ISSN 0869 5490

# КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ

2022.2

## КАРДИОЛОГИЯ

Оценка венозного застоя по шкале VExUS при хронической сердечной недостаточности

Артериальная гипертония у мужчин призывного возраста

Ирбесартан в лечении сердечно-сосудистых болезней

Статин-индуцированная аутоиммунная миопатия

Толперизон в лечении неспецифической боли в спине

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 при сахарном диабете 2 типа

Иммуносупрессивные препараты в лечении тяжелой бронхиальной астмы

Определение оптимальной дозы преднизолона при воспалительных заболеваниях кишечника

## COVID-19

Эффективность вакцины Гам-КОВИД-Вак в профилактике смерти госпитализированных больных с COVID-19

Олокизумаб в лечении COVID-19

## РЕДКИЕ БОЛЕЗНИ

Дифференциальный диагноз системных аутовоспалительных заболеваний

Атипичный гемолитико-уремический синдром

ФармаПресс

# ЭЛИЗАРИЯ®

ЭКУЛИЗУМАБ

- **Первый биоаналог экулизумаба[1-3]**
- Быстро и стабильно снижает активность терминального комплекса комплемента[1,2]
- Предотвращает внутрисосудистый гемолиз у больных пароксизмальной ночной гемоглобинурией[1,2]
- Улучшает качество жизни пациентов[1]

**Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Элизария®. Регистрационный номер:** ЛП-005395-110319. **Фармакодинамика.** Экулизумаб подавляет активность терминального комплекса комплемента человека, обладая высокой аффинностью к его C5-компоненту, вследствие чего полностью блокируется расщепление компонента C5 на C5a и C5b и образование терминального комплекса комплемента C5b-9. Таким образом, экулизумаб восстанавливает регуляцию активности комплемента в крови и предотвращает внутрисосудистый гемолиз у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ), а также предотвращает избыточную активность терминального комплекса у пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС), где причиной заболевания является генетически обусловленная дисрегуляция системы комплемента. С другой стороны, дефицит терминального комплекса комплемента сопровождается повышенной частотой развития инфекций инкапсулированными микроорганизмами, главным образом, менингококковой инфекции. При этом экулизумаб поддерживает содержание ранних продуктов активации комплемента, необходимых для опсонизации микроорганизмов и выведения иммунных комплексов. Лечение препаратом Элизария® сопровождается быстрым и стабильным снижением активности терминального комплекса комплемента. **Показания к применению.** Препарат Элизария® показан для лечения пациентов с: пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ). Эффективность экулизумаба подтверждена у пациентов с гемолизом и сопутствующими клиническими симптомами, свидетельствующими о высокой активности заболевания, вне зависимости от потребности в гемотрансфузиях в анамнезе; атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС). **Противопоказания для применения.** Повышенная чувствительность к экулизумабу, белкам хомячков или другим компонентам препарата. Период грудного вскармливания. Активная инфекция Neisseria meningitidis. Отсутствие вакцинации против Neisseria meningitidis (если нет соответствующей профилактической антибиотикотерапии в течение 2 недель после вакцинации). **Способ применения и дозы.** Внутривенно капельно в течение 25–45 минут для взрослых и в течение 1–4 часов для пациентов детского возраста. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия: курс лечения для взрослых пациентов (≥ 18 лет) включает 4-недельный начальный цикл с последующим циклом поддерживающей терапии. Начальный цикл: 600 мг препарата Элизария® 1 раз в неделю в течение 4 недель. Поддерживающая терапия: 900 мг препарата Элизария® на 5-й неделе, с последующим введением 900 мг препарата Элизария® каждые 14 ± 2 дней. Атипичный гемолитико-уремический синдром: курс лечения для взрослых пациентов (≥ 18 лет) включает 4-недельный начальный цикл с последующим циклом поддерживающей терапии. Начальный цикл: 900 мг препарата Элизария® 1 раз в неделю в течение 4 недель. Поддерживающая терапия: 1200 мг препарата Элизария® на 5-й неделе, с последующим введением 1200 мг препарата Элизария® каждые 14 ± 2 дней. **Применение в педиатрии.** Для пациентов с ПНГ и аГУС моложе 18 лет доза препарата Элизария® определяется в зависимости от веса ребенка. **Побочные действия.** Наиболее частым нежелательным явлением при лечении экулизумабом являлась головная боль (отмечалась, главным образом, в начальном цикле терапии). Наиболее тяжелым нежелательным явлением являлся менингококковый сепсис. **Организация, принимающая претензии по качеству и сообщения о нежелательных реакциях от потребителей:** АО «ГЕНЕРИУМ», 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273, т/ф +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14, pv@generium.ru.
Для получения более подробной информации ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Элизария® перед его назначением.[3]

**1.** 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. (Кулагин А., Птушкин В., Лукина Е. и др. III фаза клинического исследования Элизарии® и Солириса® у взрослых пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией: результаты сравнительного анализа эффективности, безопасности и фармакологических данных. Журнал Блад. 2019; 134 (прил. 1): 3748). **2.** 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 нелеченых пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией в фазе индукции терапии. Терапевтический архив. 2020; 92 (7): 77–84. **3.** Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Элизария®, http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

АО «ГЕНЕРИУМ». 123112, г. Москва, ул. Тестовская, д. 10, подъезд 2
Тел./факс: +7 (495) 988-47-94, www.generium.ru

Generium Pharmaceuticals

# КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ

2022, том 31, номер 2. Издается 4 раза в год с 1992 г. Индекс 71305

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

С.В. МОИСЕЕВ *профессор*

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

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

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

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

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

А.Я. ИВЛЕВА *профессор, Москва*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

5 **Дифференциальная диагностика системных аутовоспалительных заболеваний**

С.В. Моисеев, В.В. Рамеев

## ЛЕКЦИЯ

14 **Терапевтический потенциал толперизона (Мидокалм) в лечении неспецифической боли в нижней части спины**

Н.В. Титова

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

20 **Эффективность вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) в профилактике тяжелого течения COVID-19 и смерти у госпитализированных взрослых пациентов**

В.Б. Надточеева, Н.М. Буланов, Л.А. Акулкина, Т.К. Берзегова, А.А. Будко, М.В. Калашников, А.С. Моисеев, Н.А. Таирова, Е.А. Тао , Г.А. Твердохлебов, Е.Е. Филатова, Г.К. Чучин, Н.В. Шахгильдян, А.А. Щепалина, А.Ю. Суворов, А.М. Кучиева, М.П. Васильева, П.И. Новиков, Ю.Д. Сорокин, В.И. Шоломова, М.Ю. Бровко, С.В. Моисеев

27 **Характеристика венозного застоя по шкале VExUS у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточностью**

Р.Ш. Асланова, Ж.Д. Кобалава, А.Ф. Сафарова, М.В. Вацик-Городецкая, В.П. Ефимова, Э. Кабельо Монтойа Флора, А.О. Курлаева, А.А. Абрамов

32 **Технология построения функции эффективности преднизолона на клинической модели лечения воспалительных заболеваний кишечника**

О.П. Алексеева, С.В. Криштопенко, А.А. Алексеева

37 **Особенности артериальной гипертонии у мужчин призывного возраста**

Б.В. Уваровская, Н.Н. Шиндряева, М.О.Астаева, М.В. Мельник

ЗА ПОСЛЕДНИЕ 7 ЛЕТ ВАРДАН ПЕРЕНЁС **3 НЕНУЖНЫЕ ОПЕРАЦИИ** И ПОСЕТИЛ **19 ВРАЧЕЙ,** НО НЕ ПОЛУЧИЛ ВЕРНОГО ДИАГНОЗА

**СТАНЬТЕ ПЕРВЫМ,** КТО ПРЕКРАТИТ ЕГО СТРАДАНИЯ

# ЗАПОМНИТЕ ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ:

- ПЕРИОДИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА
- БОЛЬ В ЖИВОТЕ И/ИЛИ ГРУДИ
- ПЕРЕХОДЯЩИЕ БОЛИ И ВОСПАЛЕНИЕ СУСТАВОВ
- ЭТНИЧЕСКАЯ ПРИНАДЛЕЖНОСТЬ*
- ПОХОЖИЕ ПРИЗНАКИ У РОДСТВЕННИКОВ

УЗНАТЬ БОЛЬШЕ:

* Для периодической болезни характерна этническая принадлежность. Самыми подверженными являются: евреи-сефарды (североафриканские, неашкеназские евреи), турки, арабы и армяне [1].

[1] Адаптировано из Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial Mediterranean fever in the World. Arthritis Rheum. 2009 Oct 15; 61 (10): 1447–1453. doi: 10.1002/art.24458. Использованные изображения не являются изображениями реальных пациентов. Только для медицинских и фармацевтических работников. Материал подготовлен при поддержке ООО «Новартис Фарма».

**ООО «Новартис Фарма», 125315, г. Москва, Ленинградский пр-т, д. 70. Тел. (495) 967-12-70, Факс (495) 967-12-68. www.novartis.ru.**

**454897/GenMed/A4/0522/0**

## КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

43 **Атипичный гемолитико-уремический синдром: клиническая картина, диагностика и лечение**

Ю.В. Коротчаева, Н.Л. Козловская, К.А. Демьянова, М.В. Алексеева, А.В. Скворцов, С.В. Моисеев

51 **Эффективность и безопасность олокизумаба, ингибирующего интерлейкин-6, в лечении COVID-19 у госпитализированных пациентов**

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

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

57 **Клинико-фармакологические особенности и место ирбесартана в лечении сердечно-сосудистых заболеваний**

Е.В. Реброва, Е.В. Ших, А.Ю. Рязанова

62 **Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1: возможности применения для лечения больных сахарным диабетом 2 типа**

О.Е. Супрун, А.Э. Багрий, Е.С. Михайличенко, М.Е. Кривущева

69 **Возможности использования иммуносупрессоров и их аэрозольной доставки в легкие при лечении тяжелой бронхиальной астмы**

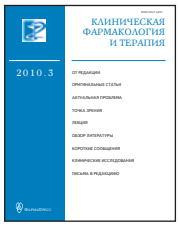
В.И. Кобылянский

## БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

76 **Диагностика и лечение статин-индуцированной некротизирующей аутоиммунной миопатии**

А.Б. Сумароков, М.В. Ежов


**www.clinpharm-journal.ru**




# КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ

**2022, 1-4**


1 Гастроэнтерология, гепатология
Антитромботические средства
Ревматология

2 Антимикробная химиотерапия
Дерматология
Проблемы эндокринологии

3 Кардиология
Ревматология
Проблемы урологии

4 Пульмонология
Нефрология
Неврология и психиатрия


**ИНДЕКСЫ 71305 и 47217 каталога Роспечати**


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


## ИНФОРМАЦИЯ О ПОДПИСКЕ

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

Желающие могут подписаться непосредственно в редакции. Для этого необходимо перечислить 860 руб.

