представляли в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом [25 и 75 перцентили]. Количественные показатели сравнивали с помощью критерия Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

## Результаты

*Демографическая и клиническая характеристика пациентов.* В исследование были включены 60 больных ГПА с поражением ВДП, включая некротизирующий ринит у 52, хронический синусит у 51, деструкцию стенок околоносовых паузх у 29 и перфорацию носовой перегородки у 21 (71,7% женщин, медиана возраста 57,5 лет) (табл. 1). Медиана длительности ААВ составила 87 (49; 143) мес. У большинства пациентов имелась ремиссия системного васкулита. Контрольную группу составили 100 пациентов (41,0% женщин, медиана возраста 31,0 год). У 73 из них в качестве основного заболевания было диагностировано искривление перегородки носа, у 11 – вазомоторный ринит, у 9 – полипозный риносинусит, у 7 – гипертрофический ринит.

*Средний суммарный балл и сумма баллов по отдельным доменам.* Медиана суммарного балла по опроснику SNOT-22 у пациентов с ГПА составила 36,0 (22,3; 54,8), а у пациентов с заболеваниями ЛОР-органов – 46,0 (38,3; 54,0) ($p=0,003$) (табл. 1).

Нами также была подсчитана сумма баллов по каждому из доменов опросника SNOT-22: домен “Нос” (пункты 1-7, 12), домен “Слух” (пункты 8-11), домен “Сон” (пункты 13-20) и домен “Эмоции” (пункты 21-22). Медиана суммы баллов по домену “Нос” в группе ГПА оказалась ниже, чем в группе контроля – 12,0 (8,0, 18,0) и 23,0 (19,0, 26,0) ($p<0,001$), соответственно, как и ее вклад в общую сумму баллов – 35,5% (25,3, 44,5) и 50,0% (42,2, 56,4), соответственно ($p<0,001$). У пациентов с ГПА наибольший вклад в общую сумму вносил балл по домену “Сон” – 43,1% (36,3, 51,4) против 31,0% (24,8, 38,0) в контрольной группе ($p<0,001$). По остальным доменам медиана суммарного балла и его вклад в общую сумму баллов достоверно не отличались между группами.

*Проявления, расцененные пациентами как наиболее важные.* Пациентов с ГПА больше всего беспокоили утомляемость (40,0%), снижение работоспособности (37,7%), заложенность носа (33,3%), густое отделяемое из носа (31,7%), стекание слизи по задней стенке глотки (31,7%) и заложенность ушей (26,7%) (табл. 2). В контрольной группе пациенты чаще всего выделяли заложенность носа (72,0%) и желание высморкаться (60,0%), в то время как остальные симптомы беспокоили опрошенных пациентов гораздо в меньшей степени.

Кроме этого, мы оценили долю пациентов, которые посчитали особенно важным хотя бы одно проявление в

**ТАБЛИЦА 1. Демографическая характеристика пациентов, суммарный балл и сумма баллов по отдельным доменам SNOT-22**

| Показатели | ГПА, n = 60 | Контроль, n = 100 | p |
|---|---|---|---|
| Мужчины, n (%) | 17 (28,3) | 59 (59,0) | <0,001 |
| Возраст, годы | 57,5 (41,5; 64,8) | 31,0 (27,0; 40,0) | <0,001 |
| Сумма баллов по опроснику SNOT-22 | 36,0 (22,3; 54,8) | 46 (38,3; 54,0) | 0,003 |
| Сумма баллов по домену “Нос” | 12,0 (8,0; 18,0) | 23,0 (19,0; 26,0) | <0,001 |
| % от общей суммы баллов | 35,5 (25,3; 44,5) | 50,0 (42,2; 56,4) | <0,001 |
| Сумма баллов по домену “Слух” | 4,0 (2,0; 8,0) | 6,0 (3,0; 8,0) | 0,068 |
| % от общей суммы баллов | 12,6 (6,9; 18,4) | 13,0 (8,1; 16,2) | 0,856 |
| Сумма баллов по домену “Сон” | 15,0 (9,0; 24,8) | 15,0 (11,3; 19,0) | 0,361 |
| % от общей суммы баллов | 43,1 (36,3; 51,4) | 31,0 (24,8; 38,0) | <0,001 |
| Сумма баллов по домену “Эмоции” | 2,0 (0; 4,0) | 2,0 (1,0; 4,0) | 0,374 |
| % от общей суммы баллов | 5,2 (0; 9,3) | 5,1 (2,6; 8,1) | 0,935 |

papers3.qxp_Layout 1 19.09.2021 10:56 Page 40



**ТАБЛИЦА 2. Проявления, расцененные пациентами как наиболее важные, n (%)**

| Показатели | ГПА, n = 60 | Контроль, n = 100 | p |
|---|---|---|---|
| 1. Желание высморкаться | 11 (18,3) | 60 (60,0) | <0,001 |
| 2. Заложенность носа | 20 (33,3) | 72 (72,0) | <0,001 |
| 3. Чихание | 1 (1,7) | 22 (22,0) | <0,001 |
| 4. Водянистые выделения из носа | 6 (10,0) | 21 (21,0) | 0,072 |
| 5. Кашель | 9 (15,0) | 7 (7,0) | 0,102 |
| 6. Стекание слизи по задней стенке глотки | 19 (31,7) | 6 (6,0) | <0,001 |
| 7. Густое отделяемое из носа | 19 (31,7) | 5 (5,0) | <0,001 |
| 12. Снижение обоняния/вкуса | 11 (18,3) | 15 (15,0) | 0,58 |
| **Хотя бы один пункт из домена “Нос”** | 43 (71,7) | 99 (99,0) | <0,001 |
| 8. Заложенность ушей | 16 (26,7) | 3 (3,0) | <0,001 |
| 9. Головокружение | 8 (13,3) | 5 (5,0) | 0,076 |
| 10. Боль в ухе | 4 (6,7) | 3 (3,0) | 0,426 |
| 11. Боль в лице/ощущение давления | 7 (11,7) | 2 (2,0) | 0,027 |
| **Хотя бы один пункт из домена “Слух”** | 27 (45,0) | 11 (11,0) | <0,001 |
| 13. Трудности при засыпании | 8 (13,3) | 15 (15,0) | 0,771 |
| 14. Ночные пробуждения | 11 (18,3) | 16 (16,0) | 0,703 |
| 15. Нехватка полноценного ночного сна | 9 (15,0) | 11 (11,0) | 0,459 |
| 16. Чувство разбитости по утрам | 12 (20,0) | 9 (9,0) | 0,046 |
| 17. Утомляемость | 24 (40,0) | 0 | <0,001 |
| 18. Снижение работоспособности | 19 (37,7) | 1 (1,0) | <0,001 |
| 19. Снижение концентрации внимания | 9 (15,0) | 1 (1,0) | 0,001 |
| 20. Разочарование/тревога/раздражительность | 11 (18,3) | 0 | <0,001 |
| **Хотя бы один пункт из домена “Сон”** | 43 (71,7) | 31 (31,0) | <0,001 |
| 21. Печаль/уныние | 6 (10,0) | 0 | 0,002 |
| 22. Растерянность | 3 (5,0) | 0 | 0,051 |
| **Хотя бы один пункт из домена “Эмоции”** | 8 (13,3) | 0 | <0,001 |

каждом из 4 описанных выше доменов. Симптомы из домена “Нос” выбрали 43 (71,7%) пациента с ГПА и 99 (99,0%) пациентов из контрольной группы, из домена “Слух” – 27 (45,0%) и 11 (11,0%), соответственно, из домена “Сон” – 43 (71,7%) и 31 (31,0%), а из домена “Эмоции” – 8 (13,3%) и 0 (рис. 1). Различия между группами были высоко достоверными (все p<0,001).

## Обсуждение

Результаты нашего исследования показали, что у больных ГПА с поражением ВДП умеренное ухудшение качества жизни сохраняется в течение многих лет (медиана наблюдения около 7 лет) после появления первых симптомов, в том числе при отсутствии активности заболевания.

Вовлечение в патологический процесс ВДП при ГПА является одним из важнейших проявлений заболевания. Зачастую симптомы со стороны ВДП оказываются первыми и в течение длительного времени остаются единственными признаками системного заболевания, приводя к развитию необратимых структурных изменений носа и пазух. Эти проявления значительно снижают качество жизни пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами. Srouji и соавт. показали, что в 40% случаев симптомы со стороны ВДП субъективно ощущаются пациентами тяжелее, чем любые другие проявления системного заболевания [6].

Наиболее подробно в научной литературе описаны особенности поражения ВДП при ГПА [7-10]. Клинические проявления поражения ВДП при этом АНЦА-ассоциированном васкулите чаще всего включают в себя наличие сухих корочек и атрофии слизистой оболочки в носовых ходах (69%), признаки хронического риносинусита (61%), затруднение носового дыхания (58%) и кровянистые выделения из носа (52%) [9]. При компьютерной томографии выявляют утолщение слизистой оболочки носа (87,7%), костную деструкцию (59,9%) и эрозивные изменения носовой перегородки (59,4%) [10]. Перфорация хрящевого отдела перегородки носа наблюдается в 33% случаев и может привести к ослаблению хрящевого скелета, вызывая формирование седловидной деформации наружного носа, частота которой достигает 23% среди пациентов с ГПА [9].

Следует отметить, что поражение ВДП наблюдается и при других АНЦА-васкулитах. При микроскопическом полиангиите симптомы со стороны ВДП встречаются гораздо реже и обычно менее выражены, чем

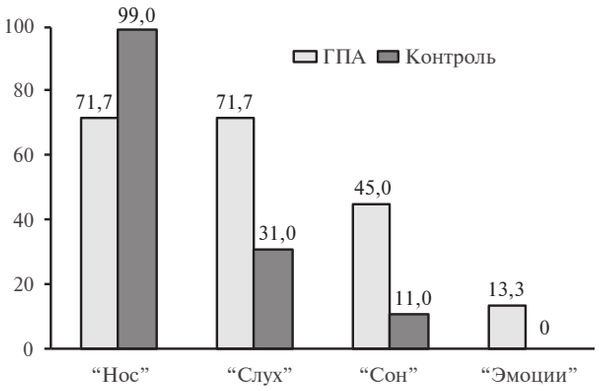


**Рис. 1. Доля пациентов, выбравших хотя бы одно проявление из того или иного домена как наиболее важное (%)**

papers3.qxp_Layout 1 19.09.2021 14:26 Page 41



при ГПА (вследствие отсутствия гранулематозного воспаления и костной деструкции), а при эозинофильном гранулематозе с полиангиитом они представлены в основном хроническим аллергическим ринитом и полипозным риносинуситом. Соответственно, включение в исследование пациентов с другими АНЦА-ассоциированными васкулитами привело бы к снижению однородности выборки и могло отразиться на результатах сравнения с контрольной группой пациентов с заболеваниями ЛОР-органов.

Опросник SNOT-22 является общепризнанным методом исследования качества жизни пациентов с поражением ЛОР-органов. Наряду с другими подобными методиками, он позволяет оценить различные аспекты качества жизни этих пациентов, а также их их динамику на фоне лечения, например, после проведения хирургических вмешательств. SNOT-22 [11] представляет собой модификацию его предыдущей версии (SNOT-20), разработанной в 1996 году J. Piccirillo и соавт. [12]. В систематизированном обзоре, проведенном Rudmik и соавт. [13], представлено 15 опросников, предназначенных для изучения качества жизни пациентов с хроническим риносинуситом. Самыми высокими качеством и психометрическими свойствами обладали SNOT-22, Questionnaire of Olfactory Disorders (QOD) и Sinusitis Control Test (SCT). Ранее Morley и соавт. [14], основываясь на оценке имеющихся опросников, также пришли к выводу, что SNOT-22 является наиболее подходящим инструментом с точки зрения надежности, достоверности, оперативности и простоты использования. Опросник SNOT-22 переведен на 65 языков и в том числе был успешно валидирован для использования у русскоговорящих пациентов [15]. Он широко используется в работах отечественных авторов, занимающихся изучением ЛОР-заболеваний [16-18].

В научной литературе получило распространение разделение симптомов, которые описывает опросник SNOT-22, на определенные группы (домены), характеризующие тот или иной аспект качества жизни пациентов. Так, Sedaghat и соавт. выделили 4 больших домена: проявления со стороны носа (“Нос”), органа слуха (“Слух”), а также симптомы, определяющие качество сна (“Сон”) и психоэмоциональное состояние (“Эмоции”) [19]. Впоследствии обоснованность такой группировки симптомов была подтверждена в крупных когортных исследованиях, которые проводились в США [20] и Европе [21]. Разделение субъективных жалоб на домены позволяет точнее оценить вклад каждого из них в общее снижение качества жизни вследствие основного заболевания, сопровождающегося поражением носа и околоносовых пазух.

Среди пациентов с ГПА субъективная оценка качества жизни в целом оказалась выше, чем среди пациентов с заболеваниями ЛОР-органов, что, вероятно, объясняется отсутствием активности системного васкулита у большинства обследованных пациентов. При этом у больных с АНЦА-ассоциированным васкулитом наибольший вклад в общую сумму вносил домен, связанный с нарушением сна, в то время как у пациентов с изолированными ЛОР-заболеваниями наибольшее значение имели симптомы со стороны носа и околоносовых пазух. Вероятно, это связано с тем, что качество жизни пациентов с системным васкулитом определяется не только поражением ВДП, но и другими проявлениями заболевания, а также возможными нежелательными эффектами иммуносупрессивной терапии. Этим может объясняться значение таких неспецифических симптомов, как утомляемость и снижение работоспособности. Кроме того, некоторые симптомы из доменов “Сон” и “Эмоции” могут быть обусловлены не ощущением какого-либо физического дискомфорта, а тревогой пациентов относительно состояния своего здоровья. Аналогичные предположения были ранее высказаны Dejaco и соавт. [21]. Nanayakkara и соавт. подтвердили наличие корреляции между SNOT-22 и Госпитальной шкалой тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) у пациентов с хроническим риносинуситом как в отношении суммарного балла, так и изолированно по двум упомянутым выше доменам, что указывает на необходимость комплексной оценки получаемых результатов [22].

У пациентов с ГПА спектр жалоб был значительно шире, чем у пациентов контрольной группы. Скорее всего, это также обусловлено системностью патологического процесса при АНЦА-ассоциированном васкулите. При этом “важные” жалобы не всегда получали максимальные баллы за степень их непосредственной выраженности, что наблюдалось в обеих группах.

## Заключение

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что умеренное ухудшение качества жизни у пациентов с ГПА и поражением ВДП сохраняется в течение многих лет после начала болезни даже при отсутствии активности системного васкулита. Больные ГПА с поражением ВДП в целом оценивали свое качество жизни выше, чем пациенты с изолированной патологией ЛОР-органов, что, вероятно, объяснялось отсутствием активности системного васкулита у большинства обследованных пациентов. При ГПА отмечено более значительное разнообразие симптомов, расцениваемых пациентами как особенно важные. Поражение ВДП является одним из самых частых клинических проявлений ГПА. Тем не менее, поздний диагноз АНЦА-ассоциированного васкулита способствует усугублению симптоматики и развитию необратимых структурных изменений ВДП. Поэтому необычные или персистирующие на фоне стандартного лечения симптомы со стороны ВДП требуют особенно высокой настороженности со стороны ЛОР-врачей и исключения ГПА, что позволит своевременно начать иммуносупрессивную терапию и тем самым избежать развития необратимых изменений, стойко снижающих качество жизни таких пациентов.

papers3.qxp_Layout 1 04.10.2021 14:41 Page 42



**Конфликт интересов:** нет.


1. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides: The proposal of an international consensus conference. Arthritis Rheum 1994;37:187-92.
2. Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. Ann Intern Med 1983;98:76-85.
3. Новиков П.И., Моисеев С.В., Кузнецова Е.И. и др. Изменения течения заболевания и прогноза гранулематоза с полиангиитом (Вегенера): результаты 40-летнего наблюдения. Клин фармакол тер 2014;1:32-7 [Novikov PI, Moiseev SV, Kuznetsova EI, et al. Changes in the clinical course and prognosis of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) over 40 years. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2014;1:32-6 (In Russ.)].
4. Rao JK, Allen NB, Pincus T. Limitations of the 1990 American College of Rheumatology classification criteria in the diagnosis of vasculitis. Ann Intern Med 1998;129:345-52.
5. Jennette JC, Falk R, Bacon P, et al. 2012 revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides. Arthritis Rheum 2013;65:1-11.
6. Srouji IA, Andrews P, Edwards C, et al. General and rhinosinusitis-related quality of life in patients with Wegener's granulomatosis. Laryngoscope 2006;116:1621-5.
7. Wojciechowska J, Krajewski W, Krajewski P, Krecicki T. Granulomatosis with polyangiitis in otolaryngologist practice: a review of current knowledge. Clin Exp Otorhinolaryngol 2016;9:8-13.
8. Report of the Rhinosinusitis Task Force Committee Meeting. Alexandria, Virginia, August 17, 1996. Otolaryngol Head Neck Surg 1997;117(3 Pt 2):1-68.
9. Cannady SB, Batra PS, Koening C, et al. Sinonasal Wegener granulomatosis: a single-institution experience with 120 cases. Laryngoscope 2009;119(4):757-61.
10. D'Anza B, Langford CA, Sindwani R. Sinonasal imaging findings in granulomatosis with polyangiitis (Wegener granulomatosis): A systematic review. Am J Rhinol Allergy 2017;31(1):16-21.
11. Hopkins C, Gillett S, Slack R, et al. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. Clin Otolaryngol 2009;34(5):447-54.
12. Piccirillo JF, Merritt MG Jr, Richards ML. Psychometric and clinimetric validity of the 20-Item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-20). Otolaryngol Head Neck Surg 2002;126(1):41-7.
13. Rudmik L, Hopkins C, Peters A, et al. Patient-reported outcome measures for adult chronic rhinosinusitis: A systematic review and quality assessment. J Allergy Clin Immunol 2015;136(6):1532–40.
14. Morley AD, Sharp HR. A review of sinonasal outcome scoring systems - which is best? Clin Otolaryngol 2006;31(2):103–9.
15. Eisenbach N, Matot S, Nemet A, et al. Sino-nasal outcome test-22: Cross-cultural adaptation and validation in Russian speaking patients. Clin Otolaryngol 2020;45(3):350-6.
16. Попов И.Б., Щербаков Д.А., Тырык О.Б., Алексанян Т.А. Новый взляд на лечение полипозного риносинусита. Вестник оториноларингологии 2020;85(3):48-51 [Popov IB, Shcherbakov DA, Tyryk OB, Aleksanyan TA. New approach to treatment of polypous rhinosinusitis. Vestnik otorinolaringologii 2020;85(3):48–51 (In Russ.)].
17. Щербаков Д. А., Кротова А. С., Алексанян Т. А. Модификация способа закрытия дефекта медиальной стенки верхнечелюстной пазухи. Вестник оториноларингологии. 2020;85(2):37-40 [Shcherbakov DA, Krotova AS, Aleksanyan TA. Modification of the method for closing the defect of the medial wall of the maxillary sinus. Vestnik otorinolaringologii 2020;85(2):37-40. (In Russ.)].
18. Красножен В.Н., Халитов Р.Р., Щербаков Д.А. Комбинированный доступ в хирургии кист верхнечелюстной пазухи. Российская ринология 2021; 29(1):12-6 [Krasnozhen VN, Khalitov RR, Shcherbakov DA. Two-way approach to the maxillary sinus: a novel surgical route to approach to maxillary sinus cysts. Russian Rhinology 2021;29(1):12-6 (In Russ.)].
19. Sedaghat AR, Gray ST, Caradonna SD, Caradonna DS. Clustering of chronic rhinosinusitis symptomatology reveals novel associations with objective clinical and demographic characteristics. Am J Rhinol Allergy 2015;29(2):100-5.
20. Feng AL, Wesely NC, Hoehle LP, et al. A validated model for the 22-item Sino-Nasal Outcome Test subdomain structure in chronic rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol 2017;7(12):1140-8.
21. Dejaco D, Riedl D, Huber A, et al. The SNOT-22 factorial structure in European patients with chronic rhinosinusitis: new clinical insights. Eur Arch Otorhinolaryngol 2019;276(5):1355-65.
22. Nanayakkara JP, Igwe C, Roberts D, Hopkins C. The impact of mental health on chronic rhinosinusitis symptom scores. Eur Arch Otorhinolaryngol 2013;270(4): 1361-4.


## Quality of life of patients with granulomatosis with polyangiitis and ENT disease: a controlled cross-sectional study


**I. Smirnova[1], N. Bulanov[1], K. Volkova[1], E. Gudratova[1], E. Nebritov[2], A. Staferov[1], I. Osipova[3], P. Novikov[1], V. Svistushkin[1], S. Moiseev[1,4]**

[1]Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, [2]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, [3]Medical Center K+31, Moscow, [4]Moscow State University, Moscow, Russia



**Aim.** To evaluate quality of life (QoL) of patients with granulomatosis with polyangiitis (GPA) and ENT involvement using Sino-Nasal Outcome Test-22 (SNOT-22) questionnaire.

**Material and methods.** In a cross-sectional study, we enrolled 60 patients with long-standing GPA and ENT involvement (median duration of 87 months) and 100 patients with ENT diseases (deviated septum or chronic rhinitis/rhinosinusitis).

**Results.** Median total SNOT-22 scores were 36 (22, 55) in patients with GPA and 46 (38, 54) in control patients (p=0.003). Median score from "nasal symptoms" domain also suggested less significant sinonasal morbidity in GPA patients compared with control patients (12 [8; 18] and 23 [19; 26], respectively; p<0.001). Patients with GPA frequently selected the following items as the most important: fatigue (40.0%), reduced productivity (37.7%), nasal blockage (33.3%), thick nasal discharge (31.7%), post-nasal discharge (31.7%), and ear fullness (26.7%). The percentage of patients who were most affected by "nasal symptoms" in the GPA group was lower than in the control group (71.7% vs. 99.0%), whereas in the former group there were more patients who selected the most important items from the "otologic symptoms" (45.0% vs. 11.0%), "sleep symptoms" (71.7% vs. 31.0%), and "emotional symptoms" (13.3% vs. 0%) domains (all p<0.001).

**Conclusion.** Our findings suggest that accrual of the ENT damage in GPA patients is associated with permanent impairment in QoL and may impact various domains of the SNOT-22 questionnaire after median follow-up of more than 7 years.



**Key words.** *Granulomatosis with polyangiitis, ENT, quality of life, SNOT-22.*

**Conflict of interest:** none declared.



**Correspondence to:** I. Smirnova. Tareev Clinic of Internal Diseases. Rossolimo, 11/5, Moscow, Russia. mailbox.smirnova@gmail.com



**To cite:** Smirnova I, Bulanov N, Volkova K, et al. Quality of life of patients with granulomatosis with polyangiitis and ENT disease: a controlled cross-sectional study. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(3):31-37 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2021-3-38-42.

# Клинические проявления и исходы болезни Фабри у 150 взрослых пациентов

С.В. Моисеев[1,2], Е.А. Тао[1], А.С. Моисеев[1,2], Н.М. Буланов[1], Е.А. Мершина[2], Д.М. Исмаилова[3], А.Ф. Сафарова[4], Н.Р. Носова[1], А.М. Кучиева[1], В.И. Шоломова[1,2], П.И. Новиков[1], Е.П. Павликова[2], В.В. Фомин[5]

[1]Клиника им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), [2]Факультет фундаментальной медицины, МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова, [3]ФГБНУ "НИИ глазных болезней", [4]Российский университет дружбы народов (РУДН), [5]Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

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

**Для цитирования:** Моисеев С.В., Тао Е.А., Моисеев А.С. и др. Клинические проявления и исходы болезни Фабри у 150 взрослых пациентов. Клин фармакол тер 2021;30(3):43-51 [Moiseev S, Tao E, Moiseev A, et al. Clinical manifestations and outcomes of Fabry disease in 150 adult patients. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(3):43-51 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2021-3-43-51.

**Цель.** Анализ клинических проявлений, течения и исходов болезни Фабри (БФ) у взрослых пациентов в российской популяции.

**Материал и методы.** В ретроспективное когортное исследование включали взрослых пациентов с подтвержденным диагнозом БФ. При анализе течения болезни оценивали следующие исходы: хроническая почечная недостаточность, требующая почечной заместительной терапии (диализ или трансплантация почки), клинически значимые аритмии, хроническая сердечная недостаточность, инсульт, смерть. Частоту клинических проявлений и неблагоприятных исходов у мужчин и женщин анализировали отдельно.

**Результаты.** В исследование были включены 150 взрослых пациентов с БФ (98 мужчин и 52 женщины, медиана возраста 42,4 года). Только у 40 (26,7%) пациентов диагноз был заподозрен врачами на основании клинических проявлений, а в остальных случаях установлен в результате скрининга в российских диализных отделениях и семейного скрининга. Медиана срока от появления первых симптомов до установлена диагноза составила около 20 лет, хотя у 87,3% больных наблюдался классический вариант БФ и с детского или подросткового возраста отмечались нейропатическая боль (74,0%), ангиокератомы (39,3%), сниженное потоотделение (54,0%) и/или желудочно-кишечные нарушения (28,0%). Неблагоприятные исходы заболевания были зарегистрированы у 47,7% пациентов. У мужчин они встречались достоверно чаще, чем у женщин (58,2% и 25,0%, соответственно; $p<0,01$), и развивались в более молодом возрасте (медианы 38,8 и 50,8 лет; $p<0,01$). Неблагоприятный прогноз в основном определялся поражением почек, в частности лечение программным диализом или трансплантация почки потребовались в 29,3% случаев. Умерли 14 (9,3%) из 150 больных, в том числе 11 — в возрасте от 30 до 50 лет. Все умершие пациенты были мужчинами, а 12 из них находились на лечении программным гемодиализом.

**Заключение.** Неблагоприятные исходы наблюдались примерно у половины пациентов с БФ и часто развивались в молодом возрасте как у мужчин, так и у женщин.

**Ключевые слова.** *Болезнь Фабри, исходы, терминальная хроническая почечная недостаточность, аритмии, инсульт.*

Болезнь Фабри (БФ) — это редкое наследственное заболевание, причиной которой являются мутации гена *GLA*, расположенного на Х-хромосоме. В результате снижения или полного отсутствия активности лизосомного фермента α-галактозидазы А при БФ нарушается обмен гликофосфолипидов, которые накапливаются в различных органах и тканях, в том числе почках, сердце, центральной и периферической нервной системе, что приводит к нарушению их функции и развитию угрожающих жизни осложнений [1]. Патогенез БФ сложный и предполагает участие различных механизмов, в частности воспаления и других процесов, которые запускаются накапливающимися гликосфинголипидами [2].

Выделяют две формы БФ — классическую и атипичную, или позднюю. При классическом варианте заболевания активность α-галактозидазы А резко снижена или отсутствует, первые симптомы (нейропатическая боль в кистях и стопах, ангиокератомы, сниженное потоотделение, желудочно-кишечные нарушения, вихревидная кератопатия, лимфедема) появляются в детском или подростковом возрасте, а после 20 лет развивается поражение внутренних органов, в том

papers3.qxp_Layout 1 19.09.2021 10:56 Page 44



числе почек, сердца и головного мозга [3]. Для атипичного варианта характерно сохранение высокой активности α-галактозидазы А, отсутствие ранних симптомов, позднее начало, обычно в возрасте 40-50 лет, и изолированное или преимущественное поражение одного органа, например, сердца. Поздний вариант БФ ассоциируется с определенными мутациями гена *GLA*, например, *IVS4+919G>A*, которая часто встречается у жителей Тайваня [4].

В настоящее время в Российской Федерации выявлено всего около 350 пациентов с установленным диагнозом БФ, включая взрослых и детей, хотя этот показатель составляет, вероятно, не более 15% от их истинного количества. Важность своевременной диагностики этого заболевания определяется возможностью эффективного лечения рекомбинантными препаратами α-галактозидазы А. В настоящее время разрабатываются и другие препараты для лечения БФ, в том числе генная терапия.

Целью ретроспективного исследования был анализ клинических проявлений, течения и исходов БФ у взрослых пациентов в российской популяции.

## Материал и методы

В ретроспективное когортное исследование включали всех пациентов с подтвержденным диагнозом БФ, обследованных в клинике им. Е.М. Тареева. Критериями диагноза БФ были снижение или отсутствие активности α-галактозидазы А и мутация гена *GLA* в сочетании по крайней мере с одним классическим симптомом (нейропатическая боль, ангиокератомы, *cornea verticillata*) и/или повышением содержания глботриаозилсфингозина (Lyso-GL3) и/или наличием родственника с определенным диагнозом БФ [5]. Активность α-галактозидазы А измеряли в высушенных пятнах крови с помощью валидированной жидкостной хроматографии – тандемной масс-спектрометрии, а содержание Lyso-GL3 – с помощью тандемной масс-спектрометрии. Исследования проводились в лабораториях Centogene AG (Росток, Германия), ARCHIMED Life Science GmbH (Вена, Австрия), Медико-генетического научного центра имени академика Н.П. Бочкова и/или Национального медицинского исследовательского Центра Здоровья Детей. Всех индексных пациентов опрашивали, чтобы установить родственников, которые могли унаследовать мутантный ген с учетом Х-сцепленного типа наследования. Им по возможности проводили необходимые исследования (определение мутаций гена *GLA*, активности α-галактозидазы А и содержания Lyso-GL3) для исключения БФ независимо от наличия симптомов заболевания.