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

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

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

# CLINICAL PHARMACOLOGY AND THERAPY

2022, VOL. 31, ISSUE 2



PERSPECTIVE

5 **Differential diagnosis of autoinflammatory diseases**

S. Moiseev, V. Rameev

LECTURE

14 **Tolperisone for the treatment of low back pain**

N.V. Titova

ORIGINAL ARTICLES

20 **Outcomes of breakthrough COVID-19 in hospitalised adult patients vaccinated with Gam-COVID-Vac (Sputnik V)**

V. Nadtocheeva, N. Bulanov, L. Akulkina, T. Berzegova, A. Budko, M. Kalashnikov, A. Moiseev, N. Tairova, E. Tao, G. Tverdokhlebov, E. Filatova, G. Chuchin, N. Shakhgildyan, A. Schepalina, A. Suvorov, A. Kuchieva, M. Vasilyeva, P. Novikov, Yu. Sorokin, V. Sholomova, M. Brovko, S. Moiseev

27 **Venous congestion on the VExUS scale in patients with decompensated heart failure**

R.Sh. Aslanova, Zh.D. Kobalava, A.F. Safarova, M.V. Vatsik-Gorodetskaya, V.P. Efimova, E. Cabello Montoya Flora, A.O. Kurlaeva, A.A. Abramov

32 **Constructing the function of prednisone efficacy for the treatment of inflammatory bowel diseases based on a clinical model**

O.P. Alekseeva, S.V. Krishtopenko, A.A. Alekseeva

37 **Arterial hypertension in male conscripts**

B.V. Uvarovskaia, N.N. Shindryaeva, M.O. Astaeva, M. V. Melnik

CLINICAL CASE DISCUSSION

43 **Atypical hemolytic-uremic syndrome: clinical presentation, diagnosis and treatment**

Yu. Korotchaeva, N. Kozlovskaya, K. Demyanova, M. Alexeeva, A. Skvortsov, S. Moiseev

51 **Efficacy and safety of olokizumab, interleukin-6 inhibitor, in hospitalized patients with COVID-19**

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

LITERATURE REVIEW

57 **Clinical and pharmacological features and place of irbesartan in the treatment of cardiovascular diseases**

E.V. Rebrova, E.V. Shikh, A.Yu. Ryazanova

62 **Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus**

O. Suprun, A. Bagriy, E. Mykhailichenko, M. Krivushcheva

69 **Immunosuppressive agents and their aerosol delivery in severe bronchial asthma**

V.I. Kobylyansky

DRUG SAFETY

76 **Diagnosis and treatment of statin-induced necrotizing autoimmune myopathy**

A.B. Sumarokov, M.V. Ezhov



e-mail: avt420034@yahoo.com

**www.clinpharm-journal.ru**

# Дифференциальный диагноз системных аутовоспалительных заболеваний

С.В. Моисеев, В.В. Рамеев

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. avt420035@yahoo.com.

**Для цитирования:** Моисеев С.В., Рамеев В.В. Дифференциальный диагноз системных аутовоспалительных заболеваний. Клин фармакол тер 2022;31(2):5-13 [Moiseev S, Rameev V. Differential diagnosis of systemic autoinflammatory diseases. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(2):5-13 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2022-2-5-13.

Иммуновоспалительные заболевания сегодня рассматривают как континуум, предполагающий сложное взаимодействие нарушений врожденного (аутовоспаление) и приобретенного (аутоиммунитет) иммунного ответа. Аутовоспалительные реакции являются ключевым фактором патогенеза многочисленных, но редко встречающихся моногенных аутовоспалительных заболеваний и некоторых полигенных болезней (таких как болезнь Стилла взрослых или идиопатический рецидивирующий перикардит). Предполагать аутовоспалительное заболевание следует при наличии клинических (прежде всего лихорадки) и лабораторных (повышение СОЭ и содержания С-реактивного белка, нейтрофильный лейкоцитоз) признаков воспаления, которые нельзя объяснить другими более частыми причинами, такими как инфекции, злокачественные новообразования или аутоиммунные заболевания. Для многих чаще встречающихся моногенных аутовоспалительных заболеваний, таких как периодическая болезнь или криопирин-ассоциированный периодический синдром, характерны приступы лихорадки, сопровождающейся другими клиническими симптомами, которые начинаются в детском или подростковом возрасте и могут проходить самостоятельно. В части случаев сходные проявления наблюдаются у родственников пробанда. Однако при всех аутовоспалительных заболеваниях возможно появление симптомов в зрелом или даже пожилом возрасте и хроническое/рецидивирующее течение без стереотипных приступов. В редких случаях “первым” проявлением, заставляющим обсуждать диагноз аутовоспалительного заболевания, оказывается АА-амилоидоз с поражением почек. При наследственных заболеваниях важное значение в диагностике имеет молекулярно-генетическое исследование.

**Ключевые слова.** *Аутовоспалительные заболевания, периодическая болезнь, криопирин-ассоциированный периодический синдром, TRAPS, недостаточность мевалонаткиназы, колхицин, ингибиторы ИЛ-1.*

В 1999 г. Michael McDermott и Daniel Kastner предложили термин “аутовоспаление” для обозначения группы заболеваний, характеризующихся периодическим развитием локализованного или системного воспаления при отсутствии каких-либо этиологических факторов и аутоиммунных нарушений (аутоантител и аутореактивных лимфоцитов) [1]. В отличие от аутоиммунных заболеваний, генез которых связан с аутоагрессией адаптивного (приобретенного) гуморального или клеточного иммунитета, ключевую роль в патогенезе аутовоспалительных заболеваний играют генетически детерминированные нарушения врожденного иммунитета. Первоначально к этой группе относили несколько редких моногенных заболеваний (наследственных периодических воспалительных синдромов), обусловленных мутациями определенных генов, таких как периодическая болезнь (семейная средиземноморская лихорадка), синдром недостаточности мевалонаткиназы (гипериммуноглобулинемия D; HIDS/MKD), периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли (TNF receptor associated periodic syndrome – TRAPS), криопирин-ассоциированный периодический синдром (CAPS), однако на протяжении последнего десятилетия количество известных аутовоспалительных заболеваний непрерывно увеличивалось на фоне внедрения более совершенных методов молекулярно-генетического исследования в клиническую практику.

Механизмы развития аутовоспалительных заболеваний сложные и неоднородные, так как мутации генов могут вызывать патологические изменения на разных уровнях воспа-

**Рис. 1. Континуум иммуновоспалительных заболеваний, предполагающий взаимодействие нарушений врожденного (аутовоспаление) и приобретенного (аутоиммунитет) иммунитета**

лительного ответа, включая функцию рецепторов, передачу сигнала или эффекторные механизмы воспаления [2]. Например, для инфламмасомапатий характерна неконтролируемая активация инфламмасомы – крупного молекулярного комплекса, образующегося в макрофагах и нейтрофилах и в обычных условиях обеспечивающего защиту от чужеродных микроорганизмов, прежде всего, бактерий. В состав инфламмасомы входит прокаспаза-1, превращающаяся в каспазу-1, которая вызывает активацию и секрецию интерлейкина (ИЛ)-1 и ИЛ-18, обладающих мощной провоспалительной активностью [3]. Причинами моногенных аутовоспалительных заболеваний могут быть также активация ядерного фактора (NF) κB, повышенная секреция интерферонов I типа, нарушение образования антагонистов эндогенных цитокинов, мутации генов внутриклеточных NOD2-рецепторов и другие механизмы. При некоторых аутовоспалительных заболеваниях, в частности болезни Стилла взрослых или рецидивирующем перикардите, первичный генетический дефект не установлен или отсутствует, в связи с чем их считают полигенными. Количество известных моногенных аутовоспалительных заболеваний исчисляется несколькими десятками. Все они встречаются редко, однако аутовоспаление имеет важное значение и в патогенезе более распространенных воспалительных заболеваний, таких как подагрический артрит, спондилоартрит, воспалительные заболевания кишечника и др.

Учитывая результаты генетических исследований и изучения механизмов дисфункции врожденного иммунитета, первоначально аутовоспалительные заболевания противопоставляли аутоиммунным заболеваниям, характеризующимся нарушениям адаптивного иммунитета [4]. Однако сегодня иммуновоспалительные заболевания рассматривают скорее как континуум, предполагающий сложное взаимодействие врожденного и приобретенного иммунного ответа и, соответственно, преобладание тех или иных нарушений [5,6]. Это означает, что аутовоспалительные реакции являются ключевым фактором патогенеза моногенных аутовоспалительных заболеваний, которые находятся на одном конце этого спектра, но принимают участие и в развитии классических аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, системная красная волчанка или АНЦА-ассоциированные васкулиты (рис. 1) [7,8].

## Когда предполагать системные аутовоспалительные заболевания?

Как указано выше, аутовоспалительными считают не только орфанные наследственные заболевания, но и подагру, воспалительные заболевания кишечника или анкилозирующий спондилит, обсуждение которых выходит за рамки настоящей статьи. Соответственно, ниже рассматриваются подходы к диагностике и дифференциальной диагностике только некоторых моногенных и полигенных системных аутовоспалительных заболеваний. Распознавание их, даже при наличии типичных симптомов, нередко представляет трудности в силу низкой информированности врачей о редких заболеваниях в целом и полиморфности клинических проявлений. В связи с этим диагноз аутовоспалительных заболеваний часто устанавливают с большим опозданием, иногда спустя десятилетия после появления первых симптомов. Например, среди 1049 пациентов с различными моногенными аутовоспалительными заболеваниями, включенных в международный регистр Eurofever, медиана срока от начала болезни до установления диагноза составила 7,3 года (от 0,3 до 76 лет), хотя авторы отметили снижение этого показателя в последние десятилетия [9]. Среди более 240 больных с периодической болезнью, обследованных в клинике им. Е.М. Тареева, в первые 5 лет после появления симптомов диагноз не был установлен ни в одном случае, а у значительной части пациентов срок до установления

диагноза достигал 20-30 лет [10]. Дополнительные диагностические трудности создает и тот факт, что некоторые аутовоспалительные заболевания были описаны сравнительно недавно и мало известны даже специалистам, а для подтверждения диагноза необходимы молекулярно-генетические исследования, которые могут быть недоступными. Более того, они не всегда позволяют установить нозологический диагноз, особенно если тестируются не все гены, мутации которых могут привести к развитию аутовоспалительных заболеваний [11]. В упомянутом выше регистре Eurofever у 9% из 1049 пациентов какие-либо мутации генов выявлены не были, а у 5% больных генетические тесты не проводились по техническим или финансовым причинам [9]. Необходимо отметить, что первый показатель явно занижен, так как в обычной клинической практике мутации генов не удается выявить более чем у половины пациентов с предполагаемыми системными аутовоспалительными заболеваниями [12]. Кроме того, результаты генетического исследования могут оказаться мало информативными, если определяются мутации, клиническое значение которых еще не известно. Необходимо однако подчеркнуть, что приведенные данные не снижают актуальность более широкого использования современных молекулярно-генетических методов для диагностики и дифференциальной диагности аутовоспалительных заболеваний.

Учитывая наследственный генез моногенных аутовоспалительных заболеваний, первые симптомы их нередко появляются в детском возрасте, а похожие проявления могут наблюдаться у родственников больного. Тем не менее, дебют любого системного аутовоспалительного заболевания возможен и в зрелом и даже пожилом возрасте, а часть пациентов с легким фенотипом, отражающим низкую пенетрантность имеющихся мутаций, могут долгое время не обращаться к врачу. Семейный анамнез, конечно, имеет ключевое значение для распознавания наследственных заболеваний, хотя он может и отсутствовать, особенно при аутосомно-рецессивном типе наследования, а также в небольших семьях. При построении генеалогического древа следует учитывать и возможную вариабельность фенотипа заболевания у членов одной семьи. В регистре Eurofever положительный семейный анамнез определялся менее чем у половины больных с моногенными аутовоспалительными заболеваниями (периодическая болезнь – 34% случаев, CAPS – 48%, TRAPS – 42%, HIDS/MKD – 26%) [9].

Предполагать аутовоспалительное заболевание следует при наличии клинических (прежде всего лихорадки) и лабораторных (повышение СОЭ и содержания С-реактивного белка, нейтрофильный лейкоцитоз) признаков воспаления, которые нельзя объяснить другими более частыми причинами, такими как инфекции, злокачественные новообразования или аутоиммунные заболевания. Для многих чаще встречающихся моногенных заболеваний, таких как периодическая болезнь или CAPS, характерны эпизоды (приступы) лихорадки, которые возникают периодически без явных причин или провоцируются факторами окружающей среды, в том числе стрессом или вирусными инфекциями [8]. В связи с этим в зарубежной литературе их называют “семейными периодическими лихорадками”. Лихорадка обычно сопровождается другими клиническими симптомами, включая разнообразные кожные высыпания, боли в суставах и мышцах, серозит (перитонит, плеврит, перикардит и артрит), лимфаденопатию и др., которые сходны с проявлениями аутоиммунных заболеваний [13,14]. При опросе взрослых пациентов обращают на себя внимание длительный анамнез (месяцы и годы, а иногда даже десятилетия), стереотипность приступов и отсутствие симптомов в межприступные периоды. Антибиотики не оказывают никакого влияния на проявления аутовоспалительных заболеваний, хотя спонтанное улучшение симптомов может создать ложное представление об эффективности антибактериальной терапии, как правило, только в самом начале болезни, так как со временем отсутствие какого-либо ответа на лечение становится очевидным. Нестероидные противовоспалительные препараты и глюкокортикостероиды могут несколько уменьшить проявления аутовоспаления, однако в целом они мало эффективны или неэффективны при моногенных аутовоспалительных заболеваниях. В то же время глюкокортикостероиды и базисные противовоспалительные препараты остаются средствами первой линии при болезни Стилла взрослых и некоторых других полигенных аутовоспалительных заболеваниях.

В редких случаях “первым” проявлением, заставляющим обсуждать диагноз аутовоспалительного заболевания, оказывается АА-амилоидоз с поражением почек. T. Laney и соавт. проанализировали 46 случаев АА-амилоидоза у больных с семейными периодическими лихорадками, в том числе периодической болезнью, TRAPS, CAPS и HIDS/MKD [15]. Хотя медиана возраста на момент развития основного заболевания составила 5 лет, а на момент появления признаков АА-амилоидоза – 38 лет, у половины больных диагноз моногенного аутовоспалительного заболевания до развития АА-амилоидоза не обсуждался. Сходные данные были получены и в другом исследовании, в котором диагноз АА-амилоидоза предшествовал диагнозу основного заболевания у 40 из 41 пациента с TRAPS [16].

АА-амилоидоз – это вторичный вариант амилоидоза, которые развивается при различных хронических воспалительных заболеваниях, в том числе аутовоспалительных [17]. Предшественником АА-амилоида является сывороточный амилоид А (SAA) – белок острой фазы, содержание которого в крови повышается при воспалении. Хотя при АА-амилоидозе отложения амилоида, как и при других типах системного амилоидоза, можно обнаружить в разных органах, тем не менее, клинически он проявляется только нефропатией, характеризующейся постепенно нарастающей протеинурией с развитием нефротического синдрома и последующим присоединением хронической почечной

**ТАБЛИЦА 1. Классификационные критерии Eurofever/PRINTO наследственных периодических лихорадок**

| Периодическая болезнь | CAPS | TRAPS | MKD/HIDS |
|---|---|---|---|
| Мутация *MEFV* и по крайней мере 1 признак (или 2 при наличии неопределенного генотипа):<br>• Длительность приступа 1-3 дня<br>• Артрит<br>• Боль в груди<br>• Боль в животе<br>Чувствительность 94%<br>Специфичность 95% | Мутация *NLPR3* и по крайней мере 1 признак (или 2 при наличии неопределенного генотипа):<br>• Крапивница<br>• Покраснение глаз (конъюнктивит, эписклерит, увеит)<br>• Нейросенсорная тугоухость<br>Чувствительность 100%<br>Специфичность 100% | Мутация *TNFRSF1A* и по крайней мере 1 признак (или 2 при наличии неопределенного генотипа):<br>• Длительность приступов ⩾7 дней<br>• Миалгии<br>• Мигрирующая сыпь<br>• Периорбитальный отек<br>• Семейный анамнез<br>Чувствительность 95%<br>Специфичность 99% | Мутация *MVK* и по крайней мере 1 признак:<br>• Желудочно-кишечные симптомы<br>• Шейный лимфаденит<br>• Афтозный стоматит<br>Чувствительность 98%<br>Специфичность 100% |
| По крайней мере 6 из 9:<br>*Наличие*<br>• Этническая принадлежность<br>• Длительность приступа 1-3 дня<br>• Артрит<br>• Боль в груди<br>• Боль в животе<br>*Отсутствие*<br>• Афтозный стоматит<br>• Крапивница<br>• Макулопапулярная сыпь<br>• Болезненные лимфатические узлы<br>Чувствительность 91%<br>Специфичность 92% | По крайней мере 2 из 5:<br>• Крапивница<br>• Приступы провоцируются холодом/стрессом<br>• Нейросенсорная тугоухость<br>• Хронический асептический менингит<br>• Изменения скелета (разрастание эпифизов/выступающие лобные бугры)<br>Чувствительность 80%<br>Специфичность 91% | ⩾5 баллов:<br>*Наличие*<br>• Лихорадка ⩾7 дней (2 балла)<br>• Лихорадка 5-6 дней (1 балл)<br>• Мигрирующая сыпь (1 балл)<br>• Периорбитальный отек (1 балл)<br>• Миалгии (1 балл)<br>• Семейный анамнез (1 балл)<br>*Отсутствие*<br>• Афтозный стоматит (1 балл)<br>• Тонзиллофарингит (1 балл)<br>Чувствительность 87%<br>Специфичность 92% | По крайней мере 3 из 6:<br>• Возраст в начале болезни <1 года<br>• Желудочно-кишечные симптомы<br>• Болезненные лимфатические узлы<br>• Афтозный стоматит<br>• Триггеры<br>• Макулопапулярная сыпь<br>Чувствительность 91%<br>Специфичность 82% |

Примечание: классификационные критерии, приведенные в верхней части таблицы, используются в тех случаях, когда выявлена патогенная или вероятно патогенная мутация соответствующего гена (гетерозиготная при аутосомно-доминантном типе наследования или гомозиготная или компаундная гетерозиготная при аутосомно-рецессивном типе).

недостаточности. В отличие от гломерулонефрита, при амилоидозе почек изменения мочевого осадка, прежде всего микрогематурия, обычно отсутствуют. Диагноз амилоидоза необходимо подтвердить при гистологическом исследовании, причем альтернативой биопсии почки может быть исследование слизистой оболочки желудка или прямой кишки или подкожно-жировой клетчатки, хотя при отрицательном результате биопсии этих тканей необходимо все же выполнить биопсию почки. В клинических исследованиях у пациентов с некоторыми моногенными аутовоспалительными заболеваниями, в том числе периодической болезнью, TRAPS и CAPS, частота АА-амилоидоза достигала 10-15% [17]. Однако оценить истинную распространенность этого осложнения аутовоспаления сложно, так как она зависит не только от нозологической формы, но и других факторов, в частности типа стационара, в котором проводится исследование (в нефрологическом отделении частота АА-амилоидоза при аутовоспалительных заболевания обычно завышается), длительности наблюдения и возможности эффективного лечения. Например, при периодической болезни риск развития АА-амилоидоза значительно снизился на фоне широкого применения колхицина [18].

У части больных с моногенными и полигенными аутовоспалительными заболеваниями, например, с болезнью Стилла взрослых, отсутствуют четко очерченные приступы, а болезнь характеризуется хроническим течением, нередко в виде чередующихся обострений и ремиссий. В таких случаях отмечается картина хронического воспалительного заболевания со стойкой лихорадкой, поражением кожи, суставов, мышц и/или других органов и тканей. Учитывая полиморфизм клинических проявлений различных аутовоспалительных заболеваний, выделить какие-то ключи к диагнозу сложно. Обычно их наличие обсуждают после исключения других причин воспаления, в том числе инфекций, злокачественных опухолей, гемобластозов и аутоиммунных заболеваний.