Основными органами-мишенями при БФ являются почки, сердце и головной мозг. Соответственно, всем пациентам проводили исследования для оценки состояния этих органов, в том числе анализ мочи (альбуминурия/протеинурия), определение сывороточного уровня креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI, ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ, эхокардиографию, магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца с контрастированием гадолинием и МРТ головного мозга. Экскрецию альбумина/белка с мочой и функцию почек оценивали на основании рекомендаций KDIGO [6]. Наличие вихревидной кератопатии оценивал офтальмолог путем осмотра с помощью щелевой лампы. МРТ сердца выполняли на магнитно-резонансных томографах с напряженностью поля 1,5 Тл Магнетом Аванто (Siemens Healthcare, Германия) и Оптима 450 GE Healthcare, США) с использованием поверхностных радиочастотных катушек (16-канальных) и синхронизацией с ЭКГ. Для определения отсроченного контрастирования миокарда использовали гадолиний-содержащий контрастный препарат, который вводили внутривенно болюсно в дозе 0,15 ммоль/кг. Через 10 минут после его введения выполняли сканирование в режиме инверсии-восстановления. Исследование проводилось в Медицинском научно-образовательном центре МГУ им. М.В. Ломоносова.

При анализе течения болезни оценивали следующие исходы: хроническая почечная недостаточность, требующая почечной заместительной терапии (диализ или трансплантация почки), клинически значимые аритмии, хроническая сердечная недостаточность, инсульт, смерть. Клинически значимыми считали фибрилляцию предсердий и пароксизмальную наджелудочковую или желудочковую тахикардию, а также любые аритмии, требующие инвазивного вме шательства (радиочастотная абляция, имплантация искусственного водителя ритма или кардиовертера/дефибриллятора). БФ – это наследственное заболевание, при котором накопление сфинголипидов в лизосомах различных органов и тканей начинается после рождения и продолжается на протяжении всей жизни. Соответственно, ключевое значение для оценки тяжести течения болезни имеет не частота осложнений за период наблюдения, а возраст, в котором регистрируется тот или иной исход. Мы фиксировали возраст, в котором наступали первый неблагоприятный исход и отдельные клинические исходы, а выживаемость анализировали отдельно, так как у пациентов с БФ смерти обычно предшествуют другие осложнения. У женщин БФ в целом характеризуется более благоприятным течением, чем у мужчин, так как у пациенток мутантный ген, сцепленный с Х-хромосомой, находится в гетерозиготном состоянии. В связи с этим частоту клинических проявлений и неблагоприятных исходов у мужчин и женщин анализировали отдельно.

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

## Результаты

*Демографическая характеристика пациентов и путь к диагнозу.* В исследование были включены 150 взрослых пациентов с БФ, в том числе 98 мужчин и 52 женщины (табл. 1). Женщины были несколько старше мужчин, хотя медианы возраста пациентов разного пола достоверно не отличались.

Среди обследованных пациентов было 78 (52,0%) пробандов, в то время как у остальных больных диагноз БФ был установлен путем семейного скрининга. У 38 (48,7%) из 78 пробандов БФ была выявлена во время национального скрининга, проводившегося в российских отделениях гемодиализа. Таким образом, БФ была заподозрена врачами на основании тех или иных клинических проявлений, например, типичных ранних симптомов, гипертрофии левого желудочка неясного происхождения, острого нарушения мозгового кровообращения, развившегося в молодом возрасте, вихревидной кератопатии и др., только у 40 (26,7%) из 150

papers3.qxp_Layout 1 19.09.2021 10:56 Page 45



**ТАБЛИЦА 1. Клиническая и демографическая характеристика пациентов с БФ**

| Показатели | Все (n=150) | Мужчины (n=98) | Женщины (n=52) | p |
|---|---|---|---|---|
| Возраст на момент обследования, лет | 42,4 (33,0;51,0) | 40,0 (34,0;48,0) | 45,33 (33,0;58,5) | 0,09 |
| Возраст на момент установления диагноза, лет | 37,4 (28,0;48,0) | 35,2 (28,0;44,0) | 41,4 (28,0;54,0) | 0,03 |
| Возраст на момент появления симптомов, лет | 16,9 (7,0;20,0) | 14,8 (7,0;17,0) | 21,3 (7,0;35,0) | 0,03 |
| Время от появления симптомов до диагноза, лет | 20,5 (10,0;29,0) | 20,6 (11,0;29,0) | 20,5 (8,0;29,0) | 0,56 |
| Классический фенотип, n (%) | 131 (87,3) | 86 (87,8) | 45 (86,5) | 0,15 |
| Снижение α-галактозидазы А, n (%) | 108/129 (83,7) | 86/89 (96,6) | 22/40 (55,0) | <0,01 |
| Типы мутаций гена GLA, n (%) | | | | |
| миссенс | 95 (63,3) | 66 (67,3) | 29 (55,7) | 0,11 |
| нонсенс | 25 (16,7) | 14 (14,3) | 11 (21,2) | 0,19 |
| другие | 30 (20,0) | 19 (19,4) | 11 (21,2) | 0,48 |
| Повышение Lyso-GL3, n (%) | 150 (100,0) | 98 (100,0) | 52 (100,0) | - |
| Ранние симптомы БФ, n (%) | | | | |
| нейропатическая боль | 111 (74,0) | 76 (77,6) | 35 (67,3) | 0,12 |
| ангиокератомы | 59 (39,3) | 50 (51,0) | 9 (17,3) | <0,01 |
| гипо-/ангидроз | 81 (54,0) | 63 (64,3) | 18 (34,6) | <0,01 |
| желудочно-кишечные | 42 (28,0) | 33 (33,7) | 9 (17,3) | 0,02 |
| вихревидная кератопатия | 80/126 (63,5) | 45/76 (59,2) | 35/50 (70,0) | 0,15 |
| артралгии | 19 (12,7) | 17 (17,3) | 2 (3,8) | 0,01 |
| эпизоды субфебрилитета | 22 (14,7) | 22 (22,4) | 0 | <0,01 |
| повышение в крови острофазовых показателей | 21 (14,0) | 19 (19,4) | 2 (3,8) | <0,01 |
| Поражение внутренних органов, n (%) | | | | |
| умеренная альбуминурия/протеинурия (А2) | 60 (40,0) | 29 (29,6) | 31 (59,6) | <0,01 |
| выраженная протеинурия (А3) | 26 (17,3) | 19 (19,4) | 7 (13,5) | 0,25 |
| протеинурия нефротического уровня | 9 (6,3) | 6 (6,1) | 3 (5,8) | 0,62 |
| СКФ <60 мл/мин/1,73 м$^2$ | 58 (38,7) | 47 (47,9) | 11 (21,2) | <0,01 |
| гипертрофия ЛЖ | 94 (62,7) | 70 (71,4) | 24 (46,2) | <0,01 |
| очаги фиброза в ЛЖ (МРТ) | 27/119 (22,7) | 19/73 (26,0) | 8/46 (17,4) | 0,13 |
| катаракта Фабри | 26/126 (20,6) | 25/76 (32,9) | 1/50 (2,0) | <0,01 |
| нейросенсорная тугоухость | 33 (22,0) | 28 (28,6) | 5 (6,1) | <0,01 |
| очаговые изменения белого вещества | 76/138 (55,1) | 52/89 (58,4) | 24/49 (48,9) | 0,19 |

Примечание: приведены медианы и интерквартильный размах, если не указано иное. p – достоверность различий показателей у мужчин и женщин. Наличие гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) оценивали при эхокардиографии и/или МРТ сердца. Умеренная альбуминурия/протеинурия (А2) – 30-299 мг/сут, выраженная протеинурия (А3) – 300 мг/сут и более, протеинурия нефротического уровня – >3500 мг/сут

пациентов. Медиана возраста на момент установления диагноза во всей выборке составила 37,4 года. У мужчин она была достоверно ниже, чем у женщин (35,2 и 41,4 года, соответственно; p=0,03). Только у 12 (8,0%) из 150 пациентов диагноз был установлен в детском или подростковом возрасте (рис. 1), а медиана срока от появления первых симптомов до установлена диагноза была практически одинаковой у мужчин и женщин и составила около 20 лет.

У всех пациентов диагноз БФ был подтвержден при молекулярно-генетическом исследовании. Примерно у 2/3 больных были выявлены миссенс-мутации гена *GLA*, реже определялись нонсенс и другие мутации. Распределение типа мутаций гена GLA было сходным у 78 пробандов, у которых также чаще всего (57,7%) встречались миссенс-мутации. Следует отметить, что только 3 (3,8%) из 78 мутаций, выявленных у пробандов, определялись по крайней мере в двух семьях, не имеющих родственных связей. Активность α-галактозидазы А была снижена практически у всех мужчин с БФ и только у половины женщин. В то же время содержание Lyso-GL3 было повышено у всех обследованных пациентов с БФ, у мужчин – в большей степени, чем у женщин (84,9 и 7,4 нг/мл, соответственно).

*Частота ранних симптомов БФ.* Ранние ("классические") симптомы БФ появляются с детском или подростковом возрасте и включают в себя нейропатическую боль, ангиокератомы, снижение или отсутствие потоотделения и желудочно-кишечные нарушения. Среди этих симптомов чаще всего (74,0%) встречалась нейропатическая боль (акропарестезии) – эпизоды жгучей боли в кистях и стопах, которые обычно возникают в жаркую погоду, а также при повышении температуры тела или физической нагрузке. Частота акропарестезий была практически одинаковой у мужчин и женщин, хотя у первых боль была более выраженной и, как пра-

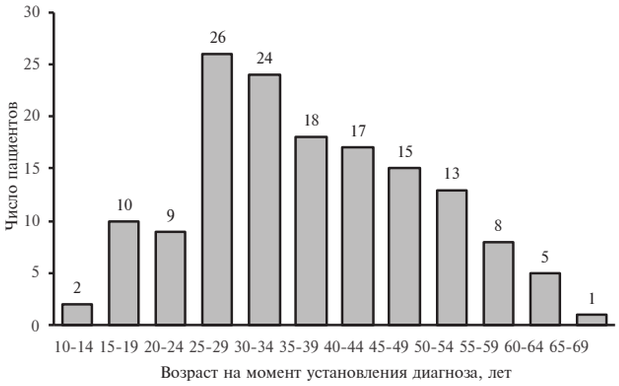


**Рис. 1. Распределение пациентов по возрасту на момент установления диагноза**

papers3.qxp_Layout 1 19.09.2021 10:56 Page 46



вило, требовала регулярного приема анальгетиков.

У 39,3% пациентов с БФ были выявлены ангиокератомы – скопления мелких темно-красных мягких узелков на различных участках тела, в том числе передней брюшной стенке, в частности внутри или вокруг пупка, в паховой области, на ягодицах, верхних конечностях, губах. В большинстве случаев высыпания были распространенными, однако у отдельных пациентов наблюдались единичные ангиокератомы, например, внутри пупка или на слизистой оболочке полости рта. У мужчин частота кожных высыпаний была примерно в 3 раза выше, чем у женщин (51,0% и 17,3%, соответственно; p<0,01). Более половины (54,0%) пациентов с БФ жаловались на снижение или отсутствие потоотделения с детского возраста. Как и ангиокератомы, гипо- или ангидроз у мужчин встречались значительно чаще, чем у женщин (64,3% и 34,6%, соответственно; p<0,01). Реже (28,0%) у обследованных пациентов наблюдались желудочно-кишечные нарушения (поносы, запоры, боль в животе).

Еще одним классическим симптомом и одним из диагностических критериев БФ считают вихревидную кератопатию (*cornea verticillata*) – коричнево-золотистые отложения в роговице в виде волнообразных линий, исходящих из одной центральной точки [7]. Она не сопровождается снижением остроты зрения или другими симптомами и может быть выявлена только при офтальмологическом исследовании. Частота вихревидной кератопатии у 126 пациентов, осмотренных офтальмологом, составила 63,5%. В отличие от других типичных проявлений БФ, у женщин она встречалась несколько чаще, чем у мужчин, хотя разница не достигла статистической значимости. В то же время развитие катаракты Фабри наблюдалось у 32,9% мужчин и только у 2,0% женщин (p<0,01).

У 12,7% пациентов наблюдались боли в суставах, которые не сопровождались их опуханием и развитием деструктивных изменений и деформации, а у 14,7% – эпизоды необъяснимого повышения температуры тела, как правильно, до субфебрильных цифр, которые часто сочетались с повышением, иногда стойким, содержания острофазовых показателей, в том числе СОЭ и С-реактивного белка (СРБ). Все эти проявления у мужчин встречались значительно чаще, чем у женщин.

*Частота поражения органов-мишеней.* Среди органов-мишеней при БФ чаще всего (87,3%) встречалось поражение почек, проявлявшееся протеинурией, чаще небольшой, и/или снижением расчетной СКФ (табл. 1). Частота альбуминурии/протеинурии у женщин была несколько выше, чем у мужчин, однако развитие хронической болезни почек (ХБП) 3-5 стадии (расчетная СКФ<60 мл/мин/1,73 м$^2$) у мужчин наблюдалось в 2,5 раза чаще, чем у женщин (47,9% и 21,2%, соответственно; p<0,01). У 17 больных для уточнения диагноза проводилась биопсия почки, хотя электронно-микроскопическое исследование, необходимое для подтверждения БФ, было выполнено только в 10 случаях. У всех этих 10 больных были выявлены типичные “зебровидные” включения в нефробиоптате.

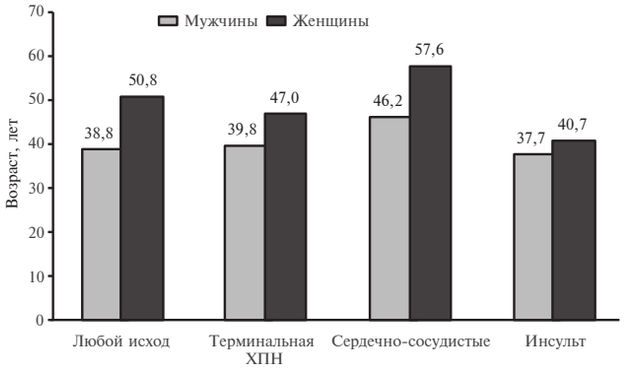


**Рис. 2. Медиана возраста мужчин и женщин на момент развития неблагоприятных исходов**

Гипертрофия левого желудочка (увеличение толщины межжелудочковой перегородки и/или задней стенки левого желудочка ≥12 мм) при эхокардиографии и/или МРТ сердца отмечалась у 62,7% больных, и у мужчин встречалась достоверно чаще, чем у женщин (71,4% и 46,2%, соответственно; p<0,01). У мужчин был также достоверно выше индекс массы миокарда левого желудочка, рассчитанный при МРТ (медиана 135,0 и 91,2 г/м$^2$, соответственно; p<0,01). В то же время частота очагов фиброза в миокарде левого желудочка (позднее накопление гадолиния при МРТ сердца) достоверно не отличаясь у мужчин и женщин.

Частота поражения головного мозга в виде очаговых изменений на МРТ составила 55,1% и была сопоставимой у мужчин и женщин. Кроме того, у 22,0% пациентов наблюдалась нейросенсорная тугоухость, которая у мужчин встречалась почти в 5 раза чаще, чем у женщин.

*Исходы БФ.* Различные неблагоприятные исходы заболевания, в том числе хроническая почечная недостаточность, требовавшая заместительной почечной терапии, инсульт, сердечно-сосудистые осложнения (клинически значимые аритмии или хроническая сердечная недостаточность) и смерть, были зарегистрированы примерно у половины обследованных пациентов (47,7%) (табл. 2). У мужчин их частота была более чем в два раза выше, чем у женщин (58,2% и 25,0%, соответственно; p<0,01). Медиана возраста на момент наступления первого исхода во всей выборке составила 41,0 год, и у мужчин была достоверно ниже, чем у женщин (38,8 и 50,8 лет, соответственно) (рис. 2). В большинстве случаев неблагоприятные исходы развивались в возрасте старше 30 лет, однако у 6 пациентов они были зарегистрированы в более молодом возрасте (хроническая почечная недостаточность, требовавшая лечения гемодиализом, у 3 и инсульт у 3) (рис. 3).

В исследованной выборке неблагоприятный прогноз в основном определялся поражением почек, в частности лечение программным диализом или трансплантация почки потребовались почти в трети случаев (29,3%). Развитие терминальной хронической почечной недо-

papers3.qxp_Layout 1 19.09.2021 10:56 Page 47



**ТАБЛИЦА 2. Клинические исходы болезни Фабри и медианы возраста на момент наступления неблагоприятного события**

| Исходы | Все (n=150) | Мужчины (n=98) | Женщины (n=52) | p |
|---|---|---|---|---|
| *Любой исход*, n (%) | 70 (47,7) | 57 (58,2) | 13 (25,0) | <0,01 |
| Медиана возраста, лет | 41,0 (34,0;49,0) | 38,8 (34,0;45,0) | 50,8 (48,0;62,0) | <0,01 |
| *Терминальная ХПН*, n (%) | 44 (29,3) | 42 (42,9) | 2 (3,8) | <0,01 |
| Медиана возраста, лет | 40,1 (33,5;47,0) | 39,8 (34,0;47,0) | 47,0 (32,0;62,0) | 0,69 |
| *Сердечно-сосудистые исходы*, n (%) | | | | |
| Клинически значимые аритмии | 16 (10,6) | 11 (11,2) | 5 (9,6) | 0,49 |
| Фибрилляция предсердий | 12 (8,0) | 9 (9,2) | 3 (5,8) | 0,35 |
| Пароксизмальная желудочковая тахикардия | 2 (1,3) | 1 (1,0) | 1 (1,9) | 0,34 |
| Слабость синусового узла | 1 (0,6) | 1 (1,0) | 0 | 0,65 |
| Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия | 1 (0,6) | 0 | 1 (1,9) | 0,35 |
| Радиочастотная катетерная абляция | 5 (3,3) | 2 (2,0) | 3 (5,7) | 0,23 |
| Имплантация водителя ритма, | 5 (3,3) | 2 (2,0) | 3 (5,8) | 0,23 |
| Имплантация кардиовертера | 1 (0,7) | 0 | 1 (1,9) | 0,35 |
| Хроническая сердечная недостаточность | 3 (2,0) | 2 (2,0) | 1 (1,9) | 0,42 |
| Медиана возраста, лет | 50,6 (43,0;58,0) | 46,2 (43,0;52,0) | 57,6 (49,0;63,0) | <0,01 |
| *Инсульт*, n (%) | 28 (18,7) | 23 (23,5) | 5 (6,1) | 0,03 |
| Медиана возраста, лет | 38,3 (32,0;39,0) | 37,7 (32,0;49,0) | 40,7 (23,0;51,0) | 0,59 |
| *Смерть*, n (%) | 14 (9,3) | 14 (14,3) | 0 | <0,01 |
| Внезапная | 11 (7,3) | 11 (11,2) | - | - |
| Инсульт | 2 (1,3) | 2 (2,0) | - | - |
| Другие причины* | 1 (0,6) | 1 (1,0) | - | - |
| Медиана возраста, лет | 44,4 (39,5;46,6) | 44,4 (39,5;46,6) | - | - |

Примечание: p – достоверность различий показателей у мужчин и женщин. *инфекция. Терминальная ХПН – хроническая почечная недостаточность, требующая заместительной почечной терапии

статочности наблюдалось у 42,9% мужчин и только у 3,8% женщин (p<0,01), а медиана возраста на момент начала лечения диализом составила 39,8 и 47,0 лет, соответственно (различия недостоверны в связи с малым количеством женщин).

Вторым по частоте неблагоприятным исходом БФ был инсульт, который был зарегистрирован у 18,7% больных. Как и тяжелое поражение почек, у мужчин он встречался значительно чаще, чем у женщин (23,5% и 6,1%, соответственно; p=0,03), однако медиана возраста на момент развития острого нарушения мозгового кровообращения была практически одинаковой (около 40 лет) у пациентов разного пола.

Хотя гипертрофия миокарда левого желудочка наблюдалась у 2/3 больных, включенных в исследование, она в большинстве случаев была умеренной и бессимптомной. Клинически значимые аритмии и хроническая сердечная недостаточность были зарегистрированы у 10,6% больных. Среди аритмий чаще всего встречалась фибрилляция предсердий (в 12 из 16 случаев). Частота клинических проявлений поражения сердца была сходной у мужчин и женщин, хотя у первых они развивались в более молодом возрасте (медианы 46,2 и 57,6 лет; p<0,01). Следует отметить, что у одного пациента выраженная гипертрофия миокарда сопровождалась обструкцией выносящего тракта левого желудочка, в связи с чем ему было выполнено иссечение части межжелудочковой перегородки.

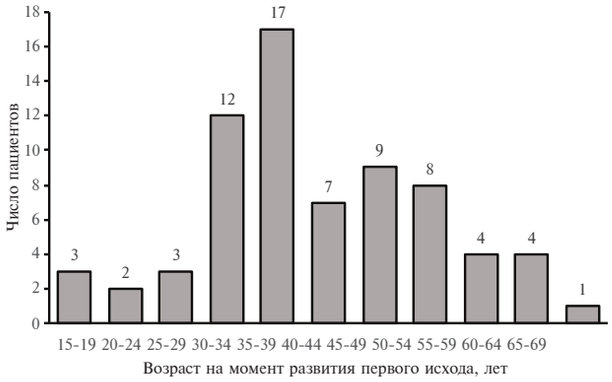


**Рис. 3. Распределение пациентов по возрасту на момент развития первого исхода**

Среди обследованных пациентов умерли 14 (9,3%) из 150 больных (медиана возраста 44,4 года) в том числе 11 – в возрасте от 30 до 50 лет (рис. 4). Все умершие пациенты были мужчинами, а 12 из них находились на лечении программным гемодиализом. 11 больных, получавших почечную заместительную терапию, умерли внезапно, а 1 – от инфекции. Оставшиеся 2 пациентов умерли от инсульта.

## Обсуждение

В настоящее исследование были включены большинство взрослых пациентов с БФ, выявленных в Российской Федерации за последние 9 лет. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что БФ характеризуется неблагоприятным прогнозом. Несмотря на достаточно молодой возраст обследованных пациентов (медиана 42 года), у половины из них были зарегистрированы различные исходы заболевания, такие как терминальная хроническая почечная недостаточность, инсульт, клинически значимые аритмии и хроническая сердечная недосточность. Как и следовало ожидать с учетом Х-сцепленного типа наследования, у мужчин течение БФ было более тяжелым, чем у женщин, в частности у пациентов мужского пола осложнения со стороны почек, сердца и головного мозга развивались

papers3.qxp_Layout 1 19.09.2021 14:48 Page 48



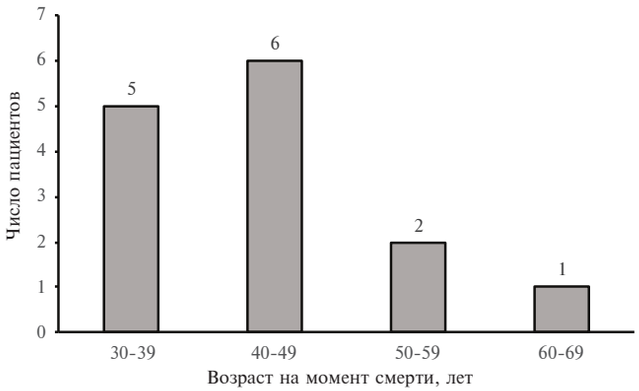


**Рис. 4. Распределение пациентов по возрасту на момент смерти**

чаще и/или в более молодом возрасте. Более того, среди женщин мы не зафиксировали ни одного летального исхода, в то время как среди мужчин смертность достигла 14,3%, причем большинство умерших больных были в возрасте от 30 до 50 лет. Однако было бы ошибкой считать женщин здоровыми носительницами мутантного гена. В исследованной когорте различные осложнения, в том числе клинически значимые аритмии или хроническая сердечная недостаточность, инсульт или хроническая почечная недостаточность, требующая заместительной почечной терапии, были зарегистрированы у 25,0% пациенток с БФ, а медиана возраста наступления неблагоприятных исходов составила всего около 50 лет. Сходные данные приводят и зарубежные авторы. Например, среди 1077 женщин с БФ, включенных в Fabry Registry, развитие осложнений со стороны головного мозга, сердца или почек было отмечено в 20% случаев, а медиана возраста на момент регистрации этих исходов составила 46 лет [8]. Одной из возможных причин развития клинических проявлений БФ у гетерозиготных женщин считают смещенную инактивацию Х-хросомом в клетках. У женщин имеются две Х-хромосомы, однако одна из них инактивируется во время раннего эмбрионального развития. Соответственно, для женщин характерен мозаицизм, т.е. наличие двух типов клеток, одни из которых экспрессируют материнскую Х-хромосому, а другие – отцовскую. При “случайной” инактивации Х-хромосом соотношение таких клеток составляет примерно 50:50, однако при “смещении” этого процесса доля клеток, экспрессирующих определенную Х-хромосому, может увеличиваться до 75-80% и более [9]. Соответственно, смещенная инактивация Х-хромосом может привести к увеличению доли клеток, в которых экспрессируется Х-хромосома, несущая мутантный ген *GLA*. Это может быть причиной раннего появления симптомов БФ, более тяжелого ее течения или преимущественного поражения определенного органа у женщин [10].

В российской выборке пациентов с БФ тяжесть прогноза определялась поражением почек, в частности развитие хронической почечной недостаточности, потребовавшей лечения диализом или трансплантации почки, наблюдалось у 29,3% больных, в том числе у 42,9% мужчин. Кроме того, заместительная почечная терапия сопровождалась значительным увеличением риска смерти. Так, среди больных, получавших лечение диализом или перенесших трансплантацию почки, смертность составила 27,2% (12/44), а среди пациентов, не нуждавшихся в заместительной почечной терапии, – всего 1,9% (2/106). В крупном международном регистре пациентов с БФ частота заместительной почечной терапии была значительно ниже, чем в нашей когорте, и составила 14% у 1359 мужчин и 2% у 1353 женщин [11]. Вероятно, это объяснялось тем, что в нашем исследовании была высокой доля пациентов, у которых диагноз БФ был установлен во время скрининга, проводившегося в российских отделениях гемодиализа [12]. При этом медиана возраста, в котором пациенты с БФ начинали заместительную почечную терапию, оказалась практически одинаковой в Fabry Registry (38 лет) и в нашем исследовании (40 лет).

Основными проявлениями поражения почек при БФ были умеренная про теин урия/альбуминурия, которая только в единичных случаях достигала нефротического уровня, и прогрессирующее ухудшение функции почек. Случаев нефротического синдрома у пациентов с выраженной протеинурией мы не наблюдали. Среди обследованных больных частота нефропатии была высокой как среди мужчин, так и женщин, в частности умеренная и выраженная протеинурия/альбуминурия определялась у 49,0% и 73,1% пациентов мужского и женского пола, соответственно, а снижение расчетной СКФ <60 мл/мин/1,73 м$^2$ – у 47,9% и 21,2%. Ранее мы показали, что у четверти больных с БФ наблюдается эритроцитурия, которая чаще встречалась у пациентов, длительно принимавших нестероидные противовоспалительные препараты по поводу нейропатической боли [13]. Нельзя исключить, что прогрессирующее ухудшение функции почек у части пациентов могло быть обусловлено не только естественным течением БФ, но и неблагоприятным действием регулярного приема обезболивающих препаратов. Следует учитывать, что ухудшение функции почек при БФ может наблюдаться и при отсутствии протеинурии. Например, среди 1262 взрослых пациентов с БФ, включенных в Fabry Registry, протеинурия <300 мг/сут определялась у 11% мужчин и 27% женщин с расчетной СКФ <60 мл/мин/1,73 м$^2$ [14].

Гипертрофия левого желудочка, которая является основным признаком поражения сердца при БФ, часто встречалась как у мужчин (71,4%), так и женщин (46,2%). У большинства больных она была умеренной и бессимптомной. Более выраженная гипертрофия миокарда отмечалась у мужчин, а также у пациентов с терминальной стадией ХБП. В отличие от гипертрофической кардиомиопатии, для БФ считают характерной симметричную гипертрофию миокарда, не сопровождающуюся обструкцией выносящего тракта левого

papers3.qxp_Layout 1 19.09.2021 19:31 Page 49



желудочка. Однако при МРТ сердца мы примерно в трети случаев наблюдали асимметричное утолщение межжелудочковой перегородки [15], а у одного пациента был выявлен высокий градиент давления в выносящем тракте левого желудочка, в связи с чем ему проведено оперативное вмешательство. В регистре Fabry Outcomes Survey (FOS) частота гипертрофии левого желудочка, выявленной при эхокардиографии у 304 нелеченных пациентов с БФ, была ниже и составила 53% у мужчин и 33% у женщин [16]. В этом исследовании масса миокарда левого желудочка коррелировала с возрастом, а наличие гипертрофии миокарда сопровождалось значительным увеличением частоты симптомов со стороны сердца и аритмий. В нашем исследовании основными клиническими проявлениями поражения сердца при БФ были нарушения ритма сердца, прежде всего фибрилляция предсердий, в то время как сердечная недостаточность встречалась в единичных случаях. Частота аритмий была сопоставимой у мужчин и женщин. Мы не наблюдали случаев достоверного инфаркта миокарда у обследованных пациентов, хотя у некоторых больных боли в сердце и выраженные изменения на ЭКГ, связанные с гипертрофией миокарда, ошибочно трактовались врачами как проявления инфаркта. В регистре FOS частота инфаркта миокарда среди 704 пациентов с БФ составила всего 1,8%, а частота вмешательств на коронарных артериях – 0,7% [16]. При ве - денные данные свидетельствуют о том, что боль в сердце при БФ чаще связана с увеличением потребности миокарда в кислороде на фоне гипертрофии левого желудочка, а не с поражением коронарных артерий. В нашем исследовании были зарегистрированы 11 случаев внезапной смерти предположительно от аритмии. Все они наблюдались у пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью, которая ассоциируется с увеличением риска смерти от сердечно-сосудистых причин. Сходные данные были получены и в предыдущих исследованиях. Например, в Fabry Registry 57% больных, умерших от сердечно-сосудистых заболеваний, получали заместительную почечную терапию [17].