## Моногенные аутовоспалительные заболевания

Среди моногенных аутовоспалительных заболеваний наиболее изучены и чаще встречаются периодическая болезнь, TRAPS, CAPS и HIDS/MKD, которые характеризуются приступообразным течением. Недавно были разработаны новые классификационные критерии этих заболеваний, которые разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия патогенной мутации соответствующего гена (табл. 1) [19]. Эти критерии могут быть использованы для дифференциальной диагностики моногенных аутовоспалительных заболеваний (прежде всего в клинических и эпидемиологических исследованиях) в тех случаях, когда приступы лихорадки в сочетании с повышением содержания белков острой фазы (СОЭ, СРБ и/или SAA) продолжаются в течение по крайней мере 6 мес и исключены другие причины воспаления.

**Периодическая болезнь** (семейная средиземноморская лихорадка). Аутосомно-рецессивное заболевание, развивающееся преимущественно у армян, евреев-сефардов, турков, арабов и представителей некоторых других этнических групп и обусловленное гомозиготными или

компаундными гетерозиготными мутациями гена *MEFV*, кодирующего белок пирин [20]. Синтез измененного белка приводит к неконтролируемой активации инфламмасомы и увеличению секреции провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-1. Приступы периодической болезни обычно начинаются в детском возрасте (часто до 10 лет) и значительно реже в возрасте 20-30 лет. Результаты крупного турецкого исследования у 2246 пациентов с периодической болезнью показали, что начало приступов в возрасте старше 20 лет ассоциировалось с менее тяжелым течением заболевания и меньшей частотой гомозиготной и гетерозиготной мутации *M694V*, характеризующейся высокой пенетрантностью [21]. У большинства больных с периодической болезнью наблюдаются стереотипные абдоминальные приступы, которые возникают с определенной периодичностью и характеризуются острой болью по всему животу (асептический перитонит), сопровождающейся лихорадкой, лабораторными признаками воспаления и нередко сухим плевритом. Все симптомы проходят самостоятельно в течение нескольких дней. Более редкие проявления – моно- или олигоартрит с преимущественным поражением крупных суставов (например, коленных), сакроилиит, рожеподобная эритема, перикардит. Стойкое неконтролируемое воспаление может привести к развитию АА-амилоидоза почек, частота которого выше у пациентов с рецидивирующим артритом [22].

Недавно было описано еще одно аутовоспалительное заболевание, связанное с мутацией гена *MEFV*, – пирин-ассоциированное аутовоспаление с нейтрофильным дерматозом (*pyrin-associated autoinflammation with neutrophilic dermatosis – PAAND*) [23]. Характеризуется приступами лихорадки в сочетании с поражением кожи, включая акне и гангренозную пиодермию.

**Криопирин-ассоциированный периодический синдром.** Аутосомно-доминантное заболевание, которое проявляется тремя разными фенотипами: семейная холодовая крапивница, синдром Макла-Уэллса и мультисистемное воспалительное заболевание неонатального возраста (Neonatal Onset Multisystemic Inflammatory Disease – NOMID) [24]. В основе развития всех трех фенотипов CAPS лежат мутации гена *NLRP3*, который кодирует белок криопирин, участвующий в образовании инфламмасомы. Как и при периодической болезни, активация инфламмасомы приводит к увеличению секреции провоспалительных цитокинов, в том числе ИЛ-1 и ИЛ-18.

Первые симптомы CAPS появляются в детском возрасте (от 1 месяца до 5 лет), однако диагноз обычно устанавливают с большим опозданием. Например, в регистре Eurofever среди 136 больных с CAPS медиана возраста на момент начала заболевания составила 0,8 лет, а на момент установления диагноза – 15 лет (до 36 лет) [25]. Самый легкий фенотип CAPS – семейная холодовая крапивница, которая характеризуется приступами лихорадки, уртикарной сыпи, конъюнктивита и артралгий, возникающими в течение 12 ч после воздействия холода. Приступы чаще продолжаются не более 24 ч. Сходные приступы, но без явных триггеров, наблюдаются и при синдроме Макла-Уэллса, при котором развивается также нейросенсорная тугоухость и нередко – АА-амилоидоз с преимущественным поражением почек. При самом тяжелом фенотипе CAPS – синдроме NOMID помимо крапивницы, лихорадки, артралгий и потери слуха (более ранней, чем при синдроме Макла-Уэллса) отмечают поражение центральной нервной системы (хронический асептический менингит, головная боль, нарушения когнитивной функции и интеллекта), прогрессирующее снижение остроты зрения, деформацию костей и суставов, задержку роста, укорочение ног и рук, дисморфизм лица. Одним из ключевых симптомов CAPS, позволяющим обсуждать этот диагноз, является крапивница (часто холодовая), которая в регистре Eurofever наблюдалась у 89% из 136 пациентов с этим заболеванием [25]. Необходимо учитывать, что течение CAPS может быть не только приступообразным, но и хроническим.

**TRAPS** (старое название “семейная ирландская лихорадка”). Аутосомно-доминантное аутовоспалительное заболевание, обусловленное мутациями гена *TNFRSF1A*, который кодирует p55 субъединицу рецептора фактора некроза опухоли (ФНО)-α. Мутации гена приводят к активации NF-κB и инфламмасомы за счет различных механизмов, включая усиление оксидативного стресса, нарушение аутофагии и смывания (shedding) растворимых рецепторов ФНО-α, которые подавляют действие провоспалительных факторов [26]. По данным регистра Eurofever, в который включены 158 пациентов с TRAPS, заболевание в большинстве случаев начиналось в раннем детском возрасте, хотя у 22% больных первые симптомы появились в возрасте старше 18 лет [27]. В отличие от периодической болезни, при TRAPS наблюдаются более длительные приступы, которые продолжаются от одной до трех недель, хотя в трети случаев проходят в течение нескольких дней. TRAPS характеризуется приступами лихорадки в сочетании с болями в животе (часто со рвотой и диареей), болями в крупных суставах и мышцах, кожными высыпаниями (макулопапулярная или уртикарная сыпь, мигрирующая сыпь, реже рожеподобная эритема) и изменениями со стороны органа зрения (периорбитальные отек или боль, конъюнктивит). При обследовании отмечается увеличение шейных и других лимфатических узлов, которые могут быть болезненными при пальпации. В зрелом возрасте TRAPS может осложниться АА-амилоидозом.

**Недостаточность мевалонаткиназы/гипериммуноглобулинемия D.** Аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с мутациями гена *MVK*, которые приводят к дефициту мевалонаткиназы и дисфункции гуанозинтрифосфатазы, активирующей пириновую инфламмасому. Другое название – гипериммуноглобулинемия D, хотя высокое содержание IgD не имеет существенного диагностического значения, так как наблюдается и при некоторых других аутовоспалительных заболеваниях [8].

Примерно у каждого пятого пациента с недостаточностью мевалонаткиназы содержание IgD не увеличено, а его уровень не коррелирует с тяжестью заболевания [28]. Заболевание начинается в раннем детском возрасте, однако диагноз обычно устанавливают позднее. У большинства больных заболевание проявляется приступами лихорадки, сопровождающейся шейным лимфаденитом и болями в животе со рвотой и диареей. Приступы могут провоцироваться инфекциями, травмой, стрессом, вакцинацией и продолжаются 4-6 дней. Частые проявления включают в себя макулопапулярную или уртикарную сыпь, афтозные язвы в области рта и половых органов, экссудативный фарингит, головную боль, боли в суставах и мышцах и конъюнктивит. Амилоидоз развивается редко.

### Полигенные аутовоспалительные заболевания

**Болезнь Стилла взрослых.** Редкое полигенное аутовоспалительное заболевание, обычно развивающееся в молодом возрасте и проявляющееся высокой лихорадкой, болями в суставах, в основном лучезапястных, коленных и голеностопных, и преходящими розовыми макулопапулярными высыпаниями на проксимальных частях конечностей и туловище. Первым симптомом болезни Стилла взрослых может быть боль в горле, которую связывают с вирусной инфекцией или асептическим неэкссудативным фарингитом. Другие проявления включают в себя миалгии, увеличение лимфатических узлов, печени и селезенки, плеврит, перикардит, снижение массы тела, боль в животе. Механизмы развития, клиническая картина, критерии диагностики и лечение болезни Стилла взрослых подробно описаны в статье Е.Л. Насонова, опубликованной ранее [29].

**Идиопатический рецидивирующий перикардит.** Рецидивирующим перикардит считают в случае развития повторных эпизодов заболевания через 4-6 недель и более после перенесенного острого перикардита. Рецидивы развиваются у 20-30% больных, перенесших острый перикардит. Проявления его включают в себя боль в груди, усиливающуюся при наклоне вперед, шум трения перикарда, подъем сегмента ST или депрессию PR на ЭКГ и/или перикардиальный выпот, а также повышение содержания СРБ и СОЭ, лейкоцитоз и признаки воспаления перикарда при компьютерной или магнитно-резонансной томографии [30]. Причинами острого перикардита могут быть вирусы, бактерии, в частности *Mycobacterium tuberculosis*, аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка и др.), уремия, травмы и различные аутовоспалительные заболевания, например, периодическая болезнь, однако у большинства пациентов с рецидивирующим перикардитом установить этиологию заболевания не удается. Возможность поражения перикарда при моногенных аутовоспалительных заболеваниях и эффективность колхицина и ингибиторов ИЛ-1 при идиопатическом рецидивирующем перикардите позволяют рассматривать его как проявление аутовоспаления [8].

**Периодическая лихорадка с афтозным стоматитом, фарингитом и аденитом** (*PFAPA – periodic fever, aphthosis, pharyngitis and adenitis*). Характеризуется приступами лихорадки, сопровождающейся афтозным стоматитом, фарингитом и шейным лимфаденитом, которые возникают каждые 2-8 недель и продолжаются 3-6 дней [31]. Приступы обычно начинаются в раннем детском возрасте (до 5 лет), хотя описаны случаи развития заболевания и у взрослых, у которых приступы чаще более длительные и имеют менее четкую периодичность. Кроме того, у взрослых чаще встречаются артралгии, миалгии, кожные высыпания и изменения со стороны органа зрения. Характерная триада (стоматит, фарингит и лимфаденит) наблюдается далеко не у всех пациентов с PFAFA, однако по крайней мере два из указанных симптомов встречаются у двух третей больных [32]. Недавно предложенные классификационные критерии этого заболевания приведены ниже (необходимо наличие по крайней мере 7 из 8) [19]:

*Наличие:*
- Тонзиллофарингит.
- Длительность приступов – 3-6 дней.
- Шейный лимфаденит.
- Периодичность приступов

*Отсутствие:*
- Диарея.
- Боль в груди.
- Кожная сыпь.
- Артрит.

**Хронический небактериальный остеомиелит/хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит.** Аутовоспалительное заболевание костей, развивающееся у подростков. Более тяжелую форму заболевания, характеризующуюся наличием множественных очагов поражения, называют хроническим рецидивирующим мультифокальным остеомиелитом [33]. При хроническом небактериальном остеомиелите наблюдаются единичные или чаще множественные очаги костной деструкции, которые обычно локализуются в метафизах длинных трубчатых костей, позвоночнике, тазовых костях или костях верхних конечностей, ключице, грудине, ребрах и др. Типичные симптомы – боль, которая часто возникает по ночам, и припухлость в области пораженной кости [34]. Могут наблюдаться повышение температуры тела, потливость и снижение массы тела. При компьютерной или магнитно-резонансной томографии в пораженных костях обнаруживают очаги остеолиза с окружающим их склерозом и гиперостозом [35]. Течение заболевания нередко рецидивирующее, однако с возрастом обострения могут прекратиться. Диагноз устанавливают методом исключения.

Сходное поражение костей наблюдается при синдроме SAPHO (синовит, акне, пустулез, гиперостоз и остит). Полагают, что SAPHO и хронический небактериальный остеомиелит могут представлять собой два варианта одного и того же заболевания, хотя несмотря на общность патогенеза они имеют четкие отличия [33]. SAPHO обычно наблюдается у взрослых, а не у детей.

При этом синдроме чаще поражаются грудино-ключичные сочленения и кости передней стенки грудной клетки (грудино-реберные сочленения, сочленения рукоятки грудины и тела) и развивается поражение кожи (ладонно-подошвенный пустулез и акне). У половины пациентов отмечается поражение позвоночника и крестцовоподвздошных сочленений [36]. Примерно в 5% случаев сочетается с воспалительными заболеваниями кишечника [37].

Поражение костей характерно и для некоторых моногенных аутовоспалительных заболеваний, таких синдром Маджида и дефицит антагониста рецептора ИЛ-1 (DIRA). Синдром Маджида – аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями гена *LPIN2* и относящееся к инфламмасомапатиям. Развивается у детей и характеризуется сочетанием хронического рецидивирующего мультифокального остеомиелита с врожденной гипохромной микроцитарной анемией. У части больных развивается нейтрофильный дерматоз [38].

DIRA – аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями гена *IL1RN*, который кодирует антагонист рецептора ИЛ-1 [39]. Дефицит антагониста приводит к увеличению активности ИЛ-1, оказывающего провоспалительное действие. Заболевание начинается в детском возрасте и проявляется хроническим рецидивирующим мультифокальным остеомиелитом и пустулезной кожной сыпью.

**Синдром Шницлера.** Полигенное аутовоспалительное заболевание, которое развивается в зрелом возрасте (медиана – 55 лет) несколько чаще у мужчин и характеризуется приступами лихорадки, уртикарной сыпи, болями в костях и/или суставах и наличием моноклональной гаммапатии (чаще всего обнаруживают парапротеин IgMк) [40]. Обязательными критериями диагностики синдрома Шницлера считают крапивницу, которая может предшествовать появлению других симптомов, и наличие парапротеина в крови. Наличие рецидивирующей уртикарной сыпи сближает синдром Шницлера с CAPS.

## Подходы к лечению аутовоспалительных заболеваний

Дать общие рекомендации по лечению аутовоспалительных заболеваний невозможно, так как они значительно отличаются друга от друга по патогенезу, хотя в основном с этой целью применяют колхицин, глюкокортикостероиды, базисные противовоспалительные препараты и ингибиторы ИЛ-1 и других цитокинов, участвующих в развитии воспалительного ответа. Эффективность колхицина наиболее убедительно доказана в лечении подагрического артрита и периодической болезни, при которой этот препарат не только вызывал значительное снижение частоты или полное прекращение приступов, но и предупреждал развитие АА-амилоидоза [10]. Результаты клинических исследований колхицина при болезни Бехчета оказались неоднозначными, хотя он позволял добиться определенного эффекта у части больных, прежде всего у женщин [41]. В нескольких двойных слепых рандомизированных контролируемых исследованиях эффективность колхицина изучали у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом. В плацебо-контролируемом исследовании CORP-2 у 240 таких пациентов применение колхицина по сравнению с плацебо привело к двухкратному снижению риска рецидивов перикардита (21,6% и 42,5%, соответственно), что позволило автором рекомендовать колхицин в качестве препарата первой линии [42]. Сходные результаты были получены и в других исследованиях [43]. В сериях наблюдений эффективность колхицина была показана и у пациентов с некоторыми другими аутовоспалительными заболеваниями, в частности TRAPS, хотя в целом результаты его применения оказались менее впечатляющими, чем при периодической болезни [44].

Пациентам с аутовоспалительными заболеваниями нередко эмпирически назначают глюкокортикостероиды, как правило, в тех случаях когда диагноз остается неясным, а неэффективность лечения антибиотиками позволяет исключить бактериальные инфекции. Хотя глюкокортикостероиды обладают мощной противовоспалительной активностью и позволяют по крайней мере частично подавить воспалительный ответ любой природы, при большинстве аутовоспалительных заболеваниях они мало эффективны или неэффективны. Одним из исключений является болезнь Стилла взрослых, при которых эти препараты остаются средствами первой линии, особенно при системном, а не суставном варианте заболевания [45]. Учитывая высокую частоту развития стероидорезистентности и стероидозависимости, глюкокортикостероиды целесообразно сочетать с иммуносупрессивными препаратами, оказывающими стероидосберегающее действие, такими как метотрексат [46]. При неэффективности или недостаточной эффективности колхицина глюкокортикостероиды, в том числе в сочетании со стандартными базисными противовоспалительными препаратами, могут быть использованы для лечения идиопатического рецидивирующего перикардита [47]. У больных с синдромом PFAPA показана высокая эффективность однократного приема глюкокортикостероидов в начале приступа заболевания [48].

Изучение механизмов аутовоспаления открыло новые перспективы в лечении моногенных и полигенных аутовоспалительных заболеваний. Одним из основных медиаторов воспалительного ответа является ИЛ-1, ингибиторы которого (канакинумаб, анакинра, рилонацепт) оказались эффективными при многих заболеваниях этой группы. Эффективность и безопасность канакинумаба (моноклональных антител, взаимодействующих с ИЛ-1β) были продемонстрированы в сериях наблюдений и подтверждены в двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях, которые проводились у больных подагрическим артритом (исследования β-RELIEVED и β-RELIEVED-II) [49], колхицинрезистентной периодической болезнью, HIDS/MKD и TRAPS (исследование CLUSTER) [50], CAPS [51] и

болезнью Стилла взрослых (исследование CONSIDER) [52]. По данным мета-анализа 5 исследований, при лечении канакинумабом полный ответ был достигнут у 109 (85,2%) из 128 пациентов с CAPS, причем препарат был эффективным как при легком (семейной холодовой крапивнице), так и более тяжелых (синдроме Макла-Уэллса и NOMID) фенотипах заболевания [53]. В двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании CLUSTER, в которое были включены 181 пациент с различными инфламмасомапатиями, частота полного ответа на лечение канакинумабом составила 71% у пациентов с колхицин-резистентной периодической болезнью, 57% – с MKD/HIDS и 73% – с TRAPS [50]. Следует отметить, что при указанных аутовоспалительных заболеваниях лечение канакинумабом вызывало снижение содержания SAA, что имеет важное значение для профилактики АА-амилоидоза. Имеется позитивный опыт применения ингибиторов ИЛ-1 и при других аутовоспалительных заболеваниях [55,56].

## Заключение

Моногенные и полигенные аутовоспалительные заболеваниями сопровождаются сходными клиническими проявлениями, такими как лихорадка, разнообразные кожные высыпания (крапивница, макулопапулярная сыпь и т.д.), боли в суставах и мышцах, увеличение лимфатических узлов и др., что затрудняет их дифференциальную диагностику, особенно при отсутствии полного симптомокомплекса, характерного для того или иного заболевания. Дополнительные сложности связаны с тем, что за некоторыми исключениями (например, подагра) аутовоспалительные заболевания, особенно моногенные, встречаются крайне редко и, соответственно, мало известны врачам. Трудности установления конкретного нозологического диагноза иллюстрирует тот факт, что даже среди больных, включенных в международный регистр аутовоспалительных заболеваний (Eurofever), в котором принимают участие ведущие специалисты из разных стран, примерно в 10% случаев диагностировали “неопределенный” периодический лихорадочный синдром.

Возможность своевременной диагностики аутовоспалительных заболеваний в значительной степени зависит от настороженности врачей и их способности отойти от штампов (например, лихорадка – это инфекция) и разобраться в часто необычных клинических проявлениях болезни. Для многих моногенных и некоторых полигенных аутовоспалительных заболеваний, в том числе периодической болезни, TRAPS, HIDS/MKD, CAPS и PFAPA, характерны приступы лихорадки в сочетании с другими признаками воспаления, которые возникают с определенной периодичностью, нередко на протяжении длительного времени, и могут проходить самостоятельно. При моногенных аутовоспалительных заболеваниях ключами к диагнозу могут быть появление первых симптомов в детском возрасте и/или семейный анамнез. Однако при перечисленных выше и других аутовоспалительных заболеваниях возможно развитие в зрелом или даже пожилом возрасте и хроническое/рецидивирующее течение без стереотипных приступов. В таких случаях предполагать аутовоспаление следует только после исключения более частых причин воспалительного ответа, таких как инфекции, злокачественные опухоли и особенно аутоиммунные заболевания, которые характеризуются сходным полиморфизмом клинических проявлений. Если предполагается моногенное аутовоспалительное заболевание, необходимо провести молекулярно-генетическое исследование для подтверждения наличия определенной нозологической формы, хотя отсутствие патогенных мутаций генов не всегда позволяет исключить соответствующий диагноз. Важность своевременного распознавания аутовоспалительных заболеваний определяется возможностью эффективного патогенетического лечения по крайней мере некоторых из них (например, применение колхицина при периодической болезни или идиопатическом рецидивирующем перикардите или ингибиторов ИЛ-1 при инфламмасомапатиях или болезни Стилла взрослых).