Еще одним грозным осложнением БФ является инсульт, который в нашем исследовании развился у 23,5% мужчин и 6,1% женщин, а у 2 мужчин стал причиной смерти. Как у мужчин, так и у женщин инсульт наблюдался в молодом возрасте – медиана около 40 лет. Среди 2446 пациентов с БФ, включенных в международный Fabry Registry, частота инсульта, в основном ишемического, составила 6,9% у мужчин и 4,3% у женщин, а медиана возраста на момент острого нарушения мозгового кровообращения – 39,0 и 45,7 лет, соответственно [18]. У 70% больных инсульт был первым неблагоприятным исходом БФ. Более чем у половины пациентов, включенных в наше исследование, при МРТ головного мозга определялись бессимптомные очаговые изменения в белом веществе, частота которых была сопоставимой у мужчин и женщин. S. K örver и соавт. провели мета-анализ 46 исследований, в которых изучали результаты МРТ головного мозга в целом у 1276 пациентов с БФ (средний возраст 38,8 лет) [19]. Очаговые изменения в белом веществе головного мозга определялись у 46% больных со сходной частотой и выраженностью у мужчин и женщин, хотя пациенты мужского пола на момент обследования были значительно моложе женщин. У четверти пациентов в течение 3 лет наблюдалось прогрессирование поражения головного мозга. В некоторых исследованиях, включенных в этот мета-анализ, была выявлена корреляция между наличием очаговых изменений в белом веществе головного мозга и развитием инсульта.

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что информированность врачей о БФ остается низкой. Хотя за последние годы количество больных с диагнозом БФ в Российской Федерации значительно увеличилось, тем не менее, только у 26,7% пациентов диагноз был заподозрен врачом на основании клинических проявлений, в то время как во всех остальных случаях он был установлен в результате общенационального скрининга, проводившегося в российских отделениях гемодиализа [20], или семейного скрининга, т.е. обследования родственников пробанда. Хотя у большинства пациентов с детского или подросткового возраста наблюдались типичные клинические симптомы БФ, такие как нейропатическая боль, ангиокератомы и/или сниженное потоотделение, медиана срока от появления симптомов до установления диагноза составила около 20 лет. Диагностика БФ, как и многих других редких заболеваний, остается поздней не только в России, но и в других странах. По данным регистра FOS, в 2007-2013 гг. медиана срока до установления диагноза БФ в Европе и других странах мира составила 10,5 лет у взрослых и 4,0 года у детей, причем эти показатели достоверно не изменились по сравнению с предыдущим 5-летним периодом [21].

Пациенты с недиагностированной БФ могут быть выявлены путем скрининга в группах риска, в том числе среди больных с хронической почечной недостаточностью, получающих заместительную почечную терапию, гипертрофией левого желудочка неясного происхождения или инсультом, развившимся в молодом возрасте (до 60 лет). Частота патогенных мутаций гена *GLA*, вызывающих развитие БФ, в подобных исследованиях составляла около 0,1-0,2% у пациентов диализных отделений и пациентов с ранним инсультом и примерно 1% у больных с гипертрофией левого желудочка [22]. Повысить эффективность скрининга в группах риска позволяет обследование родственников выявленных пациентов с БФ, которое дает возможность диагностики заболевания на более ранней стадии, в том числе у детей [23]. В Российской Федерации БФ была диагностирована у 141 (48,3%) из 292 обследованных членов семей пробандов, включая 28 детей. Среднее число пациентов с БФ на одного пробанда составило 2,2±0,3 [24].

Предполагать диагноз БФ целесообразно в следующих ситуациях:

papers3.qxp_Layout 1 19.09.2021 19:36 Page 50



- нефропатия, проявляющаяся небольшой протеинурией и/или постепенным ухудшением функции почек;
- гипертрофия левого желудочка, не связанная с артериальной гипертонией, аортальным пороком сердца или другими известными причинами;
- инсульт или транзиторная ишемическая атака, развившиеся в возрасте до 60 лет.

Дополнительными доводами в пользу БФ служат типичные клинические симптомы, в том числе нейропатическая боль, ангиокератомы, сниженное потоотделение и/или желудочно-кишечные нарушения, появившиеся в детском или подростковом возрасте, системность заболевания, развитие поражения внутренних органов в молодом возрасте и наличие сходных или других проявлений БФ у родственников пациента. Следует учитывать, что ранние симптомы БФ могут трактоваться неправильно, например, акропарестезии у подростка иногда расценивались как боли в суставах, которые в сочетании с кожными высыпаниями, повышением температуры тела и острофазовых показателей были основанием для различных ревматологических диагнозов [25]. У взрослых пациентов “масками” БФ могут быть хронический пиелонефрит или гломерулонефрит, гипертрофическая кардиомиопатия и т.п. Подтвердить предполагаемый диагноз БФ в большинстве случаев несложно. Ключевое значение имеет наличие мутации гена *GLA*, хотя сегодня известно уже более 1000 мутаций этого гена, и не все они являются патогенными. У мужчин с классическим вариантом БФ во всех случаях отмечается снижение активности α-галактозидазы А, в то время как у женщин нормальная активность этого фермента не исключает диагноз заболевания (в нашем исследовании она оставалась высокой у 45% обследованных пациенток). Достаточно чувствительным и специфическим биомаркером БФ, особенно у женщин, считают повышение содержания Lyso-GL3 [26], которое в нашей когорте отмечалось у всех обследованных пациентов, в том числе у женщин с нормальной активностью α-галактозидазы А. Потенциальным критерием диагностики БФ считают также отношение содержания α-галактозидазы А/Lyso-GL3 [27]. При диагностике БФ у пробанда следует учитывать не только лабораторные показатели, но и наличие классических симптомов, включая вихревидную кератопатию.

Основа лечения БФ – применение рекомбинантных препаратов α-галактозидазы А – агалсидазы альфа (0,2 мг/кг) и агалсидазы бета (1 мг/кг), которые вводят внутривенно каждые 2 недели. В соответствии с клиническими рекомендациями, одобренными Минздравом РФ в 2019 г., у лиц мужского пола с классическим вариантом БФ ферментозаместительную терапию (ФЗТ) следует начинать сразу после установления диагноза [28], в то время как у женщин она обоснована при наличии симптомов, ухудшающих качество жизни, например, нейропатической боли, или признаков поражения почек, сердца или головного мозга. Среди обследованных пациентов ФЗТ была начата у 116 больных, в том числе агалсидазой альфа – у 59 и агалсидазой бета – у 57. В нашем исследовании мы не оценивали результаты ФЗТ, учитывая ее относительно небольшую продолжительность, а также тот факт, что многие пациенты еще не были обследованы повторно на фоне лечения. Однако эффективность и безопасность ФЗТ у детей и взрослых пациентов с БФ установлены в многочисленных рандомизированных и наблюдательных исследованиях, результаты которых были обобщены в недавно опубликованных систематизированных обзорах [29-31].

## Заключение

При обследовании 150 взрослых пациентов с БФ примерно в половине случаев были зарегистрированы неблагоприятные исходы, в том числе терминальная хроническая почечная недостаточность, инсульт, клинически значимые аритмии, хроническая сердечная недостаточность и смерть, которые развивались в молодом возрасте (медиана 42 года). Несмотря на наличие типичных клинических проявлений заболевания у большинства пациентов диагноз устанавливали спустя много лет после появления первых симптомов, чаще всего путем скрининга в отделениях гемодиализа или семейного скрининга. Необходимо увеличение информированности врачей разных специальностей, в том числе педиатров, нефрологов, кардиологов, невропатологов, офтальмологов и др., о БФ с целью более ранней ее диагностики и своевременного назначения ФЗТ для предотвращения развития необратимых последствий заболевания.

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

1. Germain DP. Fabry disease. Orphanet J Rare Dis 2010;5:30.
2. Pieroni M. Поражение сердца при болезни Фабри: новые механизмы развития и подходы к лечению. Клин фармакол тер 2021;30(2):6-16 [Pieroni M. Cardiomyopathy in Fabry disease: insights in the pathogenesis and new treatment options. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021; 30(2):6-16 (In Russ.)].
3. Schiffmann R, Hughes DA, Linthorst GE, et al. Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int 2017;91(2):284293.
4. Hsu TR, Hung SC, Chang FP, et al. Later onset Fabry disease, cardiac damage progress in silence: experience with a highly prevalent mutation. J Am Coll Cardiol 2016;68:2554-63.
5. Smid BE, van der Tol L, Cecchi F, et al. Uncertain diagnosis of Fabry disease: Consensus recommendation on diagnosis in adults with left ventricular hypertrophy and genetic variants of unknown significance. Int J Cardiol 2014;177:400-8.
6. Levey AS, Eckardt KU, Dorman NM, et al. Nomenclature for kidney function and disease: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. Kidney Int 2020;97(6):1117-29.
7. Моисеев С.В., Исмаилова Д.С., Моисеев А.С. и др. Вихревидная кератопатия (cornea verticillata) при болезни Фабри. Терапевтический архив 2018;12:17-22 [Moiseev S, Ismailova D, Moiseev A, et al. Vortex keratopathy (cornea verticillata) in Fabry disease. Therapevticheskiy arkhiv 2018;12:17-22 (In Russ.)].
8. Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ, et al; Fabry Registry. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. Mol Genet Metab 2008;93(2):112-28.

papers3.qxp_Layout 1 19.09.2021 19:41 Page 51




9. Orstavik KH. X chromosome inactivation in clinical practice. Hum Genet 2009;126(3):363-73.
10. Viggiano E, Politano L. X chromosome inactivation in carriers of Fabry disease: Review and meta-analysis Int J Mol Sci 2021;22(14):7663.
11. Ortiz A, Cianciaruso B, Cizmarik M, et al. End-stage renal disease in patients with Fabry disease: Natural history data from the Fabry Registry. Nephrol Dial Transpl 2009;25(3):769–75.
12. Моисеев С.В., Намазова-Баранова Л.С., Савостьянов К.В. и др. Распро - страненность и клинические проявления болезни Фабри у диализных пациентов. Клин фармакол тер 2017;26(2):27-33 [Moiseev SV, Namazova-Baranova LS, Savostyanov KV, et al. Prevalence and clinical features of Fabry disease in dialysis patients. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2017;26(2):27-33 (In Russ.)].
13. Каровайкина Е.А., Моисеев С.В., Буланов Н.М. и др. Распространенность и основные проявления поражения почек у пациентов с болезнью Фабри. Клин фармакол тер 2018;27(4):46-52 [Karovaikina EA, Moiseev SV, Bulanov NM, et al. Prevalence and clinical manifestations of nephropathy in patients with Fabry disease. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2018;27(4):46-52 (In Russ.)].
14. Ortiz A, Oliveira JP, Waldek S, et al; Fabry Registry. Nephropathy in males and females with Fabry disease: cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy. Nephrol Dial Transplant 2008;23(5):1600-7.
15. Моисеев С.В., Мершина Е.А., Синицын В.Е. и др. Магнитно-резонансная томография в диагностике поражения сердца при болезни Фабри. Клин фармакол тер 2017;26(3):13-20 [Moiseev SV, Mershina EA, Sinitsin VE, et al. Cardiac magnetic resonance imaging in patients with Fabry dsease. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2017;26(3):13-20 (In Russ.)].
16. Linhart A, Kampmann C, Zamorano J, et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. Eur Heart J 2007;28:1228–35.
17. Waldek S, Patel MR, Banikazemi M, et al. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. Genet Med 2009;11(11):790-6.
18. Sims K, Politei J, Banikazemi M, Lee P. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry Registry. Stroke 2009;40(3):788-94.
19. Kъrver S, Vergouwe M, Hollak CEM, et al. Development and clinical consequences of white matter lesions in Fabry disease: a systematic review. Mol Genet Metab 2018;125(3):205-16.
20. Moiseev S, Fomin V, Savostyanov K, et al. The prevalence and clinical features of Fabry disease in hemodialysis patients: Russian Nationwide Fabry Dialysis Screening Program. Nephron 2019;141(4):249-55.
21. Reisin R, Perrin A, GarcTa-PavTa P. Time delays in the diagnosis and treatment of Fabry disease. Int J Clin Pract 2017;71(1):e12914.
22. Doheny D, Srinivasan R, Pagant S, et al. Fabry Disease: prevalence of affected males and heterozygotes with pathogenic GLA mutations identified by screening renal, cardiac and stroke clinics, 1995-2017. J Med Genet 2018;55(4):261-8.
23. Germain DP, Moiseev S, Suarez-Obando F, et al. The benefits and challenges of family genetic testing in rare genetic diseases-lessons from Fabry disease. Mol Genet Genomic Med 2021;9(5):e1666.
24. Тао Е.А., Моисеев А.С., Новиков П.И. и др. Эффективность семейного скрининга при болезни Фабри в России ской популяции. Клин фармакол тер 2020;29(2):34-9 [Tao E, Moiseev A, Novikov P, et al. Efficacy of family screening in Fabry disease in the Russian population. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(2):34-9 (In Russ.)].
25. Моисеев С.В., Новиков П.И., Буланов Н.М. и др. Болезнь Фабри в практике ревматолога. Клин фармакол тер 2018;27(1):39-46 [Moiseev S, Novikov P, Bulanov N, et al. Fabry disease in rheumatology practice. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2018;27(1):39-46 (In Russ.)].
26. Balendran S, Oliva P, Sansen S, et al. Diagnostic strategy for females suspected of Fabry disease. Clin Genet 2020;97(4):655-60.
27. Baydakova GV, Ilyushkina AA, Moiseev S, et al.α-Galactosidase A/lysoGb3 ratio as a potential marker for Fabry disease in females. Clin Chim Acta 2020;501:27-32.
28. Клинические рекомендации. Болезнь Фабри. 2019. https://cr.min zdrav.gov.ru/schema/318_1.
29. Spada M, Baron R, Elliott PM, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in paediatric patients with Fabry disease - A systematic literature review by a European panel of experts. Mol Genet Metab 2019;126:212-23.
30. Germain DP, Elliott PM, Falissard B, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in male patients with Fabry disease: A systematic literature review by a European panel of experts. Mol Genet Metab Rep 2019;19:100454.
31. Germain DP, Arad M, Burlina A, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in female patients with Fabry disease - A systematic literature review by a European panel of experts. Mol Genet Metab 2018;126:224-35.


## Clinical manifestations and outcomes of Fabry disease in 150 adult patients


**S. Moiseev[1,2], E. Tao[1], A. Moiseev[1,2], N. Bulanov[1], E. Mershina[2], D. Ismailova[3], A. Safarova[4], N. Nosova[1], A. Kuchieva[1], V. Sholomova[1,2], P. Novikov[1], E. Pavlikova[2], V. Fomin[1]**

[1]Sechenov First Moscow State Medical University,
[2]Moscow State University, [3]Research Institute of Eye Diseases,
[4]Peoples' Friendship University of Russia (RUDN), Moscow, Russia



**Aim.** To evaluate clinical manifestations and outcomes of Fabry disease (FD) in adult patients in the Russian population.

**Material and methods.** In a retrospective cohort study, we recruited consecutive adult patients with established FD and evaluated the following outcomes: end-stage renal disease (ESRD) requiring renal replacement therapy (dialysis or kidney transplantation), clinically significant arrhythmias, chronic heart failure, stroke, and death. All outcomes were studied separately in males and females.

**Results.** 150 adults patients with FD (98 males and 52 females, median age 42.4 years) were enrolled in our study. Diagnosis was suspected clinically only in 40 (26.7%) patients, whereas in the other cases FD was diagnosed by nationwide screening in the Russian hemodialysis units or family screening. Median delay in diagnosis from the first symptoms was 20 years, although most patients (87.3%) had typical manifestations from childhood or adolescence, including neuropathic pain (74.0%), angiokeratoma (39.3%), hypohidrosis (54.0%) and/or gastrointestinal symptoms (28.0%). Unfavorable outcomes occurred in 47.7% of patients. In males, they were more common than in females (58.2% vs. 25.0%; $p<0.01$). Prognosis mostly depended on kidney disease, as renal replacement therapy was initiated in 29.3% of patients. Fourteen (9.3%) of 150 patients died at the median age of 44.4 years. All deceased patients were males, and 12 of them were treated with renal replacement therapy.

**Conclusion.** ESRD, clinically significant arrhythmias and/or stroke occurred in half of adults patients with FD and were common both in males and females.



**Key words.** *Fabry disease, outcomes, end-stage renal disease, arrhythmias, stroke.*

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



**Correspondence to:** A. Moiseev. Tareev Clinic of Internal Diseases. Rossolimo 11/5, Moscow, Russia. moiseev7alexey@gmail.com.



**To cite:** Moiseev S, Tao E, Moiseev A, et al. Clinical manifestations and outcomes of Fabry disease in 150 adult patients. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(3):43-51 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2021-3-43-51.

# Прогностическое значение эхокардиографических параметров у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии

Ю.Э. Нетылько[1], М.А. Тетерина[2], А.С. Писарюк[2], Л.А. Горева[2], О.И. Лукина[2], А.Ф. Сафарова[2], И. Мерай[2], Ж.Д. Кобалава[2]

[1]Факультет фундаментальной медицины, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, [2]Кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева ФГАОУ ВО Российский Университет дружбы народов, ГБУЗ ГКБ им. В.В. Виноградова.

**Для корреспонденции:** М.А. Тетерина. Москва, 117292, Вавилова, 61. tetmarina@mail.ru

**Для цитирования:** Нетылько Ю.Э, Тетерина М.А., Писарюк А.С. и др. Прогности ческое значение эхокардиографических параметров у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии. Клин фармакол тер 2021;30(3)52-56 [Netylko J, Teterina M, Pisaryuk A, et al. Prognostic value of echocardiographic parameters in patients with pulmonary embolism. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(3):52-56 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2021-3-52-56.

**Цель.** Оценка прогностического значения эхокардиографических параметров у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) в отношении госпитальной смертности.

**Материал и методы.** В ретроспективное исследование был включен 91 пациент с ТЭЛА. У всех больных при трансторакальной эхокардиографии в течение 48 ч после поступления в стационар измеряли систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), экскурсию кольца трикуспидального клапана (*tricuspid annular plane systolic excursion – TAPSE*), отношение TAPSE/СДЛА и определяли наличие гипокинезии стенки правого желудочка и тромбоза полостей правых предсердия и желудочка. Первичной конечной точкой была госпитальная смерть.

**Результаты.** Во время госпитализации умерли 11 (12,1%) из 91 пациента. Следующие признаки у умерших больных встречались чаще, чем у выживших: D-образный левый желудочек (72,7% и 50,0%, соответственно, p=0,03), тромбы в полостях сердца (18,2% и 2,5%, p=0,02) и TAPSE<16 мм (90,9% и 33,8%, p<0,01). СДЛА было значительно повышено в обеих группах и не различалось между ними (62,0±12,8 и 62,0±12,8 мм рт. ст., p=0,48). У умерших пациентов TAPSE была достоверно ниже, чем у выживших (14,2±2,7 и 18,6±5,0 мм, p=0,002), как и отношение TAPSE/СДЛА (0,23±0,06 и 0,33±0,30, p=0,02). При снижении TAPSE <16 мм отношение рисков (ОР) госпитальной смерти составило 14,8 (95% ДИ 1,8-120,7; p<0,001). Ассоциация между СДЛА (ОР 1,0, 95% ДИ 0,96–1,0, p=0,73) и отношением TAPSE/СДЛА <0,4 (ОР 4,5, 95% ДИ 0,55–36,5, p=0,09) и госпитальной смертностью отсутствовала. По данным ROC-анализа, площадь под кривой была максимальной для TAPSE<16 мм (AUC=0,77).

**Заключение.** У пациентов с ТЭЛА значение TAPSE <16 мм является независимым предиктором госпитальной смертности.

**Ключевые слова.** *Тромбоэмболия легочной артерии, эхокардиография, прогноз, дисфункция правого желудочка, TAPSE, систолическое давление в легочной артерии.*

Эхокардиография является методом выбора оценки морфологии и функции правого желудочка у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА), а также дает представление о наличии легочной гипертензии и увеличении посленагрузки правого желудочка. Ультразвуковое исследование – это широкодоступный метод, который позволяет оценить состояние сердца без больших финансовых затрат в кратчайшие сроки после поступления пациента в стационар [1,11].

Дисфункция правого желудочка часто встречается при ТЭЛА и четко коррелирует с внутрибольничной и 30-дневной смертностью, поэтому трансторакальная эхокардиография играет важную роль в стратификации риска у таких пациентов [11]. Существует целый ряд параметров, которые используются для выявления перегрузки и дисфункции правого желудочка, в том числе дилатация правого желудочка, отношение конечных диастолических объемов правого и левого желудочков, наличие симптома Макконела (гипокинезия свободной стенки при нормальной сократимости верхушки правого желудочка), систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана (*tricuspid annular plane systolic excursion – TAPSE*), систолическое артериальное давление в легочной артерии (СДЛА), признак “60/60” (сочетание времени ускорения кровотока в выносящем тракте правого желудочка менее 60 мс с максимальным систолическим градиентом на трикуспидальном клапане менее 60 мм рт. ст.), наличие

papers3.qxp_Layout 1 19.09.2021 19:52 Page 53



тромбоза полостей сердца, D-образный левый желудочек (уплощение межжелудочковой перегородки). Однако специфичность и чувствительность эхокардиографических показателей при оценке прогноза у пациентов с ТЭЛА заметно отличаются. По данным мета-анализа, у пациентов со стабильной гемодинамикой самым надежным предиктором госпитальной смертности (чувствительность 66%, специфичность 77%) было отношение конечных диастолических объемов правого и левого желудочков >0,7, а самым специфичным (96%), но низкочувствительным (16%) – признак МакКоннелла [4].

Эхокардиографические параметры включены во многие прогностические шкалы, предназначенные для оценки риска неблагоприятных исходов у пациентов с ТЭЛА, в том числе шкалу BOVA (наличие любого признака дисфункции правого желудочка по данным эхокардиографии или компьютерной томографии) [11], шкалу PESI-Echo (балл, рассчитанный по формуле PESI + СДЛА – TAPSE) [3], российскую шкалу СИРЕНА (снижение фракции выброса левого желудочка) [6]. В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов 2019 г. эхокардиография может быть полезной у гемодинамически нестабильных пациентов при дифференциальной диагностике причины шока и позволяет выявить тампонаду сердца, острую клапанную дисфункцию, глобальную или региональную дисфункцию левого желудочка, расслоение аорты или гиповолемию [8]. Хотя компьютерная томография легочной артерии с контрастным усилением считается золотым стандартом диагностики ТЭЛА, данный метод имеет ряд ограничений, связанных в первую очередь с использованием внутривенного контрастного вещества.

Целью ретроспективного исследования была оценка прогностического значения эхокардиографических параметров у пациентов с ТЭЛА в отношении госпитальной смертности.

## Материал и методы

В одноцентровое ретроспективное исследование включали пациентов с ТЭЛА, госпитализированных в реанимационное отделение городской клинической больницы г. Москвы в 2019-2021 гг. Диагноз ТЭЛА был подтвержден с помощью компьютерной томографии легочной артерии с контрастным усилением. Критерием включения было наличие результатов эхокардиографии, выполненной в течение 48 ч после поступления в стационар. Первичной конечной точкой исследования была госпитальная смертность.

При трансторакальной эхокардиографии оценивали параметры, отражающие перегрузку правых отделов сердца: D-образный левый желудочек, гипокинезия свободной стенки правого желудочка, TAPSE, СДЛА, отношение TAPSE/СДЛА и наличие тромбоза полостей сердца. Отрезными считали значения TAPSE<16 мм и TAPSE/СДЛА<0,4, так как в предыдущих исследованиях была показана их высокая прогностическая значимость [2]. Во время процедуры использовали стандартные проекции, позволяющие обеспечить регистрацию необходимых параметров при оптимальном уровне визуализации. Исследование выполняли по стандартной методике на аппарате VIVID-E90 (General Electric, США).

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием пакетов прикладного программного обеспечения Stata/MP 14.0 для Windows 64-bit и Excel 2016 (Microsoft, США). Для проверки гипотезы о законе распределения использовали критерий Колмогорова-Смирнова. Для количественных переменных с нормальным распределением рассчитывали среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение (SD), а для количественных переменных с асимметричным распределением (Skewness>1) – медиану (Me) и интерквартильный размах (IQR). При сравнении количественных признаков в подгруппах с бинарными характеристиками использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. О различиях качественных признаков судили по критерию $\chi^2$ и точному критерию Фишера. Для оценки статистической значимости различий между корреляционными связями использовали Z-преобразование Фишера для независимых коэффициентов корреляции. Различия считали статистически значимыми при p<0,05. Для оценки связи признака с одним или несколькими количественными или качественными данными применялся логистический регрессионный анализ и ROC-анализ.

## Результаты

В ретроспективное исследование был включен 91 пациент с ТЭЛА (42,9% мужчин, средний возраст 65,8 ±12,8 лет). Во время госпитализации умерли 11 (12,1%) больных. Умершие и выжившие пациенты были в целом сопоставимы по наличию сопутствующих заболеваний и факторов риска (табл. 1). Доля мужчин в двух группах составила 36,5% и 43,8%, соответственно, а средний возраст пациентов – 65,2±7,5 и 65,9±13,4 лет. В группе умерших пациентов чаще встречались ожирение и хронические заболевания легких и было больше больных с нестабильной гемодинамикой, повышенным уровнем тропонина, а также цианозом, хрипами в легких и набуханием шейных вен (табл. 2).

Среднее СДЛА было значительно повышено в обеих группах и не различалось между ними (62,0±12,8 и 62,0±12,8 мм рт. ст., соответственно, p=0,48) (табл. 3). У умерших пациентов TAPSE была достоверно ниже, чем у выживших (14,2±2,7 и 18,6±5,0 мм, p=0,002), как и отношение TAPSE/СДЛА (0,23 ±0,06 и 0,33±0,30, p=0,02). Фракция выброса левого желудочка была сходной у выживших и умерших пациентов (50,2±9,8 и 52,0±7,0%, соответственно, p=0,25). Следующие признаки у умерших больных встречались чаще, чем у выживших: D-образный левый желудочек (72,7% и 50,0%, соответственно, p=0,03), тромбы в полостях сердца (18,2% и 2,5%, p=0,02) и TAPSE<16 мм (90,9% и 33,8%, p<0,01).

При проведении ROC-анализа значение TAPSE <16 мм имело максимальную площадь под кривой (AUC; 0,77, 95% доверительный интервал [ДИ] 0,65–0,89) для прогнозирования госпитальной смертности и характеризовалось высокими чувствительностью (91%) и специфичностью (66%). Значения AUC для СДЛА и отношения TAPSE/СДЛА были значительно ниже – 0,52 (95% ДИ 0,29–0,67) и 0,59 (95% ДИ 0,48–0,72), соответственно. Увеличение СДЛА >30 мм рт. ст. обладало высокой чувствительностью (100%) при очень низ-

papers3.qxp_Layout 1 19.09.2021 19:56 Page 54



**ТАБЛИЦА 1. Факторы риска ТЭЛА у выживших и умерших пациентов, включенных в исследование, n (%)**

| Факторы риска | Выжившие, n=80 | Умершие, n=11 | p |
|---|---|---|---|
| Гипертоническая болезнь | 67 (83,8) | 7 (63,6) | 0,109 |
| Ожирение | 28 (35,0) | 6 (54,6) | 0,024 |
| ХСН | 20 (25,0) | 5 (45,5) | 0,154 |
| Варикозная болезнь | 20 (25,0) | 3 (27,3) | 0,871 |
| Сахарный диабет | 15 (18,8) | 3 (27,3) | 0,506 |
| ТГВ в анамнезе | 16 (20,0) | 1 (9,1) | 0,376 |
| Опухоль | 12 (15,0) | 4 (36,4) | 0,081 |
| Инфаркт миокарда | 13 (16,3) | 1 (9,1) | 0,537 |
| Хронические заболевания легких | 8 (10,0) | 4 (36,4) | 0,015 |
| Иммобилизация | 8 (10,0) | 3 (27,3) | 0,099 |
| ТЭЛА в анамнезе | 9 (11,3) | 1 (9,1) | 0,830 |
| Курение | 7 (8,8) | 3 (27,3) | 0,066 |
| ХБП | 6 (7,5) | 2 (18,2) | 0,241 |
| Любые переломы в течение года | 3 (3,8) | 1 (9,1) | 0,418 |
| ХОБЛ | 1 (1,3) | 2 (18,2) | 0,003 |
| Операция в течение 4 недель | 4 (5,0) | 2 (18,2) | 0,099 |

Примечание: ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ТГВ – тромбоз глубоких вен нижних конечностей, ХБП – хроническая болезнь почек, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

**ТАБЛИЦА 2. Клинические симптомы у выживших и умерших пациентов, включенных в исследование, n (%)**

| Симптомы | Выжившие, n=80 | Умершие, n=11 | p |
|---|---|---|---|
| Одышка | 75 (93,8) | 10 (90,9) | 0,722 |
| Слабость | 43 (53,8) | 5 (45,5) | 0,605 |
| Отек ног | 40 (50,0) | 5 (45,5) | 0,777 |
| Боль в ноге | 27 (33,8) | 0 | 0,022 |
| ЧСС>110 в минуту | 23 (28,8) | 4 (36,4) | 0,623 |
| САД<120 мм рт. ст. | 20 (25,0) | 6 (54,6) | 0,045 |
| САД<100 мм рт. ст. | 9 (11,3) | 6 (54,6) | 0,0001 |
| Акроцианоз | 19 (23,8) | 5 (45,5) | 0,126 |
| $SpO_2$<90% | 20 (25,0) | 6 (54,6) | 0,124 |
| Боль в груди | 18 (22,5) | 1 (9,1) | 0,305 |
| Обморок | 13 (16,3) | 1 (9,1) | 0,537 |
| Нарушение сознания | 7 (8,8) | 3 (27,3) | 0,066 |
| Массивный цианоз | 6 (7,5) | 4 (36,4) | 0,004 |
| Головокружение | 9 (11,3) | 0 | 0,241 |
| Хрипы в легких | 6 (7,5) | 3 (27,3) | 0,039 |
| ЧДД >30 в минуту | 2 (2,5) | 1 (9,1) | 0,261 |
| Кровохарканье | 2 (2,5) | 1 (9,1) | 0,251 |
| Набухание шейных вен | 1 (1,3) | 2 (18,2) | 0,003 |
| Повышение уровня тропонина | 46 (57,5) | 11 (100) | 0,040 |

Примечание: ЧСС – частота сердечных сокращений, ЧДД – частота дыхательных движений, САД – систолическое артериальное давление, $SpO_2$ – сатурация крови кислородом

кой специфичности (4%). TAPSE/СДЛА<0,4 также характеризовалось высокой чувствительностью (91%), но специфичность этого показателя (31%) была ниже таковой TAPSE<16 мм. Значение AUC для D-образного левого желудочка составило 0,70 (95% ДИ 0,57–0,82), а для тромбоза полостей сердца – 0,54 (95% ДИ 0,43–0,65).

При однофакторном анализе только TAPSE позволяло предсказать госпитальную смертность, в частности при снижении этого показателя <16 мм отношение рисков (ОР) смерти составило 14,8 (95% ДИ 1,8-120,7; p<0,001). Корреляции между СДЛА и отношением TAPSE/СДЛА и летальностью выявлено не было (табл. 4, 5).

Также была проанализирована кривая выживаемости для госпитальной смертности. Были выявлены статистически значимые различия между группами пациентов со значением TAPSE менее и более 16 мм (logrank p<0,001), а также с D-образным желудочком и без него (logrank p=0,02) (рис. 1).

## Обсуждение

Эхокардиография является наиболее информативным и доступным методом для выявления дисфункции правых отделов сердца [10]. Уплощение межжелудочковой перегородки (D-образный левый желудочек) коррелирует со значительной перегрузкой правого желудочка. В нашем исследовании частота этого признака у умерших пациентов с ТЭЛА была достоверно выше, чем у выживших (72,7% и 50,0%, соответственно; p=0,03).

Существуют определенные сложности в оценке объема и фракции выброса правого желудочка, связанные с его сложной геометрией и анатомическим строением, делающими невозможным точный расчет этих параметров [2]. В связи с этим были разработаны другие параметры, позволяющие оценить функцию правого желудочка, такие как СДЛА и TAPSE. Во многих исследованиях было показано, что повышение СДЛА у пациентов с острой ТЭЛА ассоциируется с развитием стойкой легочной гипертензии, а также внутрибольничной и 30-дневной смертностью [7]. Однако в нашем исследовании среднее СДЛА было повышено как у умерших, так и выживших пациентов и достоверно не отличалось между двумя группами.

В многочисленных исследованиях изучали диагно-

**ТАБЛИЦА 3. Эхокардиографические показатели у выживших и умерших пациентов, включенных в исследование**

| Показатели | Выжившие, n=80 | Умершие, n=11 | p |
|---|---|---|---|
| D-образный ЛЖ, n (%) | 40 (50,0) | 8 (72,7) | 0,030 |
| СДЛА>30 мм рт. ст., n (%) | 73 (91,3) | 9 (81,8) | 0,544 |
| Гипокинезия стенки ПЖ, n (%) | 12 (15,0) | 3 (27,3) | 0,694 |
| TAPSE<16 мм, n (%) | 27 (33,8) | 10 (90,9) | <0,01 |
| TAPSE/СДЛА<0,4, n (%) | 55 (68,8) | 10 (90,9) | 0,127 |
| Тромбы в полостях сердца, n (%) | 2 (2,5) | 2 (18,2) | 0,018 |
| Фракция выброса ЛЖ, % | 52,0±7,0 | 50,2±9,8 | 0,247 |
| СДЛА, мм рт. ст. | 62,3±16,0 | 62,0±12,8 | 0,480 |
| TAPSE, мм | 18,6±5,0 | 14,2±2,7 | 0,002 |
| TAPSE/СДЛА | 0,33±0,33 | 0,23±0,07 | 0,018 |

Примечание: ПЖ – правый желудочек, ЛЖ – левый желудочек, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, TAPSE – экскурсия кольца трикуспидального клапана

**ТАБЛИЦА 4. Чувствительность и специфичность различных эхокардиографических параметров в предсказании госпитальной смертности**

| Показатели | AUC | Чувствительность, % | Специфичность, % |
|---|---|---|---|
| СДЛА>30 мм рт.ст. | 0,52 | 100 | 4,0 |
| TAPSE<16 мм | 0,77 | 90,9 | 66,3 |
| TAPSE/СДЛА<0,4 | 0,59 | 90,9 | 31,3 |
| D-образный ЛЖ | 0,70 | 88,9 | 49,4 |
| Тромбы в сердце | 0,54 | 18,2 | 97,5 |
| Гипокинезия ПЖ | 0,53 | 28,5 | 74,7 |

papers3.qxp_Layout 1 19.09.2021 19:59 Page 55



**ТАБЛИЦА 5. Связь эхокардиографических параметров с госпитальной смертностью**

| Показатели | ОР | 95% ДИ | p |
|---|---|---|---|
| TAPSE, мм | 0,85 | 0,70-0,98 | 0,020 |
| СДЛА, мм рт. ст. | 1,00 | 0,96-1,00 | 0,730 |
| TAPSE/СДЛА | 0,03 | 0,52-1,80 | 0,045 |
| TAPSE<16 мм | 14,80 | 1,80-120,70 | 0,001 |
| TAPSE/СДЛА<0,4 | 4,50 | 0,55-36,50 | 0,090 |

стическое значение TAPSE у пациентов с подозрением на ТЭЛА. J. Daley и соавт. при обследовании 150 пациентов, у 32 из которых был установлен диагноз ТЭЛА, рассчитали оптимальное пороговое значение TAPSE, которое составило 20 мм. Чувствительность этого показателя в диагностике ТЭЛА равнялась 72% (95% ДИ 53-86), специфичность – 66% (95% ДИ 57-75), AUC – 0,73 (95% ДИ 0,65-0,83) [5]. В другом недавно проведенном исследовании средние значения TAPSE достоверно отличались между группами пациентов с подтвержденной ТЭЛА (15,2 мм) и без нее (22,7 мм; p<0,0001). Пороговое значение этого показателя, равное 15,2 мм, обладало чувствительностью 53,3% (95% ДИ 26,7–80,0) и специфичностью 100% (95% ДИ 100–100) в диагностике клинически значимой ТЭЛА [8]. P. Pruszczyk показали, что TAPSE ≤15 мм позволяет выделить пациентов с повышенным риском 30-дневной смертности, связанной с ТЭЛА, тогда как TAPSE>20 мм может использоваться для идентификации пациентов группы очень низкого риска [12]. Кроме того, снижение TAPSE у пациентов с ТЭЛА позволяло предсказать увеличение смертности и срока пребывания в отделении интенсивной терапии [5]. В нашем исследовании значение TAPSE<16 мм было независимым предиктором риска госпитальной смертности, а среднее значение этого показателя в группе умерших пациентов было достоверно ниже, чем среди выживших (14,2 и 18,6 мм, соответственно; p=0,002).

В проспективном исследовании, проводимом на базе американского реестра PERT, был выделен новый эхокардиографический параметр, достоверно ассоциированный с ранними неблагоприятными исходами, и представляющий собой отношение TAPSE и СДЛА [9]. Использование предложенного параметра основано на интеграции оценки сократительной функции правого желудочка и посленагрузки на него. Нормальные значения TAPSE/СДЛА находятся в диапазоне 0,8–1,8 и могут зависеть от возраста, но не от пола. Высокое отношение TAPSE/СДЛА означает, что функция правого желудочка сохранна при существующей посленагрузке. Отношение уменьшается по мере увеличения СДЛА и/или снижения функции правого желудочка, оцененной с помощью TAPSE. Предполагается, что в большинстве случаев изменения TAPSE/СДЛА обусловлены

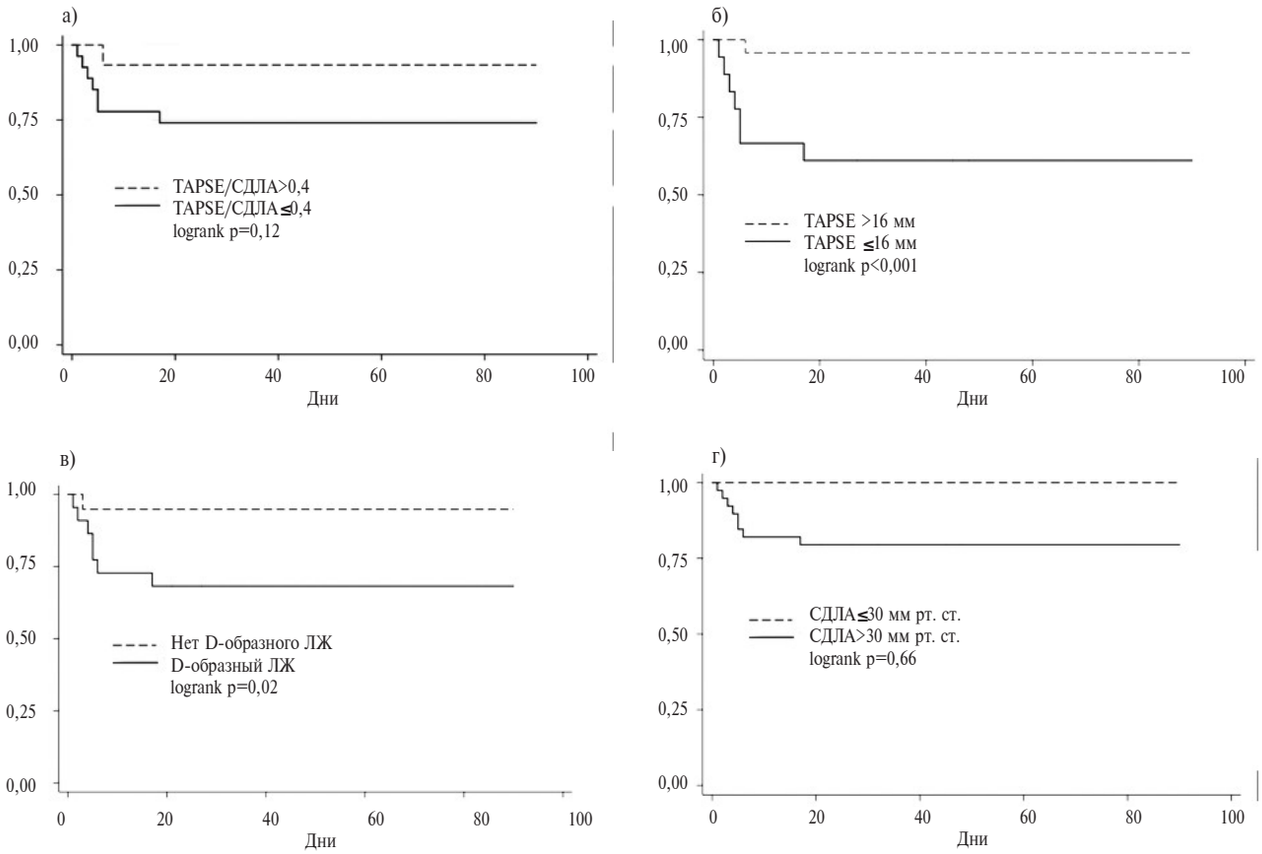


**Рис. 4. Кривые выживаемости Каплана-Майера в группах пациентов с различными эхокардиографическими признаками**

papers3.qxp_Layout 1 22.09.2021 23:46 Page 56



увеличением СДЛА, так как посленагрузка у пациентов с недавним эпизодом острой ТЭЛА является более динамичным фактором по сравнению с сократимостью правого желудочка. Мы не подтвердили высокое предсказательное значение TAPSE/СДЛА в отношении госпитальной смертности, хотя у умерших пациентов оно было достоверно ниже, чем у выживших (0,23 и 0,33, соответственно, p=0,02). При этом доля пациентов с TAPSE/СДЛА<0,4 достоверно не отличалась между двумя группами (91% и 69%, p=0,13) за счет вариабельных значений СДЛА.

## Заключение

В ходе нашего исследования была обнаружена взаимосвязь нескольких эхокардиографических параметров, в том числе отношения TAPSE/СДЛА<0,4, TAPSE<16 мм и наличия D-образного ЛЖ, с госпитальной смертностью пациентов с ТЭЛА, а также выявлен сильный предиктор госпитальной смертности – TAPSE<16 мм.

**Конфликт интересов:** нет.


1. Буховец И.Л., Васильцева О.Я., Ворожцова И.Н., Лавров А.Г., Усов В.Ю. Возможности эхокардиографии в дифференциальной диагностике немассивной ТЭЛА. Журнал сердечная недостаточность 2016;17(4):266-72.
2. Aloia E, Cameli M, D'Ascenzi F, Sciaccaluga C, Mondillo S. TAPSE: An old but useful tool in different diseases. Int J Cardiol 2016;225:177-83.
3. Burgos LM, Scatularo CE, Cigalini IM, et al. The addition of echocardiographic parameters to PESI risk score improves mortality prediction in patients with acute pulmonary embolism: PESI-Echo score. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 2021;10(3):250-257.
4. Cho JH, Kutti Sridharan G, Kim SH, et al. Right ventricular dysfunction as an echocardiographic prognostic factor in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a meta-analysis. BMC Cardiovasc Disord 2014;14:64.
5. Daley J, Grotberg J, Pare J, et al. Emergency physician performed tricuspid annular plane systolic excursion in the evaluation of suspected pulmonary embolism. Am J Emerg Med 2017;35(1):106-111.
6. Эрлих А.Д., Барбараш О.Л., Бернс С.А. и др. Шкала SIRENA для оценки риска госпитальной смерти у пациентов с острой лёгочной эмболией. Российский кардиологический журнал 2020;25(4S):4231 [Erlikh AD, Barbarash OL, Berns SA, et al. SIRENA score for in-hospital mortality risk assessment in patients with acute pulmonary embolism. Russian Journal of Cardiology 2020;25(4S):4231 (In Russ.)].
7. Korkmaz A, Ozlu T, Ozsu S, et al. Long-term outcomes in acute pulmonary thromboembolism: the incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension and associated risk factors. Clin Appl Thromb Hemost 2012;18(3):281-8.
8. Lahham S, Fox JC, Thompson M, et al. Tricuspid annular plane of systolic excursion to prognosticate acute pulmonary symptomatic embolism (TAPSEPAPSE study). J Ultrasound Med 2019;38(3):695-702.
9. Lyhne MD, Kabrhel C, Giordano N, et al. The echocardiographic ratio tricuspid annular plane systolic excursion/pulmonary arterial systolic pressure predicts short-term adverse outcomes in acute pulmonary embolism. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2021;22(3):285-294
10. Matthews JC, McLaughlin V. Acute right ventricular failure in the setting of acute pulmonary embolism or chronic pulmonary hypertension: a detailed review of the pathophysiology, diagnosis, and management. Curr Cardiol Rev 2008;4(1):49-59.
11. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J 2020;41(4):543-603.
12. Pruszczyk P, Goliszek S, Lichodziejewska B, et al. Prognostic value of echocardiography in normotensive patients with acute pulmonary embolism. JACC Cardiovasc Imaging 2014;7(6):553-60.


## Prognostic value of echocardiographic parameters in patients with pulmonary embolism


**J.E. Netylko[1], M.A. Teterina[2], A.S. Pisaryuk[2], L.A. Goreva[2], O.I. Lukina[2], A.F. Safarova[2], I. Meraĭ[2], Zh.D. Kobalava[2]**

[1]Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia,[2]Peoples Friendship University of Russia (PFUR), Vinogradov City Clinical Hospital, Moscow, Russia



**Aim.** To assess the value of echocardiographic parameters in predicting hospital death in patients with pulmonary embolism (PE).

**Material and methods.** Ninenty one patients with PE were enrolled in a retrospective study. At admission to the hospital, we performed transthoracic echocardiography to measure pulmonary artery systolic pressure (PASP), tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) and TAPSE/PASP ratio, and to evaluate the presence of hypokinesis of the right ventricular (RV) wall and thrombosis in the right heart cavities.

**Results.** Eleven (12.1%) patients died during hospital stay. Deceased patients more often than survivors presented with D-like left ventricle (72.7% vs. 50.0%, p = 0.03), thrombus in the right heart cavities (18.2% vs. 2,5%, p = 0.02), and TAPSE<16 mm (90.9% vs. 33.8%, p <0.01). PASP was significantly increased in both groups and did not differ significantly between deceased and surviving patients (62.3 and 62.0 mm Hg respectively, p = 0.48), whereas TAPSE and TAPSE/PASP ratio were signficantly lower in deceased patients (14.2 vs. 18.6 mm, p = 0.002, and 0.23 vs. 0.33, p = 0.02, respectively). TAPSE<16 mm was associated with an increased risk of hospital death (odds ratio 14.8, 95% CI 1.8-120.7; p < 0.001). TAPSE/PASP ratio of less than 0.4 did not predict hospital death (odds ratio 4.5, 95% CI 0.55-36.5, p = 0.09). In the ROC analysis, the area under the curve was maximum for TAPSE<16 mm (AUC = 0.77).

**Conclusion.** In patients with PE, TAPSE less than 16 mm was an independent predictor of hospital mortality.



**Key words.** *Pulmonary embolism, echocardiography, prognosis, dysfunction of the right ventricle, TAPSE, PASP.*

**Conflict of interest:** none declared.



**Correspondence to:** M. Teterina. Vavilova 61, Moscow 117292, Russia. tetmarina@mail.ru.



**To cite:** Netylko J, Teterina M, Pisaruk A, et al. Prognostic value of echocardiographic parameters in patients with pulmonary embolism. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(3):52-56 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2021-3-52-56.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

# Прямые оральные антикоагулянты в профилактике повторного инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий

С.В. Моисеев

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

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

**Для цитирования:** Моисеев С.В. Прямые оральные антикоагулянты в профилактике повторного инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий. Клин фармакол тер 2021;30(3):57-66 [Moiseev S. Direct oral anticoagulants for prevention of recurrent stroke in patients with atrial fibrillation. Klini cheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(3):57-66 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2021-3-57-66.

Инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА) в анамнезе у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) более чем в два раза увеличивают риск повторного острого нарушения мозгового кровообращения. Если таким больным не проводится антикоагулянтная терапия, то частота повторного инсульта составляет 6-9% в год и в несколько раз превышает таковую у пациентов с другими факторами риска тромбоэмболических осложнений. Результаты мета-анализа рандомизированных контролируемых исследований показали, что прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) у пациентов с ФП, перенесших инсульт/ТИА, по эффективности и безопасности статистически значимо превосходят варфарин и, соответственно, рассматриваются как препараты выбора. Оптимальные сроки назначения антикоагулянтной терапии после перенесенного ишемического инсульта изучаются в рандомизированных контролируемых исследованиях, однако эксперты различных профессиональных обществ считают, что лечение антикоагулянтами в большинстве случаев может быть возобновлено в течение 4-14 дней после нарушения мозгового кровообращения (в зависимости от тяжести инсульта и размера очага). До возобновления антикоагуляции в острую фазу инсульта у пациентов с ФП может быть использована ацетилсалициловая кислота, однако назначать ее на длительный срок в сочетании с антикоагулянтами не следует.

**Ключевые слова.** *Фибрилляция предсердий, прямые оральные антикоагулянты, ишемический инсульт, вторичная профилактика.*

Инсульт остается ведущей медико-социальной проблемой за счет высокой доли в структуре причин заболеваемости, инвалидизации и смертности населения [1]. По данным исследования Global Burden of Disease, в 2016 г. в мире было зарегистрировано около 14 млн новых случаев инсульта, а более 5 млн человек умерли от этого заболевания [2]. В течение жизни инсульт развивается у каждого четвертого жителя Земли в возрасте старше 25 лет. В России доля инсульта в структуре общей смертности превышает 20%, причем в острый период умирают более трети больных, а в течение года – около половины [1]. Кроме того, инсульт занимает первое место среди причин первичной инвалидности. В нашей стране проживает более 1 млн человек, перенесших инсульт. Около трети из них составляют люди трудоспособного возраста, однако к труду возвращается только каждый четвертый больной.

Одной из причин развития ишемического инсульта, доля которого в структуре острых нарушений мозгового кровообращения составляет около 70%, является фибрилляция предсердий (ФП). Распространенность этой аритмии постоянно увеличивается в результате постарения населения, в том числе под действием различных сопутствующих заболеваний и факторов риска, таких как артериальная гипертония, сахарный диабет, коронарная болезнь сердца, хроническая болезнь почек, ожирение и др. В 2017 г. в мире было зарегистрировано более 37 млн пациентов с ФП и около 3 млн новых случаев этой аритмии [3]. ФП встречается по крайней мере у каждого десятого человека старческого возраста [4]. По данным российского исследования, частота ФП среди 1732 москвичей в возрасте в среднем 68,5 лет составила 5,8% у мужчин и 7,4% у женщин, а в возрасте ≥75 лет – 10,0% и 12,8%, соответственно [5]. Следует отметить, что в России в настоящее время проживает более 22 млн

review3.qxp_Layout 1 22.09.2021 11:38 Page 58



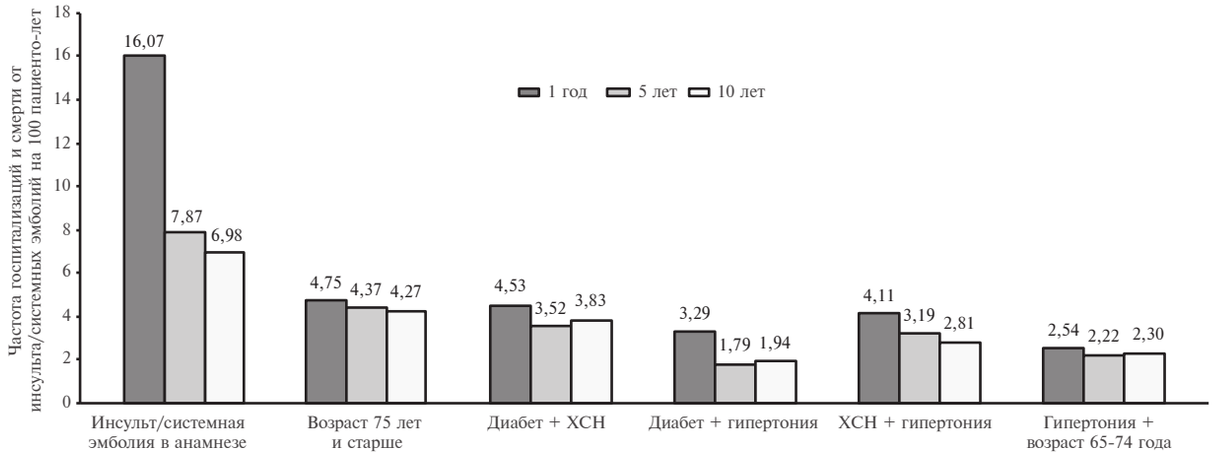


**Рис. 1. Частота госпитализаций и смерти от инсульта и системных эмболий у пациентов с индексом $CHA_2DS_2$-VASc 2 балла в зависимости от типа факторов риска тромбоэмболических осложнений [9].** ХСН - хроническая сердечная недостаточность

людей в возрасте 65 лет и старше, что составляет около 15% от всего населения. При этом за последние 10 лет количество людей в возрасте ≥80 лет увеличилось на 40% и достигло 5,7 млн (3,9% от общей популяции) [6].

Основой профилактики ишемического инсульта у пациентов с ФП являются антикоагулянты. Сегодня с этой целью чаще назначают прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), которые по эффективности, безопасности и удобству применения имеют преимущества перед варфарином и другими антагонистами витамина К [7]. В данной статье рассматриваются практические аспекты антикоагулянтной терапии с целью вторичной профилактики инсульта у пациентов с ФП, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения.

## Риск повторного инсульта у пациентов с ФП

По данным мета-анализа 7 исследований, инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА) в анамнезе у пациентов с неклапанной ФП, в 2,5 раза увеличивают риск повторного инсульта, причем в большей степени, чем другие факторы риска [8]. Ежегодная частота инсульта у пациентов, не получавших антикоагулянтную терапию, при наличии инсульта/ТИА в анамнезе составила 6-9% и по крайней мере в 3 раза превышала таковую у пациентов в возрасте старше 75 лет (1,5-3,0%) и больных артериальной гипертонией (1,5-3,0%) или сахарным диабетом (2,0-3,5%). Сходные данные приводят и другие авторы. В датском когортном исследовании был сопоставлен вклад различных факторов риска, которые учитываются по шкале $CHA_2DS_2$-VASc, в развитие ишемического инсульта/системных эмболий более чем у 73000 пациентов с неклапанной ФП, не получавших антикоагулянты [9]. По указанной шкале инсульту/ТИА в анамнезе и возрасту ≥75 лет соответствуют по 2 балла, а остальным факторам риска, таким как артериальная гипертония, сахарный диабет, сердечная недостаточность и др., – по 1 баллу. В выборке пациентов со значением индекса $CHA_2DS_2$-VASc, равным 2, частота госпитализаций и смерти от ишемического инсульта или системных эмболий у больных, перенесших инсульт/ТИА, в несколько раз превышала таковую у людей старческого возраста и пациентов с сочетанием двух других факторов риска эмболических осложнений (рис. 1). Наиболее значительная разница между группами была отмечена в течение первого года наблюдения, однако она сохранялась и через 5 и 10 лет. Таким образом, в этом исследовании наличие ишемического инсульта или системных эмболий в анамнезе позволяло предсказать значительно более высокий риск повторных неблагоприятных исходов, чем возраст ≥75 лет или сочетание двух других факторов риска, в том числе артериальной гипертонии, сахарного диабета, сердечной недостаточности, возраста 65-74 года.

В наблюдательном исследовании в течение 5 лет после инсульта умерли 60,8% больных с ФП, а перенесли повторный инсульт – 21,5% [10]. Более того, к концу 5-летнего наблюдения после индексного инсульта только 14% больных с ФП были живы и не требовали постороннего ухода. По данным другого популяционного исследования, смертность в течение 1 года после перенесенного инсульта у пациентов с ФП достигла 50% [11]. Еще во Фрамингемском исследовании было установлено, что инсульт у пациентов с ФП протекает тяжелее, чаще рецидивирует и сопровождается более высокой смертностью, чем у больных без ФП [12]. Так, 30-дневная смертность после перенесенного инсульта у пациентов с ФП была более чем в 1,5 раза выше, чем у больных с инсультом другой этиологии (25% и 14%, соответственно). В Copenhagen Stroke Study ФП была выявлена у 18% из 1197 пациентов с острым инсультом [13]. Наличие этой аритмии у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения ассоциировалось с более высокой смертностью и большей длительностью госпитализации. Кроме того, пациентов, перенесших инсульт на фоне ФП, значительно реже удавалось выписать домой.

review3.qxp_Layout 1 23.09.2021 00:00 Page 59



Неадекватная антикоагулянтная терапия вносит важный вклад в развитие ишемического инсульта, в том числе повторного, у пациентов с неклапанной ФП. D. Gladstone и соавт. проанализировали актуальность этой проблемы на основании канадского проспективного регистра больных острым ишемическим инсультом [14]. Среди почти 600 пациентов с первым ишемическим инсультом, развившимся на фоне ФП, только 10% получали варфарин в терапевтической дозе (международное нормализованное отношение [МНО] ≥2,0). При этом 30% пациентов принимали только антитромбоцитарные препараты, которые мало эффективны в профилактике инсульта при ФП, а 29% – вообще не получали какие-либо антитромботические средства. Похожие данные были получены и у 323 больных с ФП и ишемическим инсультом/ТИА в анамнезе. В этой выборке только 18% больных перед госпитализацией по поводу повторного инсульта получали варфарин в терапевтической дозе, в то время как у 39% пациентов доза антикоагулянта не обеспечивала терапевтическое МНО, а 15% больных не получали антитромботические препараты.