**Конфликт интересов:** нет.


1. McDermott M, Aksentijevich I, Galon J, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. Cell 1999;97:133–44.
2. Рамеев В.В., Лысенко (Козловская) Л.В. и др. Аутовоспалительные заболевания. Клин фармакол тер 2020;29(4):49-60 [Rameev V, Lysenko (Kozlovskaya) L, Bogdanova M, Moiseev S. Autoinflammatory diseases. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(4):49-60 (In Russ.)].
3. Ombrello MJ, Kastner DL. Autoinflammation in 2010: expanding clinical spectrum and broadening therapeutic horizons. Nat Rev Rheumatol 2011;7(2):82-4.
4. Masters S, Simon A, Aksentijevich I, Kastner D. Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. Annu Rev Immunol 2009;27:621–68.
5. Doria A, Zen M, Bettio S, et al. Autoinflammation and autoimmunity: bridging the divide. Autoimmun Rev 2012;12(1):22–30.
6. van Kempen T, Wenink M, Leijten E, et al. Perception of self: distinguishing autoimmunity from autoinflammation. Nat Rev Rheumatol 2015;11(8):483–92.
7. Szekanecz Z, McInnes I, Schett G, et al. Autoinflammation and autoimmunity across rheumatic and musculoskeletal diseases. Nat Rev Rheumatol 2021;17:585-95.
8. Betrains A, Staels F, Schrijvers R, et al. Systemic autoinflammatory disease in adults. Autoimmun Rev 2021;20:102774.
9. Toplak N, Frenkel J, Ozen S, et al. An international registry on autoinflammatory diseases: the Eurofever experience. Ann Rheum Dis 201271(7):1177-82.
10. Рамеев В.В., Симонян А.Х., Богданова М.В. и др. Периодическая болезнь: основные проблемы диагностики и лечения. Клин фармакол тер 2021;30(2): 36-43 [Rameev V, Simonyan A, Bogdanova M, et al. Familial Mediterranean fever: diagnostic issues and treatment options. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(2):36-43 (In Russ.)].
11. Ter Haar NM, Eijkelboom C, Cantarini L, et al; Eurofever registry and the Pediatric Rheumatology International Trial Organization (PRINTO). Clinical characteristics and genetic analyses of 187 patients with undefined autoinflammatory diseases. Ann Rheum Dis 2019;78(10):1405-11.
12. Schnappauf O, Aksentijevich I. Current and future advances in genetic testing in systemic autoinflammatory diseases. Rheumatology (Oxford) 2019;58(Suppl 6):vi44-55.
13. Lachmann HJ. Periodic fever syndromes. Best Pract Res Clin Rheumatol 2017;31(4):596-609.
14. Federici S, Sormani MP, Ozen S, et al; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and Eurofever Project. Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. Ann Rheum Dis 2015;74(5):799-805.
15. Laney T, Loeffler JM, Rowczenio DM, et al. AA amyloidosis complicating the hereditary periodic fever syndromes. Arthritis Rheum 2013;65:1116–21.
16. Delaleu J, Deshayes S, Rodrigues F, et al. Tumor necrosis factor receptor-1 associated periodic syndrome (TRAPS) related AA amyloidosis: a national case series and systematic review. Rheumatology (Oxford) 2021 Mar 14:keab252.]
17. Рамеев В.В., Моисеев С.В., Козловская Л.В. АА-амилоидоз при аутовоспалительных заболеваниях. Клин фармакол тер 2021;30(4):52-61 [Rameev V, Moiseev S, Kozlovskaya L. AA amyloidosis in autoinflammatory diseases. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(4):52-61 (In Russ.)].
18. Akse-Onal V, Sao E, Ozen S, et al. Decrease in the rate of secondary amyloidosis in Turkish children with FMF: are we doing better? Eur J Pediatr 2010;169(8):971-4.
19. Gattorno M, Hofer M, Federici S, et al; Eurofever Registry and the Paediatric

Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. Ann Rheum Dis 2019;78(8):1025-32.
20. Рамеев В.В., Симонян А.Х., Богданова М.В. и др. Периодическая болезнь: эволюция представлений о заболевании и подходы к диагностике и лечению. Клин фармакол тер 2020;29(2):56-68 [Rameev V, Simonyan A, Bogdanova M, et al. Familial Mediarranean fever: diagnosis and treatment. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(2):56-67 (In Russ.)].
21. Yasar Bilge NS, Sari I, Solmaz D, et al. Comparison of early versus late onset familial Mediterranean fever. Int J Rheum Dis 2018;21(4):880-4.
22. Mukhin NA, Kozlovskaya LV, Bogdanova MV, et al. Predictors of AA amyloidosis in familial Mediterranean fever. Rheumatol Int 2015;35(7):1257-61.
23. Masters SL, Lagou V, Jeru I, et al. Familial autoinflammation with neutrophilic dermatosis reveals a regulatory mechanism of pyrin activation. Sci Transl Med 2016;8(332):332ra45.
24. Козловская Л.В., Рамеев В.В., Новиков П.И. и др. Криопирин-ассоциированный периодический синдром. Клин фармакол тер 2016;25(2):82-9 [Kozlovskaya LV, Rameev VV, Novikov PI, et al. Cryopyrin-associated periodic syndrome. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2016;25(2):82-9 (In Russ.)].
25. Levy R, Gerard L, Kuemmerle-Deschner J, et al. Phenotypic and genotypic characteristics of cryopyrin-associated periodic syndrome: a series of 136 patients from the Eurofever Registry. Ann Rheum Dis 2015;74(11):2043-9.
26. Cudrici C, Deuitch N, Aksentijevich I. Revisiting TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): current perspectives. Int J Mol Sci 2020;21(9):3263.
27. Lachmann H, Papa R, Gerhold K, et al. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. Ann Rheum Dis 2014;73(12):2160–7.
28. ter Haar N, Jeyaratnam J, Lachmann H, et al. The phenotype and genotype of mevalonate kinase deficiency: a series of 114 cases from the Eurofever registry. Arthritis Rheumatol 2016;68(11):2795–805.
29. Насонов Е.Л. Болезнь Стилла взрослых: перспективы диагностики и лечения. Клин фармакол тер 2021;30(1):7-16 [Nasonov EL. Adult-onset Still's disease: perspectives on diagnosis and treatment. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(1):7-16 (In Russ.)].
30. Adler Y, Charron P, Imazio M, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: the Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2015;36(42):2921–64.
31. Rigante D, Vitale A, Natale MF, et al. A comprehensive comparison between pediatric and adult patients with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenopathy (PFAPA) syndrome. Clin Rheumatol 2017;36(2):463-8.
32. Cantarini L, Vitale A, Bartolomei B, Galeazzi M, Rigante D. Diagnosis of PFAPA syndrome applied to a cohort of 17 adults with unexplained recurrent fevers. Clin Exp Rheumatol Suppl 2012;30(2):269.
33. Zhao DY, McCann L, Hahn G, Hedrich CM. Chronic nonbacterial osteomyelitis (CNO) and chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). J Transl Autoimmun 2021;4:100095.
34. Шаяхметова Р.У., Сигидин Я.А., Кузьмина Н.Н. и др. Хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит в практике ревматолога. Научно-практическая ревматология 2015;53(5): 568–72 [Shayakhmetova R, Sigidin Ya, Kuzmina N, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in the practice of a rheumatologist. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2015;53(5):568–72 (In Russ.)].
35. Козлова А.Л., Бурлаков В.И., Нестеренко З.А. и др.. Хронический небактериальный остеомиелит: опыт одного Центра. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2020;19(4):76-84 [Kozlova AL, Burlakov VI, Nesterenko ZA, et al. Chronic nonbacterial osteomyelitis: single center experience. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2020;19(4):76-84 (In Russ.)].
36. Cao Y, Li C, Xu W, et al.. Spinal and sacroiliac involvement in SAPHO syndrome: A single center study of a cohort of 354 patients. Semin Arthritis Rheum 2019;48(6):990-6.
37. Naves JE, CabrO E, MaЦosa M, et al. A systematic review of SAPHO syndrome and inflammatory bowel disease association. Dig Dis Sci 2013;58(8):2138-47.
38. Majeed HA, Al-Tarawna M, El-Shanti H, et al. The syndrome of chronic recurrent multifocal osteomyelitis and congenital dyserythropoietic anaemia. Report of a new family and a review. Eur J Pediatr 2001;160:705–10.
39. Aksentijevich I, Masters S, Ferguson P, et al. An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. N Engl J Med 2009;360(23):2426-37.
40. Gusdorf L, Lipsker D. Schnitzler syndrome: a review. Curr Rheumatol Rep 2017;19(8):46.
41. Ozguler Y, Ozdede A, Hatemi G. Recent insights into the management of BehHet syndrome. J Inflamm Res 2021;14:3429-41.
42. Imazio M, Belli R, Brucato A, et al. Efficacy and safety of colchicine for treatment of multiple recurrences of pericarditis (CORP-2): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. Lancet 2014;383:2232-7.
43. Melendo-Viu M, Marchán-Lopez Á, Guarch CJ, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials evaluating pharmacologic therapies for acute and recurrent pericarditis. Trends Cardiovasc Med 2022 Feb 5:S1050-1738(22)00024-X.
44. ter Haar N, Lachmann H, Ozen S, et al. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever registry and a literature review. Ann Rheum Dis 2013;72(5):678–85.
45. Franchini S, Dagna L, Salvo F, et al. Efficacy of traditional and biologic agents in different clinical phenotypes of adult-onset Still's disease. Arthritis Rheum 2010;62:2530–5.
46. Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Iwaz J, Seve P. Adult-onset Still's disease. Autoimmun Rev 2014;13(7):708-22.
47. Chiabrando JG, Bonaventura A, Vecchie A, et al. Management of acute and recurrent pericarditis. J Am Coll Cardiol 2020;75(1):76–92.
48. Yazgan H, Gültekin E, Yazxcxlar O, et al. Comparison of conventional and low dose steroid in the treatment of PFAPA syndrome: preliminary study. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2012;76(11):1588–90.
49. Schlesinger N, Alten RE, Bardin T, et al. Canakinumab for acute gouty arthritis in patients with limited treatment options: results from two randomised, multicentre, active-controlled, double-blind trials and their initial extensions. Ann Rheum Dis 2012;71(11):1839-48.
50. De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, et al. Canakinumab for the treatment of autoinflammatory recurrent fever syndromes. N Engl J Med 2018;378:1908-19.
51. Lachmann H, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner J, et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. N Eng J Med 2009;360:2416-25.
52. Kedor C, Listing J, Zernicke J, et al. Canakinumab for Treatment of Adult-Onset Still's Disease to Achieve Reduction of Arthritic Manifestation (CONSIDER): phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, investigator initiated trial. Ann Rheum Dis 2020;79(8):1090-7.
53. Lachmann H, Kuemmerle-Deschner JB, Heike T, et al. Efficacy and safety of canakinumab in patients with cryopyrin associated periodic syndrome: results from meta-analysis of 5 studies. Arthr Rheum 2012;64(10Suppl):S321-22.
54. De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, et al. Canakinumab for the treatment of autoinflammatory recurrent fever syndromes. N Engl J Med 2018;378(20):190819.
55. de Koning H, Schalkwijk J, van der Ven-Jongekrijg J, et al. Sustained efficacy of the monoclonal anti-interleukin-1 beta antibody canakinumab in a 9-month trial in Schnitzler's syndrome. Ann Rheum Dis 2013;72(10):1634–8.
56. Brucato A, Imazio M, Gattorno M, et al. Effect of anakinra on recurrent pericarditis among patients with colchicine resistance and corticosteroid dependence: the AIRTRIP randomized clinical trial. JAMA 2016;316(18):1906–12.