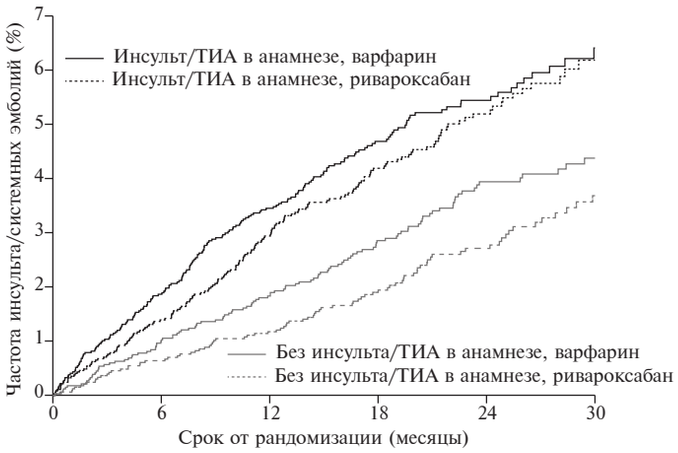


**Рис. 2. Частота (%) первичного и повторного инсульта/ТИА при лечении ривароксабаном или варфарином в ROCKET AF [17]** ТИА - транзиторная ишемическая атака

В последние годы частота применения оральных антикоагулянтов, в том числе ПОАК, у больных с ФП увеличилась. Тем не менее, результаты зарубежных и российских проспективных когортных исследований (регистров) свидетельствуют о том, что в обычной клинической практике врачи далеко не всегда проводят адекватную антикоагулянтную терапию пациентам с ФП, в частности не назначают антикоагулянты больным с высоким риском инсульта, но применяют их у пациентов с низким риском эмболических осложнений, а также используют эти препараты в пониженных дозах или заменяют их антиагрегантами [15].

## Профиль эффективности и безопасности ПОАК во вторичной профилактике инсульта у пациентов с ФП

При ведении пожилого пациента с ФП, особенно перенесшего инсульт, врач сталкивается с многочисленными проблемами, включая высокий риск не только повторного острого нарушения мозгового кровообращения, но и коронарных осложнений и кровотечений, наличие хронической болезни почек и возможность ее прогрессирования, когнитивные расстройства, снижающие приверженность к терапии. Все перечисленные факторы следует учитывать при выборе стратегии лечения, чтобы обеспечить ее максимальные эффективность и безопасность.

В соответствии с действующими рекомендациями антикоагулянтная терапия, предпочтительно ПОАК, показана пациентам с ФП, у которых значение индекса по шкале $CHA_2DS_2$-VASc составляет по крайней мере 1 у мужчин и 2 у женщин [7]. Соответственно, антикоагулянты следует назначать всем пациентам с ишемическим инсультом/ТИА в анамнезе, даже при отсутствии других факторов риска инсульта. Подходить к терапии следует комплексно с учетом риска не только инсульта, но и кровотечений, а также сопутствующих заболеваний (коронарных осложнений, ХБП) и возможности низкой приверженности, принимая во внимание предпочтения пациента. Эффективность и безопасность ПОАК по сравнению с варфарином у пациентов с ФП были установлены в рандомизированных контролируемых исследованиях RE-LY (дабигатран), ROCKET AF (ривароксабан) и ARISTOTLE (апиксабан). Протоколы исследований 3 фазы предусматривали субанализ эффективности ПОАК в выборке больных, перенесших инсульт/ТИА. Самой высокой доля таких пациентов была в исследовании ROCKET AF – 52% против 19% в исследовании ARISTOTLE и 20% в исследовании RE-LY.

В исследовании ROCKET AF лечение ривароксабаном привело к снижению риска развития инсульта и системных эмболий на 21% и сопровождалось статистически значимо меньшим риском внутричерепного, смертельного и кровотечения из жизненно-важных органов по сравнению с варфарином [16]. Эти результаты были получены в популяции пациентов с более высоким риском инсульта и кровотечений по сравнению с таковым в исследованиях других ПОАК (средний балл по шкале $CHADS_2$ составил 3,5 в ROCKET AF и всего 2,1 в RE-LY и ARISTOTLE, а средний балл по шкале HAS-BLED – 3,0 в ROCKET AF и 2,0 в ARISTOTLE; последний не указан в исследовании RE-LY). При этом доля пациентов с высоким риском кровотечений (сумма баллов по шкале HAS-BLED 3 и более) составила 62% в исследовании ROCKET AF, 23% в ARISTOTLE и 10% в RE-LY.

G. Hankey и соавт. на основании данных исследования ROCKET AF сопоставили результаты применения ривароксабана и варфарина у 7468 пациентов, перенесших инсульт или ТИА, и 6796 больных без инсульта/ТИА в анамнезе [17]. Как и ожидалось, в первой выборке частота неблагоприятных исходов была

review3.qxp_Layout 1 22.09.2021 11:38 Page 60



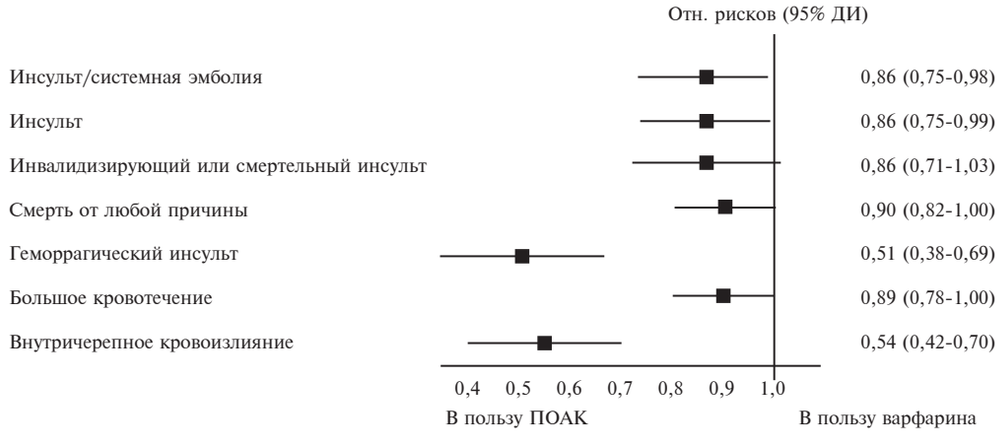


**Рис. 3. Отношение рисков неблагоприятных исходов при лечении ПОАК по сравнению с варфарином в рандомизированных контролируемых исследованиях (данные мета-анализа ROCKET AF, RE-LY, ARISTOTLE и ENGAGE AF)**

примерно в два раза выше, чем во второй. При этом в обеих выборках показан благоприятный профиль эффективности ривароксабана в профилактике инсульта/системных эмболий (рис. 2). Частота больших и клинически значимых небольших кровотечений у пациентов с ишемическим инсультом/ТИА в анамнезе также была сходной при лечении ривароксабаном и варфарином. При этом она оказалась несколько ниже, чем у пациентов без инсульта/ТИА в анамнезе. Среди больных с ишемическим инсультом/ТИА в анамнезе частота внутричерепных и смертельных кровотечений при лечении ривароксабаном также была ниже, чем при применении варфарина, хотя разница между группами не достигла статистической значимости.

G. Ntaios и соавт. провели мета-анализ 4 рандомизированных контролируемых исследований, в которых сравнивали эффективность и безопасность ПОАК и варфарина у пациентов с ФП [18]. В эти исследования были включены 20500 пациентов, перенесших ишемической инсульт или ТИА в анамнезе. В данной выборке лечение ПОАК в течение от 1,8 до 2,8 лет по сравнению с варфарином сопровождалось статистически значимым снижением риска инсульта/системной эмболии (на 13,7%), геморрагического инсульта (на 50,0%), любого инсульта (на 13,1%) и внутричерепного кровоизлияния (на 46,1%) (рис. 3). Кроме того, при применении ПОАК была отмечена тенденция к снижению частоты больших кровотечений (на 10,6%). На основании результатов этого мета-анализа эксперты Европейского общества кардиологов рекомендовали отдавать предпочтение ПОАК при проведении вторичной профилактики инсульта у пациентов с ФП [7].

Профиль эффективности и безопасности ПОАК во вторичной профилактике инсульта дополняется и результатами ретроспективных исследований и исследований, проводившихся в обычной клинической практике. В проспективное наблюдательное исследование NEURO-XAR, проводившееся в российских центрах, были включены 214 пациентов в возрасте от 46 до 87 лет с ФП, которым в связи с перенесенным ишемическим инсультом или ТИА был назначен ривароксабан [19]. Через 6 мес наблюдения 94% пациентов продолжали терапию ПОАК. В течение указанного срока были зарегистрированы всего два случая кровотечения (один – на фоне одновременного приема ацетилсалициловой кислоты), а частота повторных церебральных ишемических осложнений составила 0,9%.

C. Coleman и соавт. на основании медицинской базы данных сопоставили риск развития ишемического инсульта или внутричерепного кровоизлияния у пациентов с ФП, перенесших ишемический инсульт или ТИА, при лечении апиксабаном или варфарином (n=2514), дабигатраном или варфарином (n=1962) и ривароксабаном или варфарином (n=5208) [20]. Пациенты групп сравнения в трех когортах были сопоставимы по демографическим и клиническим показателям. По данным регрессионного анализа Кокса, апиксабан и дабигатрин не уступали варфарину по эффективности в профилактике повторного ишемического инсульта или внутричерепного кровоизлиния (отношения рисков 0,70; 95% ДИ 0,33-1,48, и 0,53; 95% ДИ 0,26-1,07, соответственно), в то время как при лечении ривароксабаном риск первичной конечной точки статистически значимо снизился (отношение рисков 0,45; 95% ДИ 0,29-0,72). Частота больших кровотечений статистически значимо не отличалась при лечении ПОАК и варфарином. В другом когортном исследовании лечение ривароксабаном у пациентов с впервые выявленной ФП привело к снижению риска развития любого инсульта на 19% по сравнению с варфарином [21]. При этом риск развития тяжелого инсульта снизился на 48%, а риск смерти непосредственно после инсульта и в течение 30 дней – на 24% и 59%, соответственно.

Ведущими причинами смерти пациентов с ФП, получавших антикоагулянтную терапию, являются не инсульт, а другие сердечно-сосудистые осложнения, в

review3.qxp_Layout 1 22.09.2021 11:38 Page 61



том числе инфаркт миокарда [22]. Более того, ФП является независимым фактором риска развития инфаркта миокарда [23], профилактика которого и других сердечно-сосудистых исходов является одним из ключевых компонентов современной стратегии ведения пациентов с ФП [7]. Результаты наблюдательных исследований свидетельствуют о том, что ПОАК могут иметь преимущество перед антагонистами витамина К по эффективности в профилактике сердечно-сосудистых осложнений. Например, в проспективном исследовании ATHERO-AF у 2366 пациентов с неклапанной ФП лечение ПОАК по сравнению с непрямыми антикоагулянтами в течение в среднем 3 лет привело к снижению риска сердечно-сосудистых исходов, в том числе инфаркта миокарда, вмешательств на коронарных артериях и смерти от сердечно-сосудистых причин, на 36% и инфаркта миокарда на 50% [24]. В крупном ретроспективном исследовании при лечении ривароксабаном выявлено снижение суммарного риска сердечно-сосудистых исходов, включая ишемический инсульт, инфаркт миокарда и необходимость в реваскуляризации периферической артерии/ампутации конечности, по сравнению с варфарином при сопоставимой частоте больших кровотечений [25]. По данным мета-анализов рандомизированных исследований, ривароксабан, в отличие от дабигатрана и апиксабана, статистически значимо снижал риск развития инфаркта миокарда [26-28].

ФП часто встречается у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) [29] и почти в 2 раза увеличивает риск ухудшения почечной функции [30]. В свою очередь, ХБП у пациентов с ФП сопровождается увеличением риска инсульта, в том числе повторного [31]. Лечение антикоагулянтами может спровоцировать ухудшение функции почек за счет острого их повреждения, связанного с чрезмерной антикоагуляцией и кровоизлияниями в клубочки почек. При применении ПОАК это осложнение встречается реже, чем при применении варфарина, что объясняют их более предсказуемым антикоагулянтным действием, а также отсутствием эффекта кальцификации в силу механизма действия [32]. Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что терапия ПОАК может улучшить почечные исходы у пациентов с ФП. В ретроспективном исследовании у 72000 пациентов с ФП, начавших лечение ривароксабаном или варфарином в течение предыдущих 12 мес, прием ривароксабана сопровождался снижением риска развития острого почечного повреждения (ОПП) на 19% и ХБП 5 стадии на 18% по сравнению с варфарином [33]. В другом ретроспективном исследовании более чем у 21000 пациентов с сахарным диабетом и неклапанной ФП риск развития ОПП при лечении ривароксабаном снизился на 17% по сравнению с таковым в группе варфарина, а риск развития ХБП 5 стадии – на 18% [34]. Улучшение почечных исходов (снижения скорости клубочковой фильтрации [СКФ] по крайней мере на 30% или удвоения сывороточного креатинина) было отмечено также при применении ривароксабана, но не апиксабана, в ретроспективном исследовании у 9769 пациентов с неклапанной ФП, получавших различные ПОАК или варфарин в течение 2 лет [35]. В российском многоцентром проспективном рандомизированном исследовании, представленном на Европейском конгрессе кардиологов в 2020 г., у 109 пациентов с неклапанной ФП и ХБП 4 стадии или устойчивым снижением СКФ лечение ривароксабаном по сравнению с варфарином привело к значимому улучшению динамики уровня креатинина и СКФ (по CKD-EPI и Кокрофту–Голту) по сравнению с варфарином [36]. Возможность снижения риска почечных исходов при применении ривароксабана и дабигатрана по сравнению с варфарином отмечена в американских рекомендациях по ведению пациентов с ФП, опубликованных в 2019 г. [37].

Основным нежелательным эффектом любых антитромботических препаратов являются кровотечения. У пациентов, перенесших ишемический инсульт/ТИА, риск геморрагических осложнений увеличивается, в частности инсульту в анамнезе соответствует 1 балл по шкале HAS-BLED, которую используют для оценки вероятности кровотечений при лечении антикоагулянтами у больных с ФП. Тем не менее, высокое значение индекса по этой шкале при отсутствии абсолютных противопоказаний не может служить основанием для отказа от антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП, у которых имеется высокий риск развития ишемического инсульта, в том числе перенесших инсульт/ТИА в анамнезе [7]. Более того, пациенты с высоким риском кровотечений получают большую чистую клиническую пользу от применения антикоагулянта, чем с низким [38]. Важное значение для профилактики кровотечений имеет контроль модифицируемых фак торов риска, таких как артериальная гипертония, злоупотребление алкоголем, прием нестероидных противовоспалительных препаратов. Следует также избегать необоснованного присоединение ацетилсалициловой кислоты к антикоагулянтам, так как комбинированная терапия антитромботическими препаратами у пациентов с ФП сопровождалась увеличением риска кровотечений, но не влияла на частоту тромботических осложнений [39].

Как указано выше, ПОАК в рандомизированных контролируемых исследованиях имели преимущества по безопасности перед варфарином у пациентов с инсультом/ТИА в анамнезе за счет двухкратного снижения риска развития геморрагического инсульта и внутричерепного кровоизлияния [18]. Снижение частоты наиболее опасных кровотечений при лечении ПОАК было отмечено и при наличии других факторов риска геморрагических осложнений. Например, в исследовании ROCKET AF при лечении ривароксабаном частота смертельных кровотечений у пациентов с ФП и умеренным нарушением функции почек была статистически значимо ниже, чем в группе варфарина (p=0,047) [40]. В том же исследовании статистически значимо меньший риск внутричерепных кровоизлияний при лечении ривароксабаном был отмечен и у пациентов в возрасте

review3.qxp_Layout 1 22.09.2021 11:38 Page 62



≥75 лет [41].

В проспективном наблюдательном исследовании SAFIR-AC, проводившемся в обычной клинической практике, профиль безопасности ривароксабана и непрямых антикоагулянтов был сопоставлен у 1903 пациентов в возрасте ≥80 лет с ФП [42]. Средний возраст пациентов составлял 86 лет, а 23% больных были в возрасте 90 лет и старше. Доля пациентов такого возраста в рандомизированных клинических исследованиях была небольшой, что определяло необходимость в дополнительном изучении показателей безопасности антикоагулянтной терапии в этой "уязвимой" популяции. Следует отметить, что профиль безопасности других ПОАК не изучался в аналогичных крупных проспективных исследованиях в популяции пациентов старческого возраста с ФП. Средний индекс $CHA_2DS_2$-VASc у пациентов, включенных в исследование SAFIR-AC, составлял около 4,5, а индекс HAS-BLED – около 2. В когортах пациентов, сопоставимых по исходным показателям, лечение ривароксабаном привело к статистически значимо меньшему риску больших кровотечений (на 47%), прежде всего за счет внутримозговых кровоизлияний (на 62%) и смертельных кровотечений (на 58%). Частота желудочно-кишечных кровотечений была также ниже при лечении ривароксабаном, однако разница риска их развития не была подтверждена при статистическом анализе. По эффективности в профилактике ишемического инсульта ривароксабан и непрямые антикоагулянты достоверно не отличались. В целом приведенные данные свидетельствуют о благоприятном профиле безопасности ривароксабана у пациентов старческого возраста с ФП, у которых резко увеличивается риск не только ишемического инсульта, но и геморрагических осложнений.

### Ведение пациентов с ФП и ишемическим инсультом, развившимся на фоне антикоагуляции

У пациентов с ФП и ишемическим инсультом, развившимся несмотря на антикоагулянтную терапию, ключевое значение имеет оптимизации антикоагуляции [7]. Если пациент получает антагонист витамина К, то необходимо убедиться в том, что лечение поддерживает МНО в терапевтическом диапазоне (2,0-3,0) более 70% времени, и, если нет, то скорректировать дозу и/или схему применения препарата. Следует учитывать, что обеспечить адекватную антикоагуляцию с помощью варфарина бывает сложно, так как пациентам, особенно старческого возраста, часто трудно регулярно мониторировать МНО из-за ограниченной мобильности или титровать дозу непрямого антикоагулянта из-за когнитивных расстройств. В таких случаях целесообразно перевести пациента с антагониста витамина К на ПОАК, при лечении которым не требуется подбор дозы или измерение МНО и значительно ниже риск взаимодействия с другими препаратами. Еще более вескими доводами в пользу применения ПОАК вместо варфарина являются их более высокие эффективность и безопасность во вторичной профилактике инсульта у пациентов с ФП [7]. Если ишемический инсульт развился на фоне терапии ПОАК, то следует убедиться в том, что пациент принимает препарат в адекватной дозе, и контролировать приверженность к лечению. Дозы ПОАК рекомендуется снижать в определенных ситуациях согласно одобренным инструкциям по применению, например, дозу ривароксабана целесообразно снизить с 20 до 15 мг один раз в сутки у пациентов с клиренсом креатинина ниже 50 мл/мин. Однако врачи иногда снижают дозы ПОАК без должных оснований, в частности из-за опасений по поводу возможных геморрагических осложнений. B. Steinberg и соавт. изучили последствия подобной практики на основании регистра ORBIT-AF II почти у 8000 пациентов с ФП, получавших ПОАК [43]. 1289 (16%) из них принимали ПОАК в сниженных дозах, причем более чем в половине случаев снижение дозы было необоснованным, т.е. не соответствовало инструкции по применению. У пациентов, получавших ПОАК в неадекватно низких дозах, было отмечено статистически незначимое увеличение риска тромбоэмболических осложнений (отношение рисков 1,56, 95% ДИ 0,92-2,67), больших кровотечений (1,49, 95% ДИ 1,02-2,18) и смерти (2,61, 95% ДИ 1,86-3,67). Таким образом, результаты этого исследования свидетельствуют о том, что необоснованное снижение дозы ПОАК может ухудшить эффективность профилактики инсульта и при этом может не сопровождаться снижением риска геморрагических осложнений.

Актуальность проблемы неадекватного дозирования ПОАК в обычной клинической практике иллюстрируют результаты мета-анализа 23 исследований более чем у 160000 пациентов с ФП [44]. В целом почти каждый четвертый пациент (24%) принимал ПОАК в дозах, не соответствовавших инструкции по применению. Чаще всего (20%) врачи необоснованно снижали дозы ПОАК и реже (5%) применяли их в дозах, превышавших рекомендуемые. Частота неадекватного дозирования ПОАК была выше в странах Азии (32%) и ниже в Северной Америке (14%) и Европе (22%). Приведенные данные указывают на необходимость внедрения образовательных программ для врачей, чтобы обеспечить адекватность дозирования ПОАК в клинической практике и, соответственно, повысить эффективность и безопасность профилактики инсульта у пациентов с ФП.

Еще одним важным условием эффективной профилактики неблагоприятных исходов является высокая приверженность к антикоагулянтной терапии. ФП часто встречается у людей старческого возраста, которые нередко забывают принимать таблетки из-за когнитивных расстройств. Более того, ФП сама по себе ассоциируется с развитием когнитивных нарушений. По данным мета-анализа 14 исследований, риск развития деменции у пациентов с ФП был повышен в 2 раза ($p<0,0001$), а в одном исследовании было также выявлено 4-кратное увеличение риска прогрессирования легких когнитивных расстройств с переходом в деменцию [45]. Когнитивные расстройства обычно усугубляются

review3.qxp_Layout 1 22.09.2021 11:38 Page 63



после перенесенного инсульта. По данным другого мета-анализа исследований более чем у 14360 больных с инсультом в анамнезе (у 1363 из них имелась ФП), наличие ФП у таких пациентов ассоциировалось с более высоким риском развития когнитивных расстройств (отношение шансов 1,60; 95% ДИ 1,20-2,14) и деменции (3,11; 95% ДИ 2,05-4,73) [46]. В целом частота когнитивных нарушений различной выраженности у больных, перенесших инсульт, достигает 70-80% [47].

Как и неадекватное дозирование, недостаточная приверженность к антикоагулянтной терапии отражается на ее эффективности и может привести к тяжелым, иногда необратимым, последствиям. A. Ozaki и соавт. на основании мета-анализа 48 наблюдательных исследований почти у 600000 пациентов с ФП (средний возраст 71 год) проанализировали зависимость клинических исходов от приверженности к терапии ПОАК. В целом приверженность к приему этих препаратов была высокой в 66% случаев. Неадекватная приверженность к антикоагулянтной терапии ассоциировалась с достоверным увеличением риска инсульта в 1,39 раза (95% ДИ 1,06-1,81) [48]. В этом исследовании вероятность регулярного приема антикоагулянтов при назначении ПОАК была в 1,44 раза выше (95% ДИ 1,12-1,86), чем при применении антагонистов витамина К.

Более удобная схема дозирования ПОАК может способствовать дополнительному повышению приверженности к терапии. По данным российского исследования более чем у 400 пациентов старше 75 лет с ФП/трепетанием предсердий, при двукратном приеме ПОАК нарушения режима, дозы и схемы приема препаратов наблюдались чаще, чем при однократном режиме дозирования [49]. Применение ривароксабана, который назначают один раз в день, позволило уменьшить вероятность низкой приверженности к лечению на 28,8% по сравнению с дабигатраном ($p<0,01$) и на 23,9% по сравнению с апиксабаном ($p<0,01$).

Еще одной проблемой у пациентов с ФП, перенесших инсульт, является дисфагия, которая встречается более чем у половины больных и нередко сохраняется даже спустя 6 месяцев после острого нарушения мозгового кровообращения [50]. Таблетка ривароксабана имеет маленький размер (6 мм; для сравнения размер капсулы дабигатрана составляет 22 мм), может быть измельчена и смешана с водой или жидким питанием, что имеет практическое значение для пациентов, испытывающих затруднение при глотании пищи.

В клинической практике оральные антикоагулянты нередко назначают в комбинации с антиагрегантами, в том числе при отсутствии каких-либо показаний к применению последних. В регистре GARFIELD-AF, в который были включены около 51000 пациентов с ФП в 35 странах, доля больных, получавших комбинированную антитромботическую терапию, составила 14% [51]. В руководстве Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению ФП указано, что в настоящее время нет данных, подтверждающих более высокую эффективность комбинированной терапии у пациентов с ФП, перенесших инсульт или ТИА [7]. Более того, присоединение антитромбоцитарных препаратов к антикоагулянтам приводило к увеличению риска больших и внутричерепных кровотечений и не оказывало влияние на смертность [52]. Комбинированная терапия антикоагулянтами и антитромбоцитарными препаратами не требуется и пациентам с ФП и хронической ИБС, хотя она обоснована в течение 6-12 мес после стентирования коронарных артерий [7].

### Сроки возобновления антикоагулянтной терапии после инсульта

Хотя необходимость антикоагулянтной терапии для вторичной профилактики инсульта у пациентов с ФП не вызывает сомнения, оптимальные сроки возобновления/инициации антикоагуляции после перенесенного ишемического инсульта не определены [53]. В настоящее время этот вопрос изучается в нескольких крупных клинических исследованиях (ELAN, OPTIMAS, TIMING и START), результаты которых пока не опубликованы. Соответственно, все существующие рекомендации основываются на данных наблюдательных исследований и мнении экспертов.

С одной стороны, возобновлять антикоагулянтную терапию у пациентов с ФП целесообразно в ранние сроки после ишемического инсульта, учитывая высокий риск повторного инсульта, который в первые 2 недели составляет от 0,5 до 1,3% в день [54]. С другой стороны, лечение антикоагулянтами может осложниться геморрагической трансформацией инсульта, которая сопровождается увеличением риска смерти. Для оценки риска ишемического инсульта и геморрагических осложнений при проведении антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП используют шкалы $CHA_2DS_2$-VASc и HAS-BLED, соответственно, однако они не предназначены для использования в острую фазу инсульта. В связи с этим определить баланс между возможной пользой и риском антикоагуляции в ранние сроки после ишемического инсульта у конкретного больного достаточно сложно.

Подробные рекомендации по вторичной профилактике инсульта у пациентов с ФП, перенесших инсульт/ТИА, были опубликованы в 2019 г. Европейской организацией по изучению инсульта [55]. По мнению экспертов, сроки возобновления антикоагулянтной терапии следует выбирать с учетом распространенности и тяжести инсульта. У пациентов, перенесших ТИА, риск внутричерепного кровоизлияния низкий, поэтому в таких случаях антикоагуляция может быть продолжена без перерыва. При сохранении неврологического дефицита следует повторить компьютерную или магнитно-резонансную томографию через 24-72 ч, чтобы исключить кровоизлияние и определить размер инфаркта мозга. У пациентов с легким инсультом (балл по шкале NIHSS <8) размером <1,5 см лечение оральными антикоагулянтами может быть возобновлено через 3-4 дня, со средне-тяжелым инсультом (NIHSS 8-16) – через 5-7 дней и с тяжелым инсультом

review3.qxp_Layout 1 22.09.2021 11:38 Page 64



(NIHSS>16) – через 12-14 дней после индексного события. Результаты рандомизированных контролируемых исследований свидетельствуют о том, что применение стандартного или низкомолекулярного гепарина в первые дни после развития острого кардиоэмболического инсульта сопровождается увеличением частоты внутричерепных кровоизлияний и недостоверным снижением частоты повторного ишемического инсульта и при этом не оказывает существенного влияния на летальность или инвалидизацию [56]. В связи с этим проводить гепаринотерапию до назначения оральных антикоагулянтов нецелесообразно. В то же времени раннее применение ацетилсалициловой кислоты у пациентов с острым инсультом вызывало снижение риска смерти или повторного нефатального инсульта, в том числе у пациентов с ФП [57]. Соответственно, в первые 48 ч после развития ишемического инсульта или ТИА целесообразно на короткий срок назначать ацетилсалициловую кислоту в дозе 100-300 мг/сут, которую отменяют после возобновления антикоагулянтной терапии. В рекомендациях Европейского общества кардиологов также предлагается возобновлять антикоагулянтную терапию через 4-14 дней после развития острого ишемического инсульта [7].

Эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии после внутричерепного кровоизлияния (эпидурального, субдурального, субарахноидального или внутримозгового) в рандомизированных клинических исследованиях не изучались. Однако результаты метаанализа 7 наблюдательных исследований (n=2452) показали, что у пациентов с ФП, перенесших внутричерепное кровоизлияние и не получавших какие-либо антитромботические средства, частота ишемического инсульта в течение от 6 недель до 1 года была выше частоты повторного кровотечения. Лечение антагонистами витамина К вызывало снижение риска ишемического инсульта (на 53% по сравнению с отсутствием антитромботической терапии) и не сопровождалось увеличением риска повторного внутричерепного кровоизлияния [58]. Результаты антикоагуляции зависят от причины внутричерепного кровоизлияния. У пациентов с травматическим кровоизлиянием возобновление антикоагулянтной терапии вызывало снижение риска ишемического инсульта и смерти и не приводило к увеличению риска повторного кровотечения [59], в то время как при внутричерепном кровоизлиянии, не связанном с травмой, антикоагуляция может привести к увеличению частоты повторных кровотечений, особенно при наличии внутримозговых микрокровоизлияний [60]. По мнению экспертов Европейского общества кардиологов, возобновление антикоагулянтной терапии после внутричерепного кровоизлияния (не ранее, чем через 4 недели) возможно у части пациентов с ФП после тщательной оценки потенциальных пользы и риска при участии различных специалистов, включая кардиолога, невролога и нейрохирурга. Для антикоагуляции предпочтительно применять ПОАК, так как они вызывают внутричерепные кровоизлияния в два раза реже, чем варфарин [7]. При решении вопроса о возобновлении антикоагулянтной терапии следует учитывать модифицируемые (артериальная гипертония, низкие уровни холестерина липопротеинов низкой плотности, употребление алкоголя, курение) и немодифицируемые (пожилой возраст, мужской пол, монголоидная раса, хроническая болезнь почек, церебральная амилоидная ангиопатия, поражение мелких сосудов головного мозга) факторы риска внутричерепного кровоизлияния. В определенных случаях альтернативой антикоагуляции может служить окклюзия ушка левого предсердия [7].