## Differential diagnosis of autoinflammatory diseases

**S. Moiseev, V. Rameev**

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

Immune-mediated inflammatory diseases are currently regarded as continuum intergating the complex interplay between the innate (autoinflammation) and the adaptive (autoimmunity) immune system. Autoinflammation is essential for pathogenesis of multiple monogenic autoinflammatory disorders and certain polygenic diseases, such as adult-onset Still's disease or idiopathic recurrent pericarditis. Autoinflammatory disorder should be suspected in patients with clinical (e.g. fever) and laboratory (elevated ESR and C-reactive protein, neutrophilic leukocytosis) signs and symptoms of inflammation that cannot be explained by the other more common causes, that is, infections, malignancy and autoimmune diseases. Patients with monogenic autoinflammatory diseases, including familial Mediterranean fever or cryopirin-associated periodic syndrome, usually present with recurrent episodes of fever accompanied with other symptoms that typically begin in childhood or adolescence. In a proportion of cases, similar manifestations can be detected in other family members. However, patients can also present with adult-onset and/or chronic disease whereas family history can be absent. AA-amyloidosis affecting kidneys can be "initial" manifestation leading to a diagnosis of autoinflammatory disease. Genetic tests are essential for diagnosis and differential diagnosis of hereditary autoinflammatory disorders.

**Key words.** *Autoinflammatory disorders, familial Mediterranean fever, cryopirin-associated periodic syndrome, TRAPS, mevalonate kinase deficiency, IL-1 inhibitors.*

**Conflict of interest:** none declared.

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

**To cite:** Moiseev S, Rameev V. Differential diagnosis of systemic autoinflammatory diseases. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(2):5-13 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2022-2-5-13.

ЛЕКЦИЯ

# Терапевтический потенциал толперизона (Мидокалм) в лечении неспецифической боли в нижней части спины

Н.В. Титова

Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, отдел нейродегенеративных заболеваний ФГБУ Федеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА России

**Для корреспонденции:** Н.В. Титова. 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1. nattitova@yandex.ru.

**Для цитирования:** Н.В. Титова. Терапевтический потенциал толперизона (Мидокалм) в лечении неспецифической боли в нижней части спины. Клин фармакол тер 2022;31(1):14-19 [Titova N. Tolperisone for the treatment of low back pain. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(2):14-19 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2022-2-14-19.

Толперизон — миорелаксант центрального действия, который оказывает действие на патогенетический круг “боль-мышечный спазм-боль” при неспецифической боли в спине. Толперизон обладает выраженным миорелаксирующим и анальгетическим действием. При болях в спине препарат может использоваться в виде монотерапии или в комбинации с нестероидными противовоспалительными препаратами. Преимуществом толперизона перед другими миорелаксантами является наилучший профиль безопасности и минимальный риск развития седации, что подтверждается результатами клинических исследований, в том числе сравнительных, и данными изучения психомоторных реакций на фоне приема толперизона. Новая форма толперизона пролонгированного действия (Мидокалм Лонг 450 мг) обладает улучшенными фармакокинетическими свойствами, которые позволяют поддерживать стабильную концентрацию активного вещества в крови в течение 24 ч и снизить кратность приема до одного раза в сутки, что способствует повышению приверженности к лечению.

**Ключевые слова.** *Толперизон, Мидокалм, миорелаксант, мышечный спазм, неспецифическая боль, боль в спине.*

Боль в спине — одна из наиболее частых жалоб, которые пациенты предъявляют на приеме у терапевта и невролога. Чаще всего врач сталкивается с неспецифической болью в спине. Такой диагноз устанавливают после исключения специфических причин болевого синдрома и компрессионных поражений нервных структур вертеброгенного генеза. Источником неспецифической боли в спине являются структуры позвоночно-двигательного сегмента (фиброзное кольцо межпозвонкового диска, фасеточные суставы, крестцово-подвздошное сочленение, а также связки, сухожилия и фасции мышц). Формирующееся на фоне болевого синдрома рефлекторное мышечно-тоническое напряжение, сначала имеющее компенсаторный характер (создание мышечного корсета при боли и иммобилизация заинтересованного участка тела), постепенно становится самостоятельным вторичным источником боли, замыкая порочный круг “боль—мышечный спазм—боль”. В спазмированной мышце нарушается кровоток, выделяются алгогенные вещества и формируется самостоятельный источник ноцицептивной импульсации, которая поступает в задние рога спинного мозга. Патологическая ноцицептивная стимуляция на уровне задних рогов спинного мозга способствует повышению активности рецепторов глутамата. Последующая активация мотонейронов передних рогов усиливает мышечное тоническое напряжение. Длительное сохранение боли способствует повышению возбудимости нейронов ЦНС как на уровне спинного мозга, так и на уровне головного мозга (ядер таламуса, соматосенсорной коры головного мозга), т.е. развитию центральной сенситизации — механизму, лежащему в основе хронизации боли [1,2].

Понимание роли мышечного спазма в генезе болевого синдрома послужило основанием для изучения потенциала миорелаксантов и их включения в схемы лечения у пациентов с болью в спине. Наибольшее распространение в клинической практике получил толперизон (Мидокалм).

## Механизм действия толперизона

Толперизон — дериват пиперидина. Химическая структура толперизона сходна со строением лидокаина. Толперизон представляет собой миорелаксант центрального дей-

ствия, блокирующий активность спинальных сегментарных рефлексов (рис. 1). Изучение механизма его действия показало, что препарат обладает мембраностабилизирующим действием. Он ингибирует вольтаж-зависимые натриевые каналы периферических и центральных восходящих путей болевой системы и блокирует кальциевые каналы N-типа в задних рогах спинного мозга, что приводит к высвобождению возбуждающего нейромедиатора глутамата, уменьшению передачи болевых импульсов в ЦНС и, следовательно, снижению сенситизации ноцицептивных нейронов [3]. Толперизон эффективно ингибирует афферентный ноцицептивный вход в спинной мозг и ослабляет спинальные рефлексы. Он является специфическим ингибитором моносинаптических рефлексов и частично полисинаптических рефлексов. Толперизон тормозит распространение потенциала действия как в миелинизированных А-волокнах, так и в немиелинизированных С-волокнах и вызывает угнетение потенциалов действия в вентральных корешках, вызванных возбуждением дорсальных корешков. Таким образом реализуется анальгетическое действие препарата и происходит разрыв сегментарного “порочного круга” боли на уровне *substantia gelatinosa*. Толперизон ингибирует также нисходящее норадренергическое тоническое облегчение на уровне спинного мозга и снижает активность нисходящих ретикуло-спинальных проекций. Ретикулоспинальный путь играет важную роль в поддержании и распределении мышечного тонуса. Нормализация тонуса мышц при этом происходит за счет снижения рефлекторного ответа ретикулярной формации и уменьшения количества нисходящих импульсов к мышце, т.е. за счет влияния на супрасегментарные структуры, вовлеченные в ноцицепцию. Кроме подавления сенситизации и антиспастического действия, толперизон обладает адреноблокирующим и спазмолитическим действием, за счет чего может улучшать кровоток в спазмированной мышце и снижать ее тонус. Таким образом препарат реализует свои эффекты на уровне как периферического нейромоторного аппарата, так и спинного и головного мозга. Центральные механизмы действия толперизона подтверждаются данными (в том числе функциональной нейровизуализации) о его влиянии на ключевые зоны мозга, вовлеченные в обработку ноцицептивных сигналов (префронтальная кора, островок, таламус, вторичная соматосенсорная кора, ствол мозга) [4,5].

## Эффективность и безопасность толперизона

Первое клиническое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование толперизона было проведено в 8 реабилитационных центрах Германии в 1996 году. Эффективность и безопасность препарата изучали у пациентов с рефлекторным мышечным спазмом на фоне дегенеративных заболеваний позвоночника и суставов. В исследование были включены 138 пациентов в возрасте от 20 до 75 лет. В группу активного лечения вошли пациенты, которые получали толперизон в дозе 300 мг/сут в течение 21 дня. Для объективизации эффектов толперизона использовались такие показатели, как порог болевой чувствительности к давлению, который фиксировался в 16 симметричных точек туловища и конечностей с помощью специального устройства (Pressure Tolerance Meter), балл по шкале общего клинического впечатления (оценка врачом напряжения мышц и подвижности позвоночника) и общая оценка пациентами эффективности в отношении интенсивности боли, ощущения мышечного спазма и подвижности позвоночника. По сравнению с плацебо толперизон вызывал уменьшение мышечно-скелетной боли и болезненного мышечного спазма, что фиксировалось как клинически, так и с помощью инструментального метода. Различия между эффективностью толперизона и плацебо появлялись на 4-й день и постепенно нарастали на 10-й и 21-й день терапии. Разница между толперизоном и плацебо на 21-й день была больше, чем на 10-й день терапии. Через 21 день частота “очень хорошего” эффекта в группе толперизона была достоверно