## Заключение

Для максимального улучшения прогноза у пациентов с ФП и инсультом в анамнезе необходимо обеспечить профилактику не только повторного острого нарушения мозгового кровообращения, но и других осложнений, представляющих угрозу жизни и здоровью. Результаты рандомизированных контролируемых исследований свидетельствуют о том, что применение ПОАК вместо антагонистов витамина К может рассматриваться как ключевой элемент стратегии повышения эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП, перенесших ишемический инсульт/ТИА. ПОАК могут быть эффективны и в профилактике других неблагоприятных исходов у пациентов с ФП, в частности лечение ривароксабаном сопровождалось снижением риска развития коронарных осложнений и ухудшения функции почек. Достижение максимально возможной клинической пользы применения ривароксабана возможно за счет высокой приверженности к терапии, связанной с удобным режимом приема (один раз в день), а также маленьким размером таблетки, удобным для глотания, что имеет практическую ценность для пациентов с перенесенным инсультом.

**Конфликт интересов:** публикация была поддержана компанией АО “БАЙЕР” (PP-M_RIV-RU-0060-1).

1. Пирадов М.А., Максимова М.Ю., Танашян М.М. Инсульт: пошаговая инструкция. Руководство для врачей 2-е изд., переработанное и дополненное. М.: ГЭОТАР-Медиа Москва, 2020. 288 с.
2. GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol 2019;18(5):439-58.
3. Dai H, Zhang Q, Much AA, et al. Global, regional, and national prevalence, incidence, mortality, and risk factors for atrial fibrillation, 1990-2017: results from the Global Burden of Disease Study 2017. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes 2020 Jul 31:qcaa061.
4. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. Clin Epidemiol 2014;6:213-20.
5. Shkolnikova MA, Jdanov DA, Ildarova RA, et al. Atrial fibrillation among Russian men and women aged 55 years and older: prevalence, mortality, and associations with biomarkers in a population-based study. J Geriatr Cardiol 2020;17(2):74-84.
6. Федеральная служба государственной статистики. Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту на 1 января 2020 года. https://rosstat.gov.ru/compendium/document/13284.
7. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J 2020;ehaa612.
8. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. Neurology 2007; 69(6):546–54.

review3.qxp_Layout 1 22.09.2021 11:38 Page 65




9. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. BMJ 2011;342:d124.
10. Hayden DT, Hannon N, Callaly E, et al. Rates and determinants of 5-year outcomes after atrial fibrillation-related stroke: A population dtudy. Stroke 2015; 46(12):3488-93.
11. Marini C, De Santis F, Sacco S, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. Stroke. 2005;36(6):1115-9.
12. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. Stroke 1996;27(10):1760-4.
13. Jorgensen HS, Nakayama H, Reith J, et al. Acute stroke with atrial fibrillation. The Copenhagen Stroke Study. Stroke 1996;27(10):1765-9.
14. Gladstone DJ, Bui E, Fang J, et al. Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated. Stroke 2009;40(1):235-40.
15. Решетько О.В., Соколов А.В., Фурман Н.В. Анализ антитромботической терапии фибрилляции предсердий в международных и российских регистрах. Качественная клиническая практика 2019;1:83-96 [Reshetko OV, Sokolov AV, Furman NV. Analysis of antithrombotic therapy of atrial fibrillation in international and Russian registries. Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice 2019;1:83-96 (In Russ.)].
16. Patel MR, Mahaff EY KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:883–91.
17. Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, et al; ROCKET AF Steering Committee Investigators. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. Lancet Neurol 2012;11(4):315-22.
18. Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, et al. Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Stroke 2017;12:589-96.
19. Фонякин А.В. от имени рабочей группы исследователей. Применение ривароксабана для вторичной профилактики инсульта в реальной клинической практике. Результаты российского проспективного многоцентрового наблюдательного исследования NEURO-XAR. Кардиология 2016;4:49–53 [Fonyakin AV on behalf of the working group of researchers. Application of rivaroxaban for secondary stroke prevention in clinical practice. Results of the Russian prospective, multicenter, observational study NEURO-XAR. Kardiologiya 2016;4:49-53 (In Russ.)].
20. Coleman CI, Peacock WF, Bunz TJ, Alberts MJ. Effectiveness and safety of apixaban, dabigatran, and rivaroxaban versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack. Stroke 2017; 48(8):2142-9.
21. Alberts M, Chen YW, Lin JH, et al. Risks of stroke and mortality in atrial fibrillation patients treated with rivaroxaban and warfarin. Stroke 2020;51(2):549-55.
22. Gomez-Outes A, Lagunar-Ruiz J, Terleira-Fernandez A, et al. Causes of death in anticoagulated patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2016;68:2508-21.
23. Soliman E, Lopez F, O'Neal W, et al. Atrial fibrillation and risk of ST-segment-elevation versus non-ST-segment-elevation myocardial infarction: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Circulation 2015;131:1843-50.
24. Pastori D, Menichelli D, Del Sole F, et al; ATHERO-AF study group. Long-term risk of major adverse cardiac events in atrial fibrillation patients on direct oral anticoagulants. Mayo Clin Proc 2020;S0025-6196(20)30854-5.
25. Coleman CI, Baker WL, Meinecke AK, et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and coronary or peripheral artery disease. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother 2020;6(3):159-66.
26. Chatterjee S, Sharma A, Uchino K, et al. Rivaroxaban and risk of myocardial infarction: insights from a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. Coron Artery Dis 2013;24(8):628-35.
27. Loke YK, Pradhan S, Yeong JK, Kwok CS. Comparative coronary risks of apixaban, rivaroxaban and dabigatran: a meta-analysis and adjusted indirect comparison. Br J Clin Pharmacol 2014;78:707-17.
28. Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. Arch Intern Med 2012;172(5):397-402.
29. Чашкина М.И., Козловская Н.Л., Андреев Д.А. и др. Распространенность хронической болезни почек поздних стадий у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, госпитализированных в кардиологические отделения. Кардиология 2020;60(2):41-6 [Chashkina MI, Kozlovskaya NL, Andreev DA, et al. Prevalence of advanced chronic kidney disease in patients with nonvalvular atrial fibrillation hospitalized in cardiology departments. Kardiologiia 2020;60(2):41-6 (In Russ.)].
30. Watanabe H, Watanabe T, Sasaki S, et al. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. Am Heart J 2009;158(4):629-36.
31. Kotalczyk A, Ding WY, Wong CF, et al. Atrial fibrillation in patients with chronic kidney disease. Cardiol Clin 2021;39(3):435-46.
32. Моисеев С.В. Применение прямых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий и ухудшающейся функцией почек. Клин фармакол тер 2020;29(2):12-20 [Moiseev S. Novel oral anticoagulants for atrial fibrillation in patients with worsening renal function. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(2):12-20 (In Russ.)].
33. Coleman CI, Kreutz R, Sood N, et al. Rivaroxaban's impact on renal decline in patients with nonv alvular atrial fibrillation: A US MarketScan claims database analysis. Clin Appl Thromb Hemost 2019;25:1076029619868535.
34. Hernandez AV, Bradley G, Khan M, et al. Rivaroxaban vs. warfarin and renal outcomes in non-valvular atrial fibrillation patients with diabetes. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes 2020;6(4):301-7.
35. Yao X, Tangri N, Gersh BJ, et al. Renal outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2017;70:2621-32.
36. Чашкина М.И., Андреев Д.А., Козловская Н.Л. и др. Показатели безопасности ривароксабана по сравнению с варфарином у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек поздних стадий. Кардиология 2020;60(11):94–100 [Chashkina MI, Andreev DA, Kozlovskaya NL, et al. Safety performance of rivaroxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and advanced chronic kidney disease. Kardiologiia 2020;60(11):94–100 (In Russ.)].
37. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol 2019;74(1):104-32.
38. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: a report from the Swedish atrial fibrillation cohort study. Circulation 2012;125(19):2298-307.
39. Schaefer JK, Errickson J, Li Y, et al. Adverse events associated with the addition of aspirin to direct oral anticoagulant therapy without a clear indication. JAMA Intern Med 2021;181(6):817-24.
40. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. Eur Heart J 2011;32(19):2387-94.
41. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). Circulation 2014;130(2):138-46.
42. Hanon O, Vidal JS, Pisica-Donose G, et al. Bleeding risk with rivaroxaban compared with vitamin K antagonists in patients aged 80 years or older with atrial fibrillation. Heart 2020;heartjnl-2020-317923.
43. Steinberg BA, Shrader P, Pieper K, et al; Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) II Investigators. Frequency and outcomes of reduced dose non-vitamin K antagonist anticoagulants: Results from ORBIT-AF II (The Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II). J Am Heart Assoc 2018;7(4):e007633.
44. Shen NN, Zhang C, Hang Y, et al. Real-world prevalence of direct oral anticoagulant off-label doses in atrial fibrillation: An epidemiological meta-analysis. Front Pharmacol 2021 May 26;12:581293.
45. Kwok CS, Loke YK, Hale R, et al. Atrial fibrillation and incidence of dementia: a systematic review and meta-analysis. Neurology 2011;76(10):914-22.
46. Kokkinidis DG, Zareifopoulos N, Theochari CA, et al. Association between atrial fibrillation and cognitive impairment in individuals with prior stroke: A meta-analysis and meta-regression analysis. Stroke 2020;51(6):1662-6.
47. Боголепова А.Н. Постинсультные когнитивные нарушения и возможности их коррекции. Мед совет 2015;5:24-27 [Bogolepova AN. Cognitive disorders after stroke and their treatment. Meditsinskiy sovet 2015;5:24-27 (In Russ.)].
48. Ozaki AF, Choi AS, Le QT, et al. Real-world adherence and persistence to direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2020;13(3):e005969.
49. Туров А.Н., Панфилов С.В., Чиглинцева О.В. Эффективность, безопасность и приверженность при использовании новых антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий старше 75 лет. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2020;16(1):10-8 [Turov AN, Panfilov SV, Tschiglinzeva OV. The efficacy, safety and adherence to treatment when new anticoagulants taking in over 75 years old patients with atrial fibrillation. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2020;16(1):10-8 (In Russ.)].
50. Gonzalez-Fernandez M, Ottenstein L, Atanelov L, Christian AB. Dysphagia after stroke: an overview. Curr Phys Med Rehabil Rep 2013;1(3):187-96.
51. Verheugt FWA, Gao H, Al Mahmeed W, et al; GARFIELD-AF Investigators. Characteristics of patients with atrial fibrillation prescribed antiplatelet monotherapy compared with those on anticoagulants: insights from the GARFIELD-AF registry. Eur Heart J 2018;39:464-73.
52. Benz AP, Johansson I, Dewilde WJM, et al. Antiplatelet therapy in patients with atrial fibrillation: A systematic review and metaanalysis of randomized trials. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother 2021 Jun 17:pvab044.
53. Seiffge DJ, Werring DJ, Paciaroni M, et al. Timing of anticoagulation after recent ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation. Lancet Neurol 2019;18:117-26.
54. Hart RG, Coull BM, Hart D. Early recurrent embolism associated with nonvalvular atrial fibrillation: a retrospective study. Stroke 1983;14:688–93.
55. Klijn CJ, Paciaroni M, Berge E, et al. Antithrombotic treatment for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in patients with stroke or transient ischemic attack and non-valvular atrial fibrillation: A European Stroke Organisation guideline. Eur Stroke J 2019;4(3):198-223.
56. Paciaroni M, Agnelli G, Micheli S, et al. Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. Stroke 2007;38:423–30.
57. Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, et al. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke: a combined analysis of 40 000 randomized patients from the Chinese acute stroke trial and the international stroke trial. On behalf of the CAST and IST collaborative groups. Stroke 2000;31:1240–9.
58. Korompoki E, Filippidis FT, Nielsen PB, et al. Long-term antithrombotic treatment in intracranial hemorrhage survivors with atrial fibrillation. Neurology 2017;89:687-96.
59. Nielsen PB, Larsen TB, Skjoth F, Lip GY. Outcomes associated with resuming. warfarin treatment after hemorrhagic stroke or traumatic intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation. JAMA Intern Med 2017;177:563-570.
60. Wilson D, Ambler G, Shakeshaft C, et al on behalf of the CROMIS-2 Collaborators. Cerebral microbleeds and intracranial haemorrhage risk in patients anticoagulated for atrial fibrillation after acute ischaemic stroke or transient ischaemic attack (CROMIS-2): a multi-centre observational cohort study. Lancet Neurol 2018;17:539-47.

review3.qxp_Layout 1 22.09.2021 11:38 Page 66



## Direct oral anticoagulants for prevention of recurrent stroke in patients with atrial fibrillation

**S. Moiseev**

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

A history of stroke or transient ischemic attack (TIA) in patients with nonvalvular atrial fibrillation (AF) is associated with a two-fold increase in risk of recurrent stroke. Without anticoagulation the annual incidence of recurrent stroke in these patients ranges from 6% to 9% and significantly exceeds this in patients with other risk factors for thromboembolic events. Meta-analysis of randomised clinical trials (RCT) suggested that direct oral anticoagulants (DOAC) are more effective and safe than warfarin and should be preferred treatment in patients with AF and previous stroke/TIA. Several RCTs are investigating optimal timing of (re)initiation of anticoagulation after acute ischemic stroke. Current guidelines suggest that in most patients treatment with anticoagulants may be initiated within 4-14 days after the onset of acute ischemic stroke depending on its severity and infarct size. Aspirin is recommended until oral anticoagulant therapy is initiated.

**Key words.** *Atrial fibrillation, direct oral anticoagulants, ischemic stroke, secondary prevention.*

**Conflict of interest:** publication was supported by Bayer.

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

**To cite:** Moiseev S. Direct oral anticoagulants for prevention of recurrent stroke in patients with atrial fibrillation. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(3):57-66 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2021-3-57-66.

razbor3.qxp_Layout 1 19.09.2021 11:08 Page 67



# Левилимаб в лечении COVID-19

П.И. Новиков, М.Ю. Бровко, В.И. Шоломова, Л.А. Акулкина, В.Б. Надточеева, С.В. Моисеев

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

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

**Для цитирования:** Новиков П.И., Бровко М.Ю., Шоломова В.И. и др. Левилимаб в лечении COVID-19. Клин фармакол тер 2021;30(3):67-75 [Novikov P, Brovko M, Sholomova V, et al. Levilimab, a monoclonal antibody to IL-6 receptors, in COVID-19. Klini - cheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(3):67-75 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2021-3-67-75.

Левилимаб — это новый ингибитор интерлейкина (ИЛ)-6, разработанный фармацевтической компанией ЗАО “БИОКАД” и недавно зарегистрированный для патогенетической терапии синдрома высвобождения цитокинов при тяжелом течении COVID-19. Препарат представляет собой моноклональное антитело, блокирующее как растворимые, так и мембранные рецепторы ИЛ-6. Эффективность и безопасность левилимаба были установлены в рандомизированном, двойном слепом исследовании CORONA, в которое были включены 206 пациентов с COVID-19 ассоциированной пневмонией, у которых имелся по крайней мере один критерий тяжести заболевания, такой как увеличение частоты дыханий более 30 в минуту, снижение $SpO_2 \leq 93\%$ или $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ мм рт. ст., увеличение распространенности поражения легких более чем на 50% в течение 24-48 ч и др. Первичным критерием эффективности в этом исследовании была доля пациентов, состояние которых стабильно улучшилось по шкале ВОЗ (без дополнительных инъекций левилимаба открытым методом) на 14-й день после введения исследуемого препарата. По этому показателю левилимаб достоверно превосходил плацебо (63,1% и 42,7%, соответственно; p=0,0017), а разница между группами сохранялась до конца 30-дневного наблюдения. Эффективность левилимаба подтверждалась и результатами анализа ряда вторичных показателей эффективности, таких как потребность в дополнительном введении ингибитора ИЛ-6 открытым методом и частота перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии. Увеличения риска развития оппортунистических инфекций при введении левилимаба отмечено не было. В статье на основании случая успешного применения левилимаба у пациента с COVID-19 разбираются практические аспекты использования ингибиторов ИЛ-6 при этом заболевании.

**Ключевые слова.** *COVID-19, синдром выделения цитокинов, лечение, ингибиторы ИЛ-6, левилимаб.*

**С.В. Моисеев.** Несмотря на ограничительные меры, которые принимаются по всему миру, и продолжающуюся вакцинацию число больных с COVID-19 продолжает увеличиваться, а во многих странах, включая Россию, периодически регистрируются подъемы заболеваемости, которые связывают с появлением мутировавших штаммов вируса и/или недостаточным охватом населения вакцинацией. Очевидно, что последняя не позволяет исключить возможность COVID-19, хотя значительно снижает риск развития инфекции и тяжесть ее течения [1]. В клинических исследованиях изучаются многочисленные лекарственные средства, которые обладают потенциальной активностью в отношении SARS-CoV-2, однако противовирусные препараты, характеризующиеся доказанной эффективностью в профилактике неблагоприятных исходов COVID-19, по-прежнему отсутствуют. В нашей стране для лечения SARS-CoV-2 инфекции широко используется фавипиравир, который в рандомизированном клиническом исследовании вызывал более быстрое улучшение состояния пациентов по сравнению со стандартной терапией [2], однако остается неясным, снижает ли этот препарат риск прогрессирования COVID-19 и, соответственно, частоту перевода на искусственную вентиляцию легких и смерти больных. При оценке перспектив лечения SARS-CoV-2 инфекции необходимо учитывать, что эффекта от противовирусной терапии следу-

razbor3.qxp_Layout 1 19.09.2021 11:08 Page 68



ет ждать только в случае раннего ее назначения (например, в первые 1-3 дня), когда у пациента продолжается репликация вируса и еще нет признаков чрезмерного воспалительного ответа, который определяет тяжесть течения заболевания. Следует отметить, что распространенная в нашей стране практика назначения антибиотиков пациентам с COVID-19 с первых дней инфекции не имеет какого-либо обоснования и смысла, так как антибактериальные средства не обладают противовирусной активностью, а риск вторичных бактериальных инфекций при COVID-19 не так велик, особенно при легком течении заболевания. При этом широкое применение антибиотиков сопровождается распространением резистентности среди бактериальных возбудителей, может привести к различным побочным эффектам, включая диарею и псевдомембранозный колит, и вынуждает чаще использовать резервные антибиотики на госпитальном этапе в случае присоединения бактериальной инфекции. Для подавления гипериммунного воспалительного ответа, вызванного SARS-CoV-2, в настоящее время применяют глюкокортикостероиды, прежде всего дексаметазон, и “антицитокиновые” препараты, в частности ингибиторы интерлейкина (ИЛ)-6, первые сообщения об эффективности которых при COVID-19 были опубликованы уже вскоре после начала пандемии в Китае и Италии, а затем и в других странах. Препараты этой группы представляют собой моноклональные антитела, которые взаимодействуют с рецепторами ИЛ-6 (тоцилизумаб и сарилумаб) или непосредственно с цитокином (олокизумаб). Российской компанией ЗАО “БИОКАД” разработан еще один ингибитор ИЛ-6 – левилимаб (Илсира), который блокирует как растворимые, так и мембранные рецепторы ИЛ-6. Эффективность и безопасность левилимаба изучаются у пациентов с ревматоидном артритом, а в Российской Федерации он был недавно одобрен для патогенетической терапии синдрома высвобождения цитокинов при тяжелом течении COVID-19. Что послужило основанием для регистрации левилимаба по этому показанию?

**П.И. Новиков.** Эффективность и безопасность левилимаба у госпитализированных пациентов с COVID-19 изучались в рандомизированном (1:1), двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании CORONA, которое проводилось в 12 российских центрах, включая перепрофилированные клиники Первого МГМУ им. И.М. Сеченова [3]. В исследование включали взрослых пациентов (18 лет и старше) с SARS-CoV-2 инфекцией, подтвержденной с помощью полимеразной цепной реакции, у которых имелись признаки пневмонии на компьютерной томограмме (КТ) органов грудной клетки и по крайней мере один показатель тяжести заболевания, в том числе увеличение частоты дыханий более 30 в минуту, снижение $SpO_2 \leq 93\%$ или $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ мм рт. ст., увеличение распространенности поражения легких более чем на 50% в течение 24-48 ч и др. Необходимость в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) была критерием исключения из исследования, т.е. в него не включали пациентов, находившихся в критическом состоянии. Протокол исследования не допускал применение других моноклональных антител для лечения COVID-19. Пациентам основной группы в дополнение к стандартной терапии вводили подкожно левилимаб в дозе 324 мг (две инъекции по 162 мг одновременно), в то время как больные контрольной группы получали плацебо и стандартное лечение. В случае ухудшения состояния больных в обеих группах разрешалось дополнительное введение левилимаба в дозе 324 мг открытым методом. Исследование не обладало статистической мощностью, достаточной для сравнительного анализа летальности пациентов, поэтому первичным критерием эффективности было стойкое улучшение по шкале ВОЗ на 14-й день после введения исследуемого препарата. Эта шкала предполагает распределение больных с COVID-19 на 7 категорий: 1 – не госпитализировался/выписан, 2 – госпитализирован, но не требуются введение кислорода или другая медицинская помощь, 3 – госпитализирован, введение кислорода не требуется, но проводится другая терапия, 4 – госпитализирован, требуется введение кислорода, 5 – госпитализирован, требуются высокопоточная кислородотерапия или неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ), 6 – госпитализирован, требуются ИВЛ или экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО), 7 – смерть. Критерием стойкого улучшения было снижение категории по шкале по крайней мере на 2 (например, перевод пациента с ИВЛ на введение увлажненного кислорода через канюли или отсутствие необходимости в респираторной поддержке у больного, находившегося на НИВЛ) или достижение категорий 1 или 2 (выписка из стационара или отсутствие необходимости в кислородотерапии и другой медицинской помощи). Кроме того, изучались различные вторичные критерии эффективности, в том числе частота других исходов по указанной шкале, частота перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), длительность лихорадки и госпитализации, изменения лабораторных признаков воспаления.

С апреля по август 2020 г. были рандомизированы 206 пациентов с COVID-19 ассоциированной пневмонией. Группы левилимаба и плацебо были сопоставимы по среднему возрасту (58,5 и 58,2 года, соответственно), хотя доля пациентов в возрасте $\geq$75 лет была достоверно выше в группе левилимаба (11,7% и 3,9%). Доля мужчин в двух группах составляла 56,3% и 49,5%, соответственно. В обеих группах практически все пациенты относились к категории 4 (58,3% и 61,2%, соответственно) или 3 (38,8% и 37,9%), т.е. получали увлажненный кислород или не нуждались в какой-либо респираторной поддержке. Доля пациентов, принимавших глюкокортикостероиды в обеих группах была очень низкой (4,9% и 8,7%, соответственно), так как исследование проводилось в начале пандемии, когда польза назначения препаратов этой группы вызывала сомнение. Увеличение содержания С-реактивного белка (СРБ), которое в настоящее время является одним из основных

razbor3.qxp_Layout 1 20.09.2021 12:37 Page 69



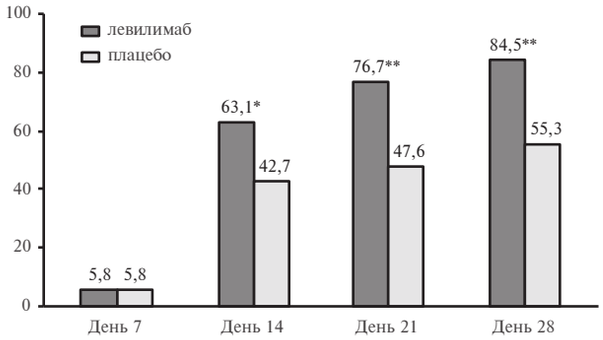


**Рис. 1. Доля пациентов (%), состояние которых стабильно улучшилось по клинической шкале (без дополнительного введения левилимаба), в исследовании CORONA.** *p=0,0017, ** p<0,0001

показаний к назначению ингибиторов ИЛ-6, не учитывалось при отборе пациентов в исследование CORONA, однако медиана этого показателя была высокой как в группе левилимаба, так и плацебо (39,8 и 46,0 мг/л, соответственно). При интерпретации результатов исследования необходимо учитывать тот факт, что 13 (12,6%) и 42 (40,8%) больным двух групп, соответственно, вводился левилимаб открытым методом в связи с ухудшением состояния в качестве “терапии спасения”. Пациентов, получивших повторное введение левилимаба, считали не ответившими на терапию, а для оценки эффективности проводили анализ “*non-responder imputation*”. Таким образом, значительная часть пациентов группы плацебо также получили инъекцию ингибитора ИЛ-6, что могло способствовать улучшению результатов терапии в контрольной группе и несколько нивелировать эффективность исследуемого препарата.

На 14-й день доля пациентов, состояние которых стабильно улучшилось (без дополнительных инъекций левилимаба открытым методом), в группе левилимаба достоверно превосходила таковую в группе плацебо (63,1% и 42,7%, соответственно; p=0,0017). Таким образом, исследование CORONA подтвердило преимущество ингибитора ИЛ-6 перед контролем по первичному критерию эффективности. Выявленные различия между группами сохранялись на 21-й и 28-й дни наблюдения (рис. 1). Эффективность левилимаба подтверждалась и трехкратным снижением потребности в дополнительном введении исследуемого препарата открытым методом, а также результатами анализа ряда вторичных показателей эффективности. Например, на 5-й день доля пациентов, не нуждавшихся в оксигенотерапии, в основной группе была значительно выше, чем в группе плацебо (41,8% и 26,2%, соответственно; p=0,0186), а на 30-й день в группе левилимаба было выявлено значительное увеличение доли выписанных пациентов (84,5% и 55,3%, p<0,0001). При этом частота перевода пациентов в ОРИТ в основной группе была достоверно ниже, чем в группе плацебо (2,9% и 9,7%, соответственно; p=0,0449). Летальность в обеих группах была низкой и достоверно не отличалась между ними (1,9% и 1,0%, соответственно). Лабораторные признаки воспаления, в частности СОЭ и уровень СРБ, постепенно уменьшились в обеих группах, однако после введения левилимаба их динамика была более быстрой (рис. 2). Лечение ингибитором ИЛ-6 было относительно безопасным, в частности системные/оппортунистические инфекции в обеих группах встречались в единичных случаях, а тяжелая нейтропения или реакции гиперчувствительности зарегистрированы не были.

**С.В. Моисеев.** Таким образом, клиническое исследование CORONA подтвердило, что введение левилимаба в дополнение к стандартной терапии по эффективности превосходит плацебо и вызывает улучшение клинического состояния у части больных COVID-19 ассоциированной пневмонией. Благоприятный эффект препарата проявлялся в течение первой недели после его введения и сохранялся до конца 30-дневного периода наблюдения. Примером успешного применения левилимуба у пациента с тяжелым течением COVID-19 может служить следующее наблюдение.

**В.Б. Надточеева.** Пациентка С., 56 лет, страдающая сахарным диабетом 2 типа, госпитализирована в отделение для лечения больных коронавирусной инфекцией клиники им. Е.М. Тареева 2 июля 2021 г. на седьмой день болезни с подтвержденной SARS-CoV-2 инфекцией (в мазке из носа и ротоглотки выявлена РНК вируса методом полимеразной цепной реакции). Заболела остро: повышение температуры тела до 39,1 °С, резкая слабость, аносмия, малопродуктивный кашель. Амбулаторно получала фавипиравир, апиксабан (в дозе 2,5 мг два раза в сутки) и парацетамол, однако лихорадка и другие симптомы заболевания сохранялись. На 6-й день болезни появилась нарастающая одышка, в связи с чем пациентка была доставлена в клинику машиной скорой помощи.

При поступлении состояние средней тяжести. Температура тела 38,8С. $SpO_2$ в покое 91%. После незначительной физической нагрузки $SpO_2$ снижалась до 86-88%. При компьютерной томографии в обоих легких

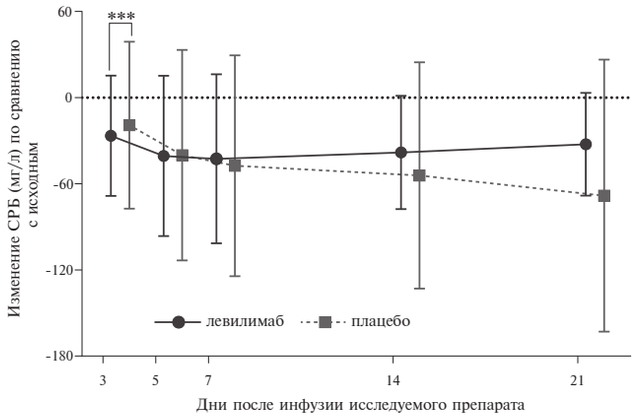


**Рис. 2. Динамика содержания СРБ после введения левилимаба и плацебо в исследовании CORONA.** *** достоверные различия

razbor3.qxp_Layout 1 20.09.2021 12:40 Page 70



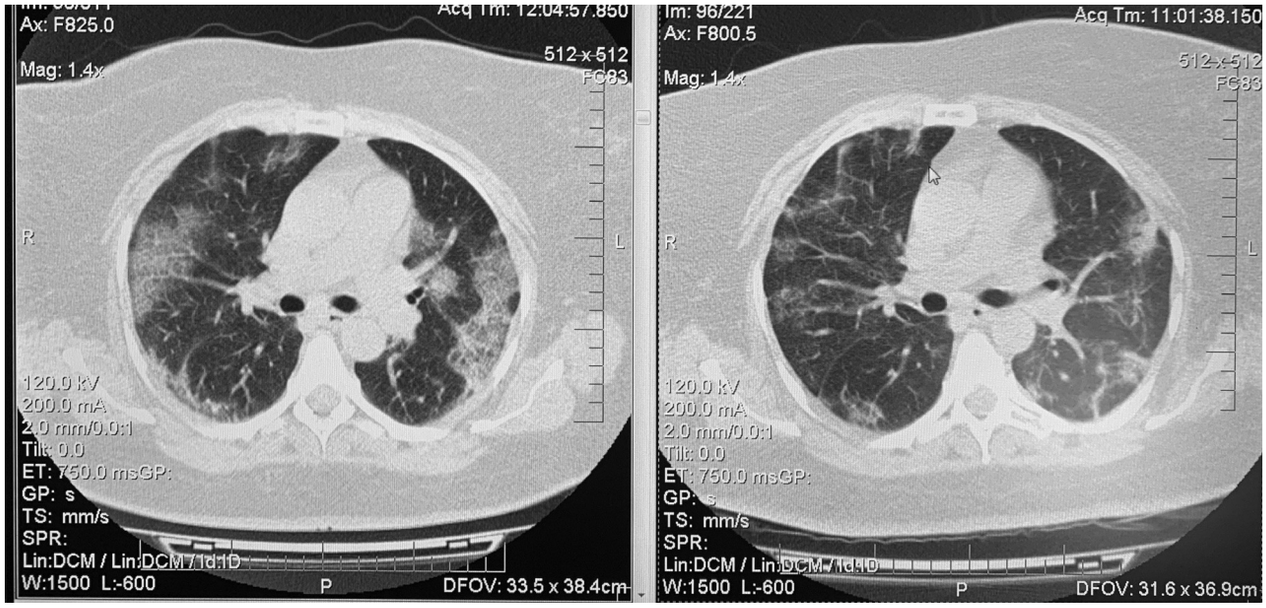


**Рис. 3. КТ органов грудной клетки исходно и после лечения. Отмечено уменьшение распространенности интерстициального поражения легких**

определялись множественные участки уплотнения легочной ткани от степени “матового стекла” до консолидации, ретикулярные изменения, утолщение междолькового интерстиция по типу “булыжной мостовой” (высокая вероятность COVID-19; КТ-3 степени). В отделении проводилось введение увлажненного кислорода через носовые канюли (10-12 л/мин). Начата терапия дексаметазоном в дозе 20 мг/сут внутривенно капельно, продолжен прием апиксабана. На второй день госпитализации температура тела 38,5 °С. В общем анализе крови лейкоцитоз (12100 в мл), снижение количества лимфоцитов (450 в мл) и повышение СОЭ (37 мм/ч). Кроме того, выявлено увеличение содержания СРБ (337 мг/л) и ферритина (949 мкг/л) и активности ЛДГ (707 ед/л).

Учитывая нарастание дыхательной недостаточности, наличие высокой воспалительной активности и неэффективность глюкокортикостероидов в высокой дозе, пациентке однократно введен левилимаб в дозе 324 мг подкожно. В течение суток температура тела нормализовалась, а содержание СРБ снизилось до 260 мг/л, ферритина до 846 мкг/л. В течение последующих 3-5 дней отмечено нарастание $SpO_2$ до 96% на воздухе, увеличение толерантности к физическим нагрузкам, а также нормализация содержания СРБ (1,6 мг/л), снижение активности ЛДГ (365 ед/л), концентрации ферритина (336 мкг/л), числа лейкоцитов (9600 в мл) и увеличение количества лимфоцитов (1400 в мл). Через неделю выявлена положительная динамика при компьютерной томографии органов грудной клетки в виде уменьшения зон “матового стекла” (до КТ-2 степени) (рис. 3). Пациентка выписана через 10 дней.

**С.В. Моисеев.** У пациентов, включенных в исследование CORONA, летальность в группах сравнения оказалась низкой. Это не позволило изучить эффективность препарата в профилактике смерти пациентов с COVID-19 от прогрессирующего поражения легких. Что известно о влиянии других ингибиторов ИЛ-6 на риск неблагоприятных исходов SARS-CoV-2 инфекции?

**М.Ю. Бровко.** Первые случаи успешного применения тоцилизумаба у пациентов с тяжелым течением COVID-19 были описаны в начале пандемии и послужили основанием для проведения большого числа неконтролируемых и контролируемых исследований препаратов этой группы. Хотя польза назначения ингибиторов ИЛ-6 представлялась очевидной, тем не менее, результаты клинических исследований оказались противоречивыми. Нерандомизированные исследования в основном демонстрировали эффективность тоцилизумаба [4,5]. Например, в ретроспективном американском исследовании STOP-COVID эффективность тоцилизумаба изучали у 3924 пациентов с COVID-19, поступивших в ОРИТ (62,8% мужчин, медиана возраста 62 года) [6]. 433 (11,0%) из них получили тоцилизумаб в течение первых 2 дней после госпитализации в ОРИТ. Лечение ингибитором ИЛ-6 ассоциировалось с достоверным снижением риска смерти на 29% по сравнению с контролем (отношение рисков 0,71, 95% ДИ 0,56-0,92). В то же время эффективность тоцилизумаба в профилактике неблагоприятных исходов COVID-19 ассоциированной пневмонии не была подтверждена в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях [7-9]. Так, в двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании, проводившемся в США, эффективность тоцилизумаба изучали у 243 больных средне-тяжелой COVID-19 пневмонией (медиана возраста 59,8 лет) [9]. 84% из них получали оксигенотерапию. В течение 28 дней частота перевода

razbor3.qxp_Layout 1 19.09.2021 11:08 Page 71



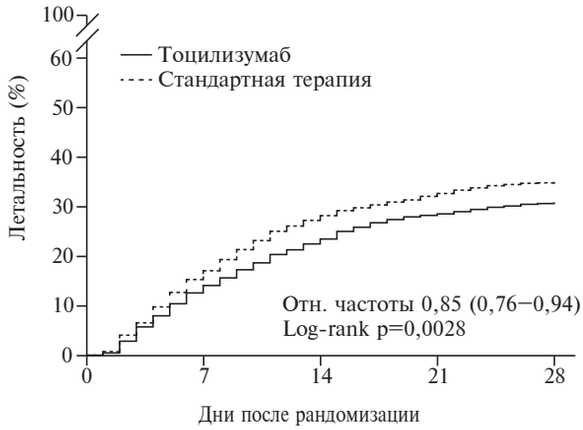


**Рис. 4. Летальность в группах больных, получавших тоцилизумаб или только стандартную терапию, в исследовании RECOVERY**

на ИВЛ или смерти достоверно не отличалась между группами тоцилизумаба и плацебо (10,6% и 12,5%, соответственно). Лечение тоцилизумабом не привело также к уменьшению риска ухудшения состояния больных или сокращению длительности оксигенотерапии.

Тем не менее, опубликованы результаты нескольких крупных рандомизированных исследований, которые показали эффективность ингибиторов ИЛ-6 у пациентов с COVID-19 на основании анализа “твердых” конечных точек, таких как необходимость в ИВЛ и летальность. В исследовании EMPACTA у 389 рандомизированных госпитализированных больных с COVID-19 лечение тоцилизумабом привело к достоверному снижению риска интубации или смерти на 44% по сравнению с плацебо (отношение рисков 0,56; 95% ДИ 0,33-0,97) [10]. В исследовании REMAP-CAP у 803 больных с COVID-19, находившихся в ОРИТ в критическом состоянии, лечение тоцилизумабом или сарилумабом сопровождалось достоверным увеличением выживаемости в течение 90 дней по сравнению со стандартной терапией [11]. И, наконец, в самое крупное рандомизированное исследование RECOVERY, проводившееся в Великобритании, были включены 4116 пациентов с COVID-19 ассоциированной пневмонией, сопровождавшейся гипоксией и увеличением содержания СРБ ≥75 мг/л, которые получали тоцилизумаб (n=2022) или только стандартную терапию (n=2094) [12]. Частота применения глюкокортикостероидов составила в целом 82%, т.е. протокол стандартной терапии в этом исследовании соответствовал сложившейся к настоящему времени практике лечения госпитализированных пациентов с COVID-19. На момент рандомизации у 14% больных проводилась ИВЛ, у 41% – неинвазивная респираторная поддержка, включая высокопоточную оксигенотерапию и НИВЛ, а 45% пациентов нуждались только во введении кислорода. Во всей выборке лечение тоцилизумабом привело к достоверному снижению летальности пациентов на 15% (p=0,0028; рис. 4). Среди больных, которые исходно не нуждались в ИВЛ, в группе тоцилизумаба было выявлено достоверное снижение риска интубации или смерти на 16% по сравнению с контролем (p<0,0001). Результаты лечения были в целом сходными в различных выборках пациентов, выделенных в зависимости от демографических и клинических показателей (рис. 5), однако обращает на себя

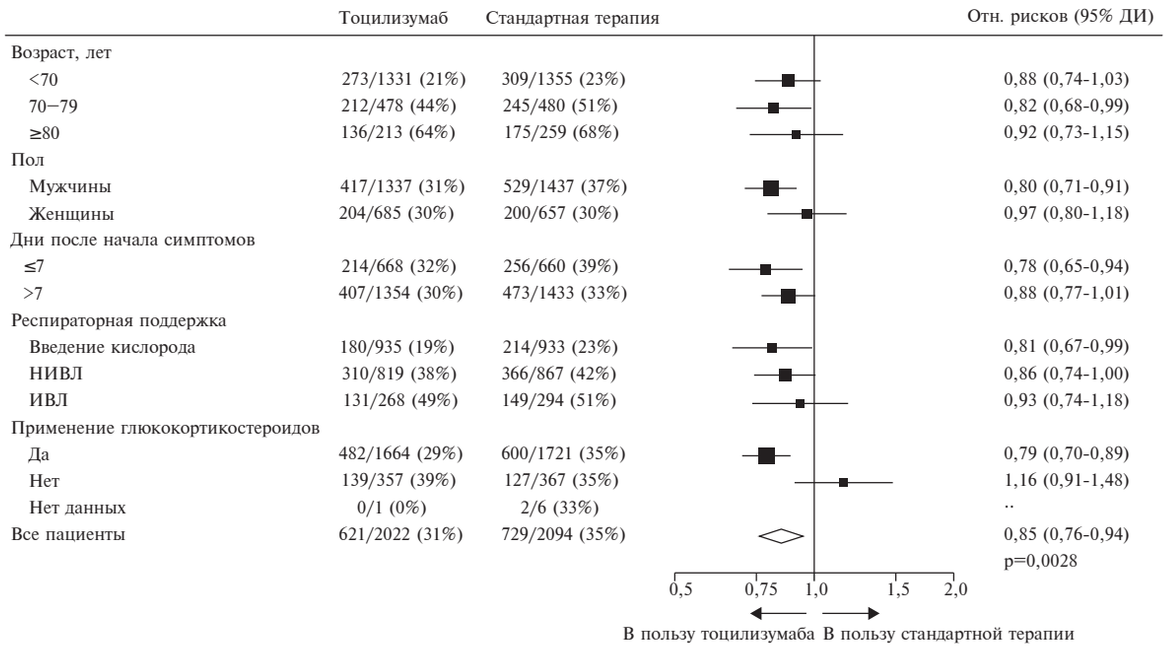


**Рис. 5. Отношение рисков смерти (95% ДИ) при введении тоцилизумаба или только стандартной терапии в различных выборках пациентов в исследовании RECOVERY**

razbor3.qxp_Layout 1 19.09.2021 11:08 Page 72



внимание достоверное снижение риска смерти при лечении тоцилизумабом на 21% у пациентов, получавших глюкокортикостероиды, и отсутствие подобного эффекта у больных, которым не проводилась терапия препаратами этой группы. Приведенные данные могут указывать на более высокую эффективность комбинированной терапии ингибиторами ИЛ-6 и глюкокортикостероидами, хотя протокол исследования RECOVERY не предполагал изучение этого вопроса.

**С.В. Моисеев.** Применение ингибиторов ИЛ-6, включая левилимаб, предусмотрено во временных методических рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению новой коронаровирусной инфекции, которые постоянно обновляются Минздравом Российской Федерации на протяжении пандемии. В июне 2021 г. назначение тоцилизумаба для лечения COVID-19 было одобрено Американской администрацией по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами (FDA) у взрослых пациентов и детей, получающих системные глюкокортикостероиды и нуждающихся в оксигенотерапии, НИВЛ, ИВЛ или ЭКМО. В каких случаях и когда следует применять левилимаб или другие ингибиторы ИЛ-6 у пациентов с COVID-19?

**Л.А. Акулкина.** В последнее время увеличилось количество пациентов с COVID-19, которые самостоятельно или по рекомендации врача начинают прием иммуносупрессивных препаратов, прежде всего глюкокортикостероидов, уже с первых дней инфекции. Подобная практика опасна, так как подавление иммунного ответа при продолжающейся репликации вируса может привести к прогрессированию заболевания. Данную гипотезу подтверждают результаты исследования RECOVERY, в котором изучались различные препараты, в том числе дексаметазон, у пациентов с COVID-19. В этом исследовании лечение дексаметазоном привело к достоверному снижению 28-дневной летальности ($p<0,001$) госпитализированных пациентов [13]. Благоприятный эффект препарата на выживаемость наблюдался у пациентов, находившихся на ИВЛ или получавших оксигенотерапию, но отсутствовал у больных, не нуждавшихся в респираторной поддержке, а также у пациентов, у которых симптомы инфекции сохранялись менее 7 дней. Таким образом, слишком раннее введение дексаметазона в этом исследовании не улучшало прогноз у пациентов с COVID-19. Это объясняется тем, что воспаление, в том числе вызванное увеличением выброса провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-6 и фактор некроза опухоли альфа, является нормальным ответом хозяина на вирусную инфекцию, который необходим для элиминации вируса. Однако у части больных, инфицированных SARS-CoV-2, вирус вызывает чрезмерный воспалительный ответ, который напоминает синдром выделения цитокинов, или “цитокиновый шторм”, описанный при первичном и вторичном гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе и синдроме активации макрофагов, а также при CAR-T-клеточной терапии онкологических заболеваний [14]. Следует отметить, что при тяжелом течении COVID-19 концентрации циркулирующих цитокинов могут быть значительно ниже, чем при “классическом” синдроме выделения цитокинов или остром респираторном дистресс синдроме другой этиологии [15]. Предложенные ранее критерии диагностики синдрома выделения цитокинов не вполне пригодны для диагностики этого состояния при COVID-19. Например, к числу критериев, включенных в HScore, отнесены двух- или трехростковые цитопении (снижение содержания гемоглобина <9,2 г/дл, числа лейкоцитов ≤5000 в мл и/или тромбоцитов ≤110000 в мл) [16], которые при SARS-CoV-2 инфекции встречаются относительно редко [17,18], хотя лимфопения является одним из ключевых проявлений заболевания. Более того, при COVID-19 часто отмечается нейтрофильный лейкоцитоз, который ассоциировался с более тяжелым течением инфекции [19]. Соответственно, увеличение числа нейтрофилов при этом заболевании далеко не всегда является признаком присоединения бактериальной инфекции и основанием для назначения антибиотиков.

К настоящему времени различными группами авторов разработаны более специфичные для COVID-19 критерии диагностики синдрома выброса цитокинов, хотя общепринятые критерии по-прежнему отсутствуют. R. Caricchio и соавт. предложили использовать три группы критериев, отражающих (1) воспаление (увеличение содержания ферритина, СРБ, нейтрофилов) (2) гибель клеток и повреждение ткани (повышение активности печеночных аминотрансфераз, ЛДГ, D-димера, тропонина) и (3) преренальные электролитные нарушения (снижение анионного разрыва, увеличение содержания хлоридов, калия, креатинина) [20]. Использование указанных критериев позволило выделить пациентов с более тяжелым течением COVID-19, которое характеризовалось необходимостью в более длительной госпитализации и более высоким риском смерти. Кстати, увеличение абсолютного количества нейтрофилов более 11400 в мл авторы расценили как один из критериев диагностики синдрома выделения цитокинов при COVID-19.

B. Webb и соавт. при обследовании 299 госпитализированных пациентов с COVID-19 разработали шкалу cHIS, предназначенную для диагностики гипервоспалительного синдрома на основании анализа 6 критериев: лихорадка, активация макрофагов (гиперферритинемия), гематологические нарушения (увеличение отношения количества нейтрофилов и лимфоцитов), повреждение печени (активность ЛДГ или АСТ), коагулопатия (D-димер) и цитокинемия (СРБ, ИЛ-6 или триглицериды) [21]. Наличие по крайней мере двух из перечисленных критериев ассоциировалось с увеличением риска смерти или интубации.

На практике оценить целесообразность введения ингибиторов ИЛ-6 пациентам с COVID-19 часто несложно и без использования каких-либо шкал. Необходимость в назначении антицитокиновых препаратов обычно наблюдается на 6-9-й день болезни, если у пациента с КТ-признаками COVID-19 ассоциирован-

razbor3.qxp_Layout 1 19.09.2021 11:08 Page 73



ной пневмонии сохраняется лихорадка и/или отмечается нарастание лабораторных признаков воспаления, в том числе содержания С-реактивного белка (до 100-400 мг/л и более), ферритина, фибриногена, ИЛ-6, а также D-димера, особенно в сочетании со снижением $SpO_2 \leq 93\%$. Дополнительным доводом в пользу назначения ингибитора ИЛ-6 в подобных случаях может служить наличие факторов риска неблагоприятного течения COVID-19, таких как пожилой возраст, сахарный диабет, ожирение, ишемическая болезнь сердца [22,23].

**В.Б. Надточеева.** Показания к введению ингибиторов ИЛ-6 иллюстрирует приведенное выше наблюдение. У 56-летней пациентки в конце первой недели болезни выявлена COVID-19 ассоциированная пневмония (КТ-3), сопровождавшаяся гипоксией (снижением $SpO_2$ до 91% на воздухе), выраженной лимфопенией и высокой воспалительной активностью, в частности содержание СРБ увеличилось до 337 мг/л. Сохранение лихорадки после введения дексаметазона в дозе 20 мг/сут указывало на недостаточную эффективность глюкокортикостероида. На повышенный риск дальнейшего прогрессирования поражения легких при COVID-19 указывало наличие сахарного диабета 2 типа. Однократное подкожное введение левилимаба в дозе 324 мг уже в течение суток привело к нормализации температуры тела и улучшению состояния пациентки, а в течение последующих нескольких дней увеличилось $SpO_2$, восстановилось количество лимфоцитов в крови и снизились лабораторные признаки воспаления. Умеренный лейкоцитоз мы расценивали как признак не бактериальной инфекции, а воспаления, поэтому лечение антибиотиками не проводилось. Снижение количества лейкоцитов на фоне противовоспалительной терапии подтверждало правильность выбранной тактики лечения.

**С.В. Моисеев.** В настоящее время во всем мире для лечения COVID-19 широко применяют глюкокортикостероиды. Какова должна быть тактика назначения препаратов этой группы и ингибиторов ИЛ-6? С чего лучше начинать лечение?

**В.И. Шоломова.** В рандомизированных клинических исследованиях возможные варианты стратегии применения противовоспалительных препаратов у пациентов с COVID-19 не сравнивали. Данных о сравнительной эффективности глюкокортикостероидов и ингибиторов ИЛ-6 в профилактике неблагоприятных исходов заболевания также нет. Тем не менее, не вызывает сомнения, что глюкокортикостероиды обладают широким спектром противовоспалительной активности и дают необходимый эффект у значительной части пациентов с признаками синдрома выделения цитокинов. Глюкокортикостероиды подавляют экспрессию различных провоспалительных цитокинов и повышают выделение цитокинов, обладающих противовоспалительной активностью [24], поэтому их также можно считать антицитокиновыми препаратами, как и генно-инженерные биологические препараты или ингибиторы янус-киназ. Основным недостатком глюкокортикостероидов являются различные побочные эффекты, однако они чаще встречаются при длительном лечении препаратами этой группы и не представляют особой проблемы при кратковременном применении глюкокортикостероидов, особенно в небольших дозах, у пациентов с COVID-19. Лечение дексаметазоном или другими глюкокортикостероидами может привести к декомпенсации сахарного диабета, однако гликемический профиль обычно улучшается после снижения дозы или отмены этих препаратов. Соответственно, с этих препаратов обычно и начинают лечение. Кстати, в исследовании RECOVERY, в котором изучался тоцилизумаб, практически все пациенты на момент рандомизации уже получали дексаметазон или другие глюкокортикостероиды. Введение ингибитора ИЛ-6 необходимо при отсутствии быстрого ответа на введение глюкокортикостероида и, тем более, при продолжающемся нарастании воспалительного ответа и/или появлении признаков гипоксии. У пациентов со сниженной $SpO_2$, а также у больных, относящихся к группе риска, как в нашем наблюдении, лучше не ждать ответа на глюкокортикостероиды, а одновременно с ними сразу вводить ингибитор ИЛ-6.

**С.В. Моисеев.** В Российской Федерации для подавления чрезмерного воспалительного ответа у пациентов с COVID-19 рекомендуется применение не только глюкокортикостероидов и ингибиторов ИЛ-6, но и других антицитокиновых препаратов, в том числе ингибиторов янус-киназ (барицитиниба и тофацитиниба), ингибитора ИЛ-17 (нетакимаба) и ингибитора ИЛ-1 (канакинумаба), хотя назначение последнего мало реально в связи с очень высокой стоимостью препарата. Да и ингибиторы ИЛ-6 отличаются по механизму действия: левилимаб, тоцилизумаб и сарилумаб блокируют рецепторы ИЛ-6, а олокизумаб взаимодействует с самим цитокином. Обосновано ли комбинированное применение различных препаратов?

**М.Ю. Бровко.** Если исходить из концепции “цитокинового шторма” как основы прогрессирования COVID-19, то блокада действия различных цитокинов выглядит оправданной, хотя эффективность такого подхода в контролируемых исследованиях не изучалась и, соответственно, не доказана. При ревматических заболеваниях, таких как ревматоидный артрит, опыта комбинированной терапии различными генно-инженерными биологическими препаратами и/или ингибиторами янус-киназ также нет. Речь, конечно, не идет о глюкокортикостероидах, которые, как указано выше, сегодня являются компонентом терапии у большинства госпитализированных пациентов со средне-тяжелым и тяжелым течением COVID-19. Иногда комбинированная терапия является вынужденной мерой, например, в случае ухудшения состояния пациента, не ответившего на пероральный прием ингибитора янус-киназ, необходимо вводить ингибитор ИЛ-6. Различия механизмов действия ингибиторов ИЛ-6, по-видимому, не имеют большого значения, поэтому комбинированное применение разных препаратов этой группы, вряд ли, приве-

razbor3.qxp_Layout 1 19.09.2021 11:08 Page 74



дет к усилению эффекта по сравнению с таковым при введении одного и того же препарата. В исследовании CORONA, как и в других исследованиях ингибиторов ИЛ-6, допускалось повторное введение левилимаба открытым методом в случае отсутствия ответа на первую инъекцию исследуемого препарата двойным слепым методом. Как указано выше, доля пациентов, которым потребовалось повторное введение левилимаба, в основной группе составила около 12% и была в 3 раза меньше, чем в группе плацебо. Таким образом, почти в 90% случаев исследователи были удовлетворены результатами однократного введения ингибитора ИЛ-6. Конечно, этот показатель в достаточной мере условный и может существенно отличаться в разных выборках, так как результаты лечения любыми противовоспалительными препаратами в значительной степени зависят от тяжести течения COVID-19.

**С.В. Моисеев.** Необходимо ли измерять содержание ИЛ-6 при оценке показаний к введению ингибиторов этого цитокина?

**М.Ю. Бровко.** ИЛ-6 – это один из основных медиаторов воспаления. По данным нескольких мета-анализов, повышение концентрации этого цитокина ассоциировалось с более тяжелым течением и неблагоприятными исходами COVID-19, такими как госпитализация в ОРИТ и смерть [25-27]. Например, в одном из таких исследований у пациентов с осложненным течением COVID-19 содержание ИЛ-6 было почти в 3 раза выше, чем у больных с неосложненными формами заболевания [25]. По нашему опыту, увеличение содержания ИЛ-6 может предшествовать росту других лабораторных признаков воспаления, таких как СРБ, но на короткое время. Однако возможность планового определения концентрации ИЛ-6 имеется не во всех лечебных учреждениях, особенно при наличии большого потока пациентов с COVID-19. Да и измерение содержания этого цитокина не является обязательным, так как оценить необходимость во введении ингибиторов ИЛ-6 можно на основании клинической картины и изменений более доступных лабораторных маркеров, таких как СРБ и количество лимфоцитов в периферической крови. Как и другие лабораторные показатели, уровень ИЛ-6 является неспецифичным и повышается при воспалении любой природы, т.е. он не позволяет дифференцировать синдром выделения цитокинов при COVID-19 от бактериальной инфекции. Измерение содержания ИЛ-6 после введения левилимаба не имеет смысла, так как этот препарат блокирует рецепторы цитокина и не влияет на его содержание, которое обычно остается повышенным несмотря на положительную динамику других маркеров воспаления, в частности содержания СРБ или ферритина.

**С.В. Моисеев.** Тоцилизумаб выпускается в виде двух лекарственных форм – для внутривенного и подкожного введения, в то время как все остальные ингибиторы ИЛ-6 предназначены только для подкожного применения. Имеет ли значение путь введения этих препаратов при COVID-19?

**П.И. Новиков.** Однозначно ответить на этот вопрос сложно. С одной стороны, среди ингибиторов ИЛ-6 у пациентов с COVID-19 лучше всего изучен тоцилизумаб внутривенно, который применялся в большинстве рандомизированных и нерандомизированных клинических исследований. С другой стороны, всем больным с COVID-19, нуждающимся в ингибиторах ИЛ-6, вводить тоцилизумаб внутривенно нереально, учитывая дефицит этого препарата, который неизбежно усиливается во время подъемов заболеваемости, когда число госпитализированных пациентов быстро увеличивается. К настоящему времени накоплен опыт внутривенного введения подкожных форм ингибиторов ИЛ-6, хотя мы в своей практике чаще вводили их в соответствии с инструкцией по применению. В рандомизированных контролируемых исследованиях эффективность внутривенного и подкожного введения тоцилизумаба не сравнивали, а результаты нерандомизированных исследований оказались противоречивыми [4,28]. С.С. Боб - кова и соавт. сопоставили результаты внутривенного (n=114) и подкожного (n=86) введения тоцилизумаба и подкожного применения левилимаба (n=100) и олокизумаба (n=100) у 400 пациентов с COVID-19 [29]. Все изученные ингибиторы ИЛ-6 вызывали сопоставимое снижение содержания СРБ через 24 ч после введения, а достоверных различий летальности между группами не выявили. Таким образом, в этом исследовании тоцилизумаб не имел преимуществ перед ингибиторами ИЛ-6 для подкожного применения. Доводом в пользу возможности подкожного введения левилимаба служат и результаты рандомизированного исследования CORONA, которое подтвердило преимущество препарата перед плацебо у пациентов с COVID-19. При выборе пути введения необходимо учитывать состояние больного. В более тяжелых случаях, особенно при быстром нарастании гипоксии, вероятно, имеет смысл отдать предпочтение внутривенному введению.

**С.В. Моисеев.** Тактика медикаментозного лечения средне-тяжелых и тяжелых форм COVID-19 по-прежнему вызывает много вопросов, однако все же в этом направлении удалось достичь существенного прогресса, который прежде всего связан с применением глюкокортикостероидов и ингибиторов ИЛ-6. Потребность в последних в российских лечебных учреждениях остается высокой, поэтому расширение арсенала ингибиторов ИЛ-6 благодаря появлению левилимаба, разработанного российской фармацевтической компанией, имеет очень важное значение. Необходимо подчеркнуть, что эффективность левилимаба в лечении COVID-19 была установлена в рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании, в то время как многие лекарственные средства, которые в свое время использовали или пытались использовать при SARS-CoV-2 инфекции (гидроксихлорохин, лопинавир/ритонавир и др.), не выдержали этого испытания.

**Конфликт интересов:** нет.

1. Nogrady B. Mounting evidence suggests Sputnik COVID vaccine is safe and

razbor3.qxp_Layout 1 20.09.2021 13:02 Page 75



effective. Nature 2021 Jul 6. doi: 10.1038/d41586-021-01813-2. Epub ahead of print. PMID: 34230663.
2. Руженцова Т.А., Чухляев П.В., Хавкина Д.А. и др.. Эффективность и безопасность применения фавипиравира в комплексной терапии COVID-19 легкого и среднетяжелого течения. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение 2020;9(4):26-38 [Ruzhentsova TA, Chukhlyaev PV, Khavkina DA, et al. Efficacy and safety of favipiravir in a complex therapy of mild to moderate COVID-19. Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie 2020;9(4): 26-38 (In Russ.)].
3. Clinicaltriles.gov: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04397562?term=levilimab&draw=2&rank=1.
4. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. Lancet Rheumatol 2020;2:e474–8.
5. Menzella F, Fontana M, Salvarani C, et al. Efficacy of tocilizumab in patients with COVID-19 ARDS undergoing noninvasive ventilation. Crit Care 2020;24:589.
6. Gupta S, Wang W, Hayek SS, et al. Association between early treatment with tocilizumab and mortality among critically ill patients with COVID-19. JAMA Intern Med 2021;181(1):41-51.
7. Salvarani C, Dolci G, Massari M, et al; for the RCT-TCZ-COVID-19 Study Group. Effect of tocilizumab vs standard of care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2021;181(1):24-31
8. Hermine O, Mariette X, Tharaux P-L, et al; for the CORIMUNO-19 Collaborative Group. Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med; 2021;181(1):32-40.
9. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. N Engl J Med 2020;10.1056/NEJMoa2028836. doi:10.1056/NEJMoa2028836.
10. Salama C, Han J, Yau L, et al. Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. N Engl J Med 2021;384(1):20-30.
11. REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19. N Engl J Med. 2021;384(16):1491-502.
12. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet. 2021;397(10285):1637-45.
13. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med 2021; 384(8):693-704.
14. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. N Engl J Med 2020;383(23):2255-73.
15. Sinha P, Matthay MA, Calfee CS. Is a "cytokine storm" relevant to COVID-19? JAMA Intern Med 2020;383(23):2255-73.
16. Fardet L, Galicier L, Lambotte O. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. Arthritis Rheumatol 2014;66:2613–2620.
17. Agbuduwe C, Basu S. Haematological manifestations of COVID-19: From cytopenia to coagulopathy. Eur J Haematol 2020;105(5):540-6.
18. Cheung CKM, Law MF, Lui GCY, Wong SH, Wong RSM. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A haematologist's perspective. Acta Haematol 2021;144(1):10-23.
19. Huang G, Kovalic AJ, Graber CJ. Prognostic value of leukocytosis and lymphopenia for Coronavirus Disease severity. Emerg Infect Dis 2020;26(8):1839-41.
20. Caricchio R, Gallucci M, Dass C, et al. Preliminary predictive criteria for COVID-19 cytokine storm. Ann Rheum Dis 2021; 80(1):88-95.
21. Webb BJ, Peltan ID, Jensen P, et al. Clinical criteria for COVID-19-associated hyperinflammatory syndrome: a cohort study. Lancet Rheumatol 2020;2:e754–6.
22. Глыбочко П.В., Фомин В.В., Авдеев С.Н. и др. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке. Клин фармакол тер 2020;29(2):21-9 [Glybochko P, Fomin V, Avdeev S, et al. Clinical characteristics of 1007 intensive care unit patients with SARS-CoV-2 pneumonia. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(2):21-9 (In Russ.)].
23. Глыбочко П.В., Фомин В.В., Моисеев С.В. и др. Исходы у больных с тяжелым течением COVID-19, госпитализированных для респираторной поддержки в отделения реанимации и интенсивной терапии. Клин фармакол тер 2020;29(3):25-36 [Glybochko P, Fomin V, Moiseev S, et al. Clinical outcomes of patients with COVID-19 admitted for respiratory support to the intensive care units in Russia. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020; 29(3):25-36 (In Russ.)].
24. Hardy RS, Raza K, Cooper MS. Therapeutic glucocorticoids: mechanisms of actions in rheumatic diseases. Nature Rev Rheumatol 2020;16(3):133-44.
25. Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. Rev Med Virol 2020;30(6):1-9.
26. Zhu J, Pang J, Ji P, et al. Elevated interleukin-6 is associated with severity of COVID-19: a meta-analysis. J Med Virol 2021;93(1):35-7.
27. Aziz M, Fatima R, Assaly R. Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: A meta-analysis. J Med Virol 2020;92(11):2283-5.
28. Kaminski MA, Sunny S, Balabayova K, et al. Tocilizumab therapy for COVID-19: A comparison of subcutaneous and intravenous therapies. Int J Infect Dis. 2020;101:59-64.
29. Бобкова С.С., Жуков А.А., Проценко Д.Н. и др. Сравнительная эффективность и безопасность применения препаратов моноклональных антител к ИЛ-6 у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 тяжелого течения. Ретроспективное когортное исследование. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова 2021;1:69–76 [Bobkova SS, Zhukov AA, Protsenko DN, et al. Comparative study of monoclonal anti-IL6 antibodies in severe new coronavirus disease COVID-19 patients. Annals of Critical Care 2021;1:69–76 (In Russ.)].

## Levilimab, a monoclonal antibody to IL-6 receptors, in COVID-19

**P.I. Novikov, M.Yu. Brovko, V.I. Sholomova, L.A. Akulkina, V.B. Nadtocheeva, S.V. Moiseev**

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

Levilimab, a monoclonal antibody interacting with soluble and mebrane bound IL-6 receptors, was recently approved in Russia for the treatment of acute respiratory distress syndrome in COVID-19 patients. Efficacy and favorable safety profile of levilimab were shown in the randomised double-blind placebo controlled CORONA trial in 206 patients with COVID-19 associated pneumonia, who had at least one criteria of the disease severity, that is, increased respiration rate, reduced $SpO_2$ (≤93%) or $PaO_2/FiO_2$ (≤300 mm Hg), progressive lung disease, etc. The primary end-point of this study was the percentage of patients with stable improvement by ordinal scale (without a need in rescue levilimab injection) at day 14. Stable improvement was achieved in 63.1% and 42.7% of patients in the levilimab and placebo groups, respectively (p=0.0017), and this difference was consistent at the end of 30-day follow-up. Analysis of various secondary end-points, such as a need in rescue open-label levilimab or admission to ICU, confirmed efficacy of IL-6 inhibitor in patients with COVID -19. IL-6 inhibition was not associated with a higher risk of opportunistic infections. The authors present the case of successful levilimab administration in hospitalized patient with hypoxia and systemic inflammation and discuss the practical issues of IL-6 inhibitors use in COVID-19 patients.

**Key words.** *COVID-19, cytokine release syndrome, treatment, IL-6 inhibitors, levilimab.*

**Conflict of interest:** none declared.

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

**To cite:** Novikov P, Brovko M, Sholomova V, et al. Levilimab, a monoclonal antibody to IL-6 receptors, in COVID-19. Klini cheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(3):67-75 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2021-3-67-75.

case3.qxp_Layout 1 20.09.2021 13:13 Page 76

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

# Клиническая роль ультразвуковой оценки венозного печеночного застоя (VExUS) у пациента с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности и сердечно-печеночным синдромом

Р.Ш. Асланова, Ж.Д. Кобалава, А.Ф. Сафарова, А.А. Лапшин, М.В. Вацик-Городецкая

Российский университет дружбы народов (РУДН), ГКБ им. В.В. Виноградова, Москва

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

**Для цитирования:** Асланова Р.Ш., Кобалава Ж.Д., Сафарова А.Ф.и др. Роль ультразвуковой оценки венозного печеночного застоя (VExUS) у пациента с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности и сердечно-печеночным синдромом. Клин фармакол тер 2021;30(3):76-80 [Aslano va RSh, Kobalava ZhD, Safarova AF, et al. Ultrasound evaluation of venous hepatic congestion assessed by VExUS in a patient with decompensated chronic heart failure and cardio-hepatic syndrome. Klini cheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(3):76-80 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2021-3-76-80.

VExUS (оценка венозного застоя с помощью ультразвука) — протокол, разработанный для оценки тяжести венозного печеночного застоя с помощью ультразвукового исследования. В статье представлено описание клинического случая применения протокола VExUS в динамике в дополнение к традиционному физическому осмотру у пациентки с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности и сердечно-печеночным синдромом.

**Ключевые слова:** *VExUS, декомпенсация хронической сердечной недостаточности, сердечно-печеночный синдром.*

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — важная медицинская, социальная и экономическая проблема, что определяется ее высокой распространенностью, большими затратами, в том числе связанными с повторными госпитализациями, и неблагоприятным прогнозом [1]. Несмотря на современные достижения в области лечения этого состояния, наблюдается неуклонный рост распространенности ХСН [2]. Прогрессирование заболевания ведет к повреждению внутренних органов за счет их гипоперфузии и системного застоя, что позволяет рассматривать ХСН как полиорганную патологию [3]. ХСН может сопровождаться печеночной дисфункцией, которую в настоящее время обозначают термином “сердечно-печеночный синдром” (СПС) [4]. Длительное течение ХСН сопровождается прогрессирующим развитием фиброза печени с нарушением ее синтетической функции и ассоциируется с ухудшением прогноза [5]. Ретроспективный анализ клинических исследований показал, что СПС при декомпенсации ХСН наблюдается в среднем у 85,1% больных [6,7]. Основными механизмами развития СПС при декомпенсации ХСН считают снижение печеночного кровотока с развитием цитолиза при левожелудочковой недостаточности и повышение венозного внутрипеченочного давления при правожелудочковой недостаточности.

Точная оценка венозного застоя играет ключевую роль как в диагностике, так и в оценке эффективности терапии у пациентов с ХСН. Характерной особенностью СПС является нарастание венозного застоя, проявляющееся расширением печеночных и портальной вен и изменением формы кровотока, которые могут быть оценены при ультразвуковом исследовании. Одним из перспективных и информативных методов является комплексная последовательная ультразвуковая оценка венозного застоя по протоколу VExUS, позволяющая объективно оценить наличие и выраженность застоя с изучением порто-печеночных допплеровских волн в дополнение к измерению диаметра нижней полой вены [8].

В качестве иллюстрации использования комплексной ультразвуковой оценки венозного застоя на фоне стандартной терапии ХСН приводим наблюдение пациентки с декомпенсацией ХСН и СПС.

Пациентка 57 лет с избыточной массой тела, длительным анамнезом гипертонической болезни, постоянной формой фибрилляции предсердий и хронической железодефицитной анемией госпитализирована в январе 2021 г. в Центр сердечной

case3.qxp_Layout 1 19.09.2021 11:12 Page 77



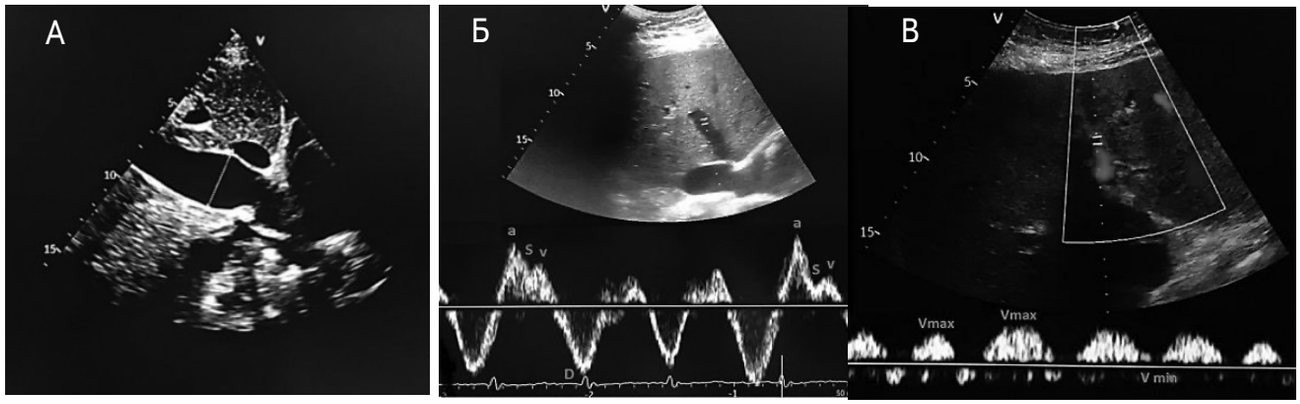


**Рис. 1. VExUS при -. А – диаметр нижней полой вены 2,8 см. Б – допплерография печеночной вены (реверсия S-волны). В – допплерография портальной вены (PI=100%).**

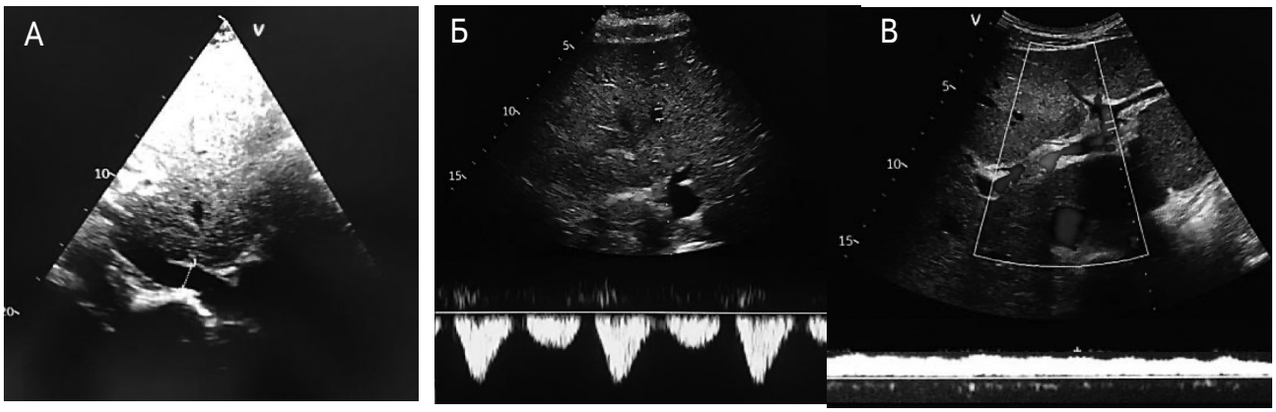


**Рис. 2. VExUS в динамике. А – диаметр нижней полой вены 1,9 см. Б – допплерография печеночной вены (S>D). В – допплерография портальной вены (PI=28%).**

недостаточности РУДН на базе ГКБ им. В.В. Виноградова ДЗ г. Москвы с жалобами на нарастающую слабость, одышку и отеки нижних конечностей. С 2018 г. у пациентки появились и начали нарастать симптомы ХСН.

При поступлении состояние средней тяжести. В сознании, положение активное, симметричные отеки голеней и стоп, набухание яремных вен в положении сидя. Окружность талии 126 см, индекс массы тела 46,6 кг/м$^2$. При аускультации легких определялись жесткое дыхание, ослабленное в нижних отделах, влажные незвучные мелкопузырчатые хрипы. Частота дыхательных движений 26 в минуту. Сатурация кислорода на воздухе 95%. Живот увеличен за счет подкожно-жировой клетчатки, не вздут, безболезненный. При пальпации край печени выступает из-под края реберной дуги на 2 см, край печени ровный, мягкоэластичный. Тоны сердца приглушены, аритмичные, выслушивается акцент 2 тона на легочной артерии, шумы отсутствуют. АД 140/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 140 в минуту, дефицит пульса отсутствует.

На ЭКГ – тахисистолическая форма фибрилляции предсердий. На рентгенограмме органов грудной клетки выявлены признаки застоя по малому кругу кровообращения. В общем анализе крови при поступлении отмечалась гипохромная микроцитарная анемия (Hb 110 г/л). В биохимическом анализе крови обращали на себя внимание гипопротеинемия (62,5 г/л), синдром цитолиза (АЛТ 250,6 Ед/л, АСТ 273,1 Ед/л), повышение уровней ЛДГ (270,67 Ед/л), креатинина (112 мкмоль/л) и NT-proBNP (1070 пг/мл).

При выполнении теста с 6-минутной ходьбой прошла 130 м, что соответствует ХСН IV функционального класса. При эхокардиографии выявлены снижение фракции выброса левого желудочка до 35%, расширение левых отделов сердца, умеренная митральная и трикуспидальная регургитация, незначительный гидроперикард.

При ультразвуковом исследовании по протоколу VExUS наблюдались расширение нижней полой вены до 2,8 см с отсутствием коллабирования на вдохе (рис. 1А), расширение печеночных вен с обратным венозным кровотоком, реверсия систолического компонента (рис. 1Б) и пульсирующий кровоток в портальной вене, индекс пульсации – 65% (рис. 1В), что соответствовало выраженному венозному застою.

case3.qxp_Layout 1 20.09.2021 13:20 Page 78



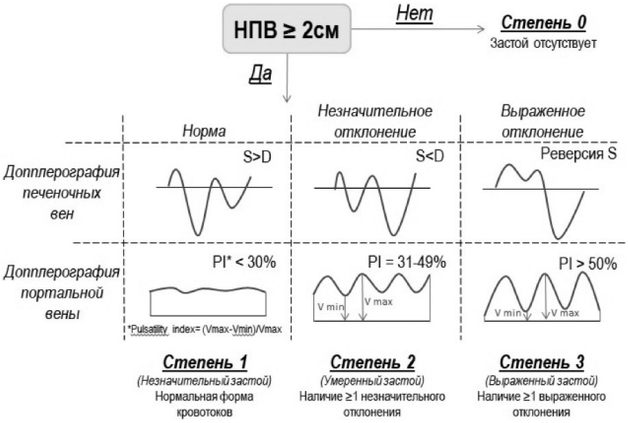


**Рис. 3. Шкала VExUS (шкала оценки венозного застоя)**

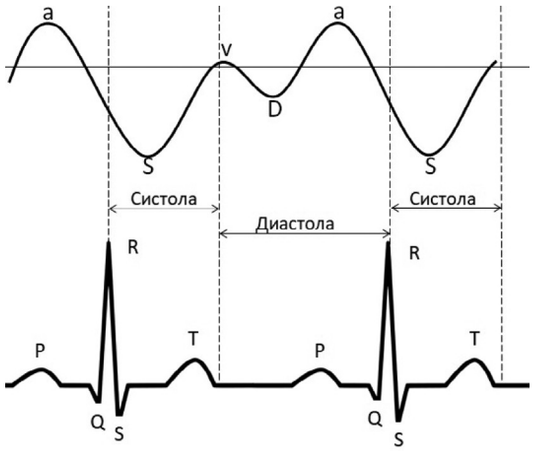


**Рис. 4. Формы волны печеночных вен при допплерография, синхронизация с ЭКГ.** а пик – сокращение предсердий, S волна – сокращение желудочков, v пик – раскрытие трикуспидального клапана, D волна – диастола желудочков.

На фоне стандартной терапии у пациентки регрессировали симптомы ХСН: уменьшилась одышка, разрешились отеки, отмечался положительный диурез, увеличилась пройденная за 6 мин дистанция до 330 м. Через 6 дней проведено повторное ультразвуковое исследование по протоколу VExUS, который продемонстрировало разрешение венозного застоя – диаметр нижней полой вены составлял 1,9 см с коллабированием на вдохе более 50% (рис. 2А), отсутствовало расширение порто-печеночных вен (рис. 2Б,В). В анализах крови отмечено снижение активности печеночных ферментов, уровней креатинина и NT-proBNP.

## Обсуждение

Ведущим в клинической картине был синдром ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка в сочетании с лабораторными признаками синдрома цитолиза. Поражение сердце было обусловлено длительной артериальной гипертонией и фибрилляцией предсердий. При ультразвуковом исследовании по протоколу VExUS был выявлен выраженный порто-печеночный венозный застой, который разрешился на фоне стандартной терапии, что подтверждало связь печеночной дисфункции с декомпенсацией ХСН.

Некоторые авторы предлагают выделять 5 типов СПС [6]:

1-й тип (острый сердечно-печеночный синдром) – острое кардиогенное повреждение печени (гипоксический/ишемический гепатит, шоковая печень) при быстром ухудшении функции сердца (острая декомпенсированная сердечная недостаточность, тромбоэмболия легочной артерии, острый коронарный синдром).

2-й тип (хронический сердечно-печеночный синдром) – хроническое повреждение печени (кардиальный фиброз/цирроз печени, застойная гепатопатия) при ХСН.

3-й тип (острый печеночно-сердечный синдром) – острая сердечная недостаточность, развивающаяся при быстром ухудшении функции печени.

4-й тип (хронический печеночно-сердечный синдром) – цирротическая кардиопатия.

5-й тип (вторичный сердечно-печеночный синдром) – сочетанная дисфункция сердца и печени, вызванная острыми или хроническими системными заболеваниями.

Типичными лабораторными признаками СПС при декомпенсации ХСН является быстрое и выраженное (более чем 10-кратное) повышение активности аминотрансфераз и ЛДГ, как правило, спустя 1-3 дня после нарастания гемодинамических нарушений. Характерная черта кардиогенного поражения печени, отличающая его заболеваний печени другой этиологии, – отношение активности АЛТ/ЛДГ <1,5 на ранней стадии повреждения печени [9]. Учитывая клинико-лабораторные данные, у представленной пациентки развился СПС 2 типа.

Поскольку печень окружена капсулой, венозный застой приводит к увеличению ее плотности. Особенностью застойной гепатопатии является обратимость венозного полнокровия, а иногда и фиброза при условии адекватного лечения ХСН.

В настоящее время отсутствуют общепринятые методы объективной оценки венозного застоя у пациентов с СПС и декомпенсацией ХСН. Клинически декомпенсация ХСН проявляется нарастанием одышки при физической нагрузке, набуханием яремных вен, появлением отеков и асцита, увеличением размеров печени, однако указанные симптомы обычно возникают в поздней стадии ХСН. Для оценки венозного застоя измеряют центральное венозное давление с помощью центрального катетера и давление заклинивания легочных артерий с помощью катетеризации правых отделов сердца. Однако инвазивность данных методик и возможные серьезные осложнения исключают их рутинное применение в обычной клинической практике. В то же время ультразвуковое исследование по протоколу VexUS поз-

case3.qxp_Layout 1 20.09.2021 14:18 Page 79



воляет неинвазивно оценить венозный застой на основании диаметра нижней полой вены и изменения формы венозной волны в портальной и печеночных венах.

Протокол VExUS был разработан W. Beaubien-Souligny и соавт. для пациентов, перенесших операции на сердце, у которых была продемонстрирована связь между выраженностью венозного застоя и развитием острого повреждения почек (ОПП) [8]. Результаты исследования V. Bhardwaj и соавт. подтвердили корреляцию допплеровской оценки порто-печеночных вен с развитием ОПП у пациентов с кардиоренальным синдромом: у 67% пациентов улучшение функции почек коррелировало с уменьшением венозного застоя [10].

Методика оценки выраженности венозного застоя по протоколу VExUS представлена на рис. 3. Первый шаг – измерение диаметра нижней полой вены, величина которого и изменения его во время дыхания отражают давление в правом предсердии. У пациентов с самостоятельным дыханием диаметр нижней полой вены менее 2,1 см и ее спадение более чем на 50% при вдохе за счет отрицательного внутригрудного давления указывают на нормальное давление в правом предсердии (3-5 мм рт. ст.) [11]. Хотя измерение диаметра нижней полой вены часто проводится в клинической практике, использование этого показателя для выявления застоя имеет многочисленные ограничения [12]. Нужно учитывать факторы, приводящие к ложному коллапсу, такие как высокое стояние диафрагмы, повышение внутрибрюшного давления (при напряженном асците) и внутригрудного давления [13]. Расширение нижней полой вены может отмечаться при тяжелой трикуспидальной регургитации, что приводит к ошибочной оценке выраженности застоя крови [14].

Если диаметр нижней полой вены составляет ≥2 см, необходимо перейти к следующему шагу – оценке формы венозного кровотока в печеночных и портальной венах. В норме венозный печеночный кровоток имеет сложную форму, которая характеризуется наличием нескольких пиков и волн, отражающих изменение давления в правом предсердии во все фазы сердечного цикла. Большая часть кровотока в печеночной вене идет к сердцу (антеградно) и состоит из волн S (систолической) и D (диастолической) – ниже базовой линии. В норме скорость S волны больше D волны. Ретроградный кровоток отображается пиками a и v, возникающими в результате сокращения предсердий в конце диастолы и раскрытия трикуспидального клапана в конце систолы и начале диастолы, соответственно (рис. 4). При выраженном печеночном застое форма венозного кровотока в печеночной вене может отклоняться от нормы в виде уменьшения систолической волны или полной ее реверсии [15]. В режиме цветового допплеровского картирования можно визуализировать движение тока крови из печеночных вен в нижнюю полую вену и обратно – симптом “to-and-from” (“туда-обратно”) [16].

Портальная вена в норме отличается непрерывным гепатопетальным кровотоком (к печени). При повышении центрального венозного давления давление в правом предсердии может передаваться в портальную вену и сопровождаться пульсирующим потоком крови. Пульсацию портальной вены можно оценить по формуле индекса пульсации (PI) = [(Vmax-Vmin)/Vmax] Ш100%, который в норме должен быть менее 30%. При выраженном отклонении от нормы отмечается усиление пульсации портального кровотока, а индекс пульсации превышает 50%.

## Заключение

Таким образом, комплексная ульразвуковая оценка венозного печеночного застоя по протоколу VExUS может дополнить традиционные инструментальные и клинические методы диагностики и оценить динамику повышенного венозного застоя у пациента с декомпенсацией ХСН и СПС на фоне диуретической терапии.

**Конфликт интересов:** нет.


1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2014;129:e28-292.
2. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. Circulation Heart Failure 2013;6:606-19.
3. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология 2018;58(6S):8-158 [Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologiia 2018;58(6S):8-158 (In Russ.)].
4. Poelzl G, Auer J. Cardiohepatic syndrome. Curr Heart Failure Rep 2015;12(1):68–78.
5. Nikolaou M, Parissis J, Yilmaz M, et al. Liver function abnormalities, clinicalprofile, and outcome in acute decompensated heart failure. Eur Heart J 2012;34(10):742-9.
6. Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В., Соловьева А.Е. Сердечно-печеночный синдром при сердечной недостаточности: распространенность, патогенез, прогностическое значение. Кардиология 2016;56:63-71 [Kobalava ZD, Villevalde SV, Soloveva AE. Cardio-hepatic syndrome in heart failure: prevalence, pathogenesis and prognostic significance. Kardiologiia 2016;56:63-71 (In Russ.)].
7. Виллевальде С.В., Кобалава Ж.Д., Соловьева А.Е., Моисеев В.С. Сочетание нарушений функции почек и печени при декомпенсации сердечной недостаточности. Терапевтический архив 2016;6:40-4 [Villevalde SV, Kobalava ZD, Soloveva AE, Moiseev VS. The concurrence of kidney and liver dysfunctions in decompensated heart failure. Terapevticheskii arkhiv 2016;6:40-4 (In Russ.)].
8. Beaubien-Souligny W, Rola P, Haycock K, et al. Quantifying systemic congestion with Point-Of-Care ultrasound: development of the venous excess ultrasound grading system. Ultrasound J 2020;12(1):16.
9. Cassidy WM. Serum lactic dehydrogenase in the differential diagnosis of acute hepatocellular injury. J Clin Gastroenterol 1994;19:118–121.
10. Bhardwaj V, Vikneswaran G, Rola P, et al. Combination of inferior vena cava diameter, hepatic venous flow, and portal vein pulsatility index: Venous Excess Ultrasound Score (VEXUS Score) in predicting acute kidney injury in patients with cardiorenal syndrome: A prospective cohort study. Indian J Crit Care Med 2020;24(9):783–9.
11. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the american society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. J Am Soc Echocardiogr 2015;28:1-39 e14.
12. Via G, Tavazzi G, Price S. Ten situations where inferior vena cava ultrasound may fail to accurately predict fluid responsiveness: a physiologically based point of view. Intensive Care Med 2016;42(7):1164–7.
13. Vieillard-Baron A, Evrard B, Repesse X, et al. Limited value of end-expiratory inferior vena cava diameter to predict fluid responsiveness impact of intra- abdominal pressure. Intensive Care Med 2018;44(2):197–203.
14. Scheinfeld MH, Bilali A, Koenigsberg M. Understanding the spectral Doppler waveform of the hepatic veins in health and disease. Radiographics 2009;29:2081–98.
15. Moller S, Dumcke C, Krag A. The heart and the liver. Expert Rev. Gastroenterol Hepatol 2009;3(1):51–64.
16. Federle MP, Jeffrey RB, Woodward PJ, et al. Diagnostic Imaging: Abdomen. Second edition. Lippincott Williams &Wilkins, 2009. 1288 p.

case3.qxp_Layout 1 19.09.2021 11:12 Page 80



## Ultrasound evaluation of venous hepatic congestion assessed by VExUS in a patient with decompensated chronic heart failure and cardio-hepatic syndrome

**R.Sh. Aslanova, Zh.D. Kobalava, A.F. Safarova, A.A. Lapshin, M.V. Vatsik-Gorodetskaya**

Peoples' Friendship University of Russia (RUDN), Vinogradov City Clinical Hospital, Moscow, Russia

VExUS (Venous Excess Ultrasound Score) is a protocol developed to assess the severity of venous hepatic congestion using ultrasound. The article describes a clinical case of the VExUS protocol use in a patient with acute decompensated heart failure and cardio-hepatic syndrome.

**Key words:** *VExUS, acute decompensated heart failure, cardio-hepatic syndrome.*

**Conflict of interest:** none declared

**Correspondence to:** A.F. Safarova. Vinogradov City Clinical Hospital. Vavilova 61, Moscow 117292, Russia. aytensaf@mail.ru.

**To cite:** Aslanova RSh, Kobalava ZhD, et al. Ultrasound evaluation of venous hepatic congestion assessed by VExUS in a patient with decompensated chronic heart failure and cardio-hepatic syndrome. Klini cheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(3):76-80 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2021-3-76-80.