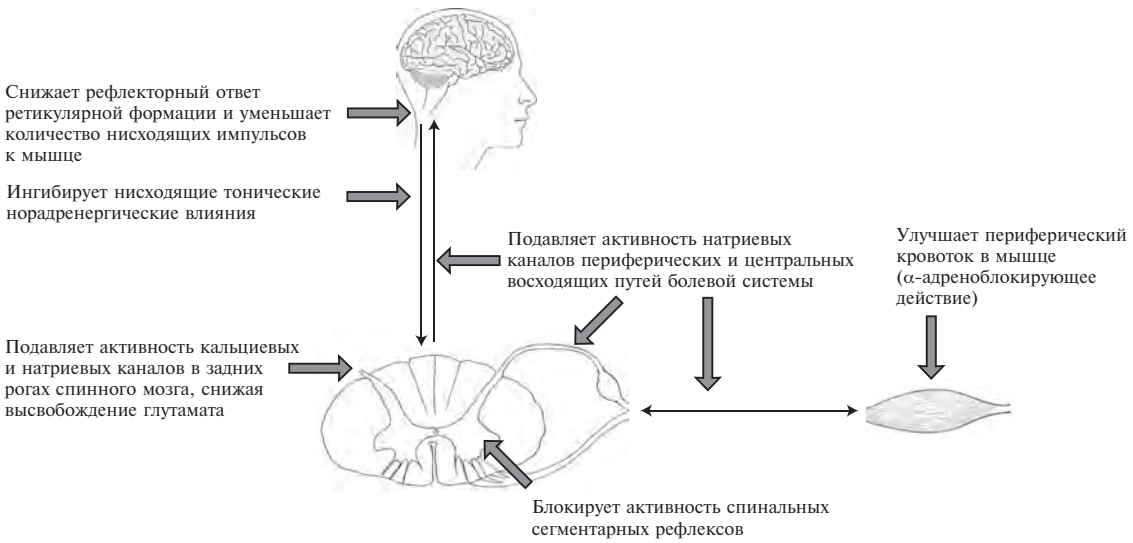



**Рис. 1. Механизмы действия толперизона**

выше, чем в группе плацебо (p=0,02). Предикторами хорошего ответа были возраст от 40 до 60 лет, занятия лечебной физкультурой и длительность боли в спине менее 1 года. Примечательным является тот факт, что 62% пациентов до начала исследования получали другие виды лечения, при этом 68% из них были резистентны к проводимой терапии. Частота и выраженность побочных эффектов, которые фиксировались клинически врачом, а также с помощью клинического и биохимического анализов крови, ЭКГ и показателей гемодинамики и субъективно по мнению пациентов, при приеме толперизона не отличались от плацебо [6].

В Германии было проведено самое крупное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование толперизона у 5130 пациентов ревматологического профиля с болевым синдромом и мышечным напряжением в шейном, поясничном и/или крестцовом отделах позвоночника. По сравнению с плацебо лечение толперизоном привело к уменьшению интенсивности боли на 75%, напряжения мышц на 70% и улучшению двигательных возможностей пациентов на 75%, а суммарный показатель эффективности препарата составил 73% [7].

В открытом проспективном многоцентровом несравнительном постмаркетинговом исследовании у 920 пациентов в 174 ортопедических центрах изучали антиспастическое действие толперизона при дегенеративных и воспалительных скелетно-мышечных заболеваниях. Толперизон применяли в дозе 150 мг 3 раза в день (450 мг/сут) в течение 7 дней. Мышечный тонус оценивали по шкале Ликерта. Значительное улучшение балла, отражающего мышечный тонус, мобильность и боль, на фоне лечения было зафиксировано уже на 3-й день терапии. Через 7 дней общий балл по шкале Ликерта уменьшился более, чем на 80% (p<0,0001). При этом сопоставимое улучшение наблюдалось на фоне монотерапии как нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), так и толперизоном, что позволяет рассматривать его как альтернативу НПВП у пациентов с болезненным мышечным спазмом, которые не переносят препараты этой группы или имеют противопоказания к их применению. Переносимость толперизона была очень хорошей. Случаев седации не наблюдали, а частота тошноты и неприятных ощущений в области желудка была менее 2% [8].

В другом многоцентровом исследовании сравнивали эффективность и безопасность 7-дневного курса лечения толперизоном в дозе 450 мг/сут или другим миорелаксантом тиоколхикозидом в дозе 16 мг/сут. В данное сравнительное исследование были включены 250 пациентов с острой болью и мышечным спазмом в нижней части спины. Толперизон оказывал положительное влияние на такие объективные показатели, как расстояние от кончиков пальцев до пола, выраженность симптома Ласега (баллы), подвижность позвоночника по тесту Шобера и интенсивность боли в покое и при движении. При этом была отмечена тенденция к более высокой эффективности толперизона по сравнению с тиоколхикозидом. Эффективность толперизона была расценена как “отличная” у 67% пациентов, как “хорошая” – у 24%. Переносимость по мнению пациентов была “отличной” в 62% случаев и “хорошей” в 28%. Толперизон достоверно лучше переносился пациентами и значительно реже вызывал побочные эффекты, чем тиоколхикозид [9].

Клинически значимое превосходство комбинации толперизона (Мидокалм) с НПВП над монотерапией НПВП было продемонстрированно в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, в которое были включены 239 пациентов (от 18 до 65 лет) с острой неспецифической болью в нижней части спины. Пациенты основной группы получали Мидокалм и диклофенак, группы сравнения – плацебо и диклофенак. Толперизон назначали по следующей схеме: по 1 мл внутримышечно 2 раза в день с 1-го по 5-й день, затем в таблетированном виде по 150 мг 3 раза в день с 6-го по 14-й день. Диклофенак применяли внутрь по 50 мг 3 раза в день с 1-го по 5-й день, а с 6-го дня – на усмотрение исследователя. Эффективность оценивали по таким показателям, как функциональный статус и качество жизни (по опроснику нарушения жизнедеятельности Роланда-Морриса), а также общее клиническое впечатление врача и пациента (шкалы CGI-I и PGI-I), изменение расстояния от кончиков пальцев до пола, количество дней нетрудоспособности, степень изменения суточной дозы диклофенака, выраженность болевых ощущений в состоянии покоя и при движении (по визуально-аналоговой шкале [ВАШ]). По всем показателям эффективности комбинированная терапия толперизоном и НПВП превосходила монотерапию НПВП. В частности, комбинированная терапия привела к улучшению функционального статуса пациентов на 40,4% по сравнению с исходным состоянием, а монотерапия НПВП – только на 28,6%. По шкалам PGI-I и CGI-I статистически значимые различия между группами выявлены на каждом визите (p<0,05). Добавление Мидокалма позволяло улучшить функциональное состояние пациентов с неспецифической болью в спине, легче выполнять повседневные действия, быстрее и в большей степени устранить болевые ощущения. При анализе безопасности статистически значимых различий между комбинированной терапией Мидокалмом и НПВП и монотерапией НПВП не выявлено. Серьезных нежелательных явлений в исследовании не наблюдалось [10].

Преимущество комбинированной схемы лечения НПВП и толперизоном перед применением НПВП было также показано в открытом нерандомизированном проспективном исследовании у 242 пациентов (средний возраст – 45,72 года) с острой болью в нижней части спины. Сравнивали комбинацию толперизона (по 150 мг 3 раза в день) с ацеклофенаком (по 100 мг 2 раза в день) и монотерапию ацеклофенаком (по 100 мг 2 раза в день). Эффективность и безопасность оценивали через 8 и 14 дней терапии. Уменьшение боли было отмечено в обеих группах, однако комбинированная терапия характеризовалась более высокой эффектив-

ностью – достоверная разница между группами была отмечена уже на 8-й день терапии. При этом комбинированная терапия почти полностью купировала боль через 14 дней. Значимых различий в профиле безопасности между двумя группами выявлено не было. В группе комбинированной терапии нежелательные явления (тошнота, головокружение, боль в эпигастрии) были зафиксированы только у 4,8% пациентов, а в группе ацеклофенака – у 3,3% [11].

В другом исследовании добавление толперизона 450 мг/сут к НПВП при острой неспецифической боли в спине способствовало более быстрому выздоровлению по сравнению с монотерапией НПВП. Помимо уменьшения боли в обеих группах, комбинированная терапия миорелаксантом и НПВП привела к значительному более выраженному уменьшению продолжительности заболевания (12,9±2,6 и 22,3±3,4 дня в двух группах, соответственно; $p<0,05$) и временной нетрудоспособности (10,3±1,0 и 17,7±3,3 дня; $p<0,05$) [12].

Результаты проведенного в 2015 г. международного проспективного многоцентрового открытого несравнительного фармакоэпидемиологического наблюдательного проекта по изучению применения толперизона в реальной клинической практике, в котором участвовали 13 стран, в том числе Россия, подтвердили высокую эффективность препарата при болевых синдромах, сопровождающихся мышечным спазмом. В анализ были включены данные 35383 пациентов. 25,84% из них оценили проведенное лечение толперизоном как “отличное”, 34,14% – как “очень хорошее”, 37,13% – как “хорошее”. В конце курса терапии 32,52% пациентов указали на полное отсутствие болевого синдрома. Нежелательные явления были отмечены у 19% пациентов. У 84,48% из них они расценены как легкие. Сочетание толперизона и НПВП не приводило к значимому увеличению частоты побочных эффектов [13].

Широкое применение Мидокалма в клинической практике вызвало необходимость систематизации данных клинических исследований. В 2018 году были проведены систематический обзор и мета-анализ 15 рандомизированных клинических исследований (3362 пациента). Из них 5 исследований (496 пациентов) имели высокий уровень доказательности и подтвердили анальгетический эффект миорелаксанта при острой боли в нижней части спины [14].

На основании результатов другого систематического обзора 17 рандомизированных исследований эффективности и переносимости миорелаксантов (толперизона, тизанидина, баклофена, тиоколхикозида) при острой неспецифической боли в нижней части спины авторы сделали вывод, что миорелаксанты могут быть рекомендованы к применению в виде монотерапии или в комбинации с анальгетиками либо НПВП для облегчения боли и увеличения двигательной активности. Наиболее безопасными препаратами, не обладающими седативной активностью, были признаны тиоколхикозид и толперизон [15].

Центральные миорелаксанты могут вызывать седацию. Чтобы оценить скорость психомоторных реакций на фоне приема толперизона, было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование у 72 здоровых добровольцев. Оценивали эффект разовых доз толперизона 50 и 150 мг, а также 8-дневного курса приема. По таким показателям, как время простой реакции, множественной реакции и тест на психомоторную координацию, различий между толперизоном и плацебо выявлено не было, что подтверждает отсутствие седации при приеме толперизона [16].

Также была изучено влияние толперизона (450 мг/сут) по сравнению плацебо и циклобензаприном на способность управлять автомобилем и когнитивные функции. В исследование были включены здоровые добровольцы в возрасте от 21 до 55 лет с хорошими водительскими навыками. Оценивали способность водителя удерживать курс автомобиля в пределах полосы движения, а также выход автомобиля за пределы полосы движения, отклонение в скорости движения, превышение скорости на поворотах, удержание внимания водителем, наличие и количество столкновений. Толперизон в дозе 450 мг/сут не влиял на способность водителя управлять транспортным средством: результаты тестирования были сопоставимы с группой плацебо. Когнитивные функции оценивали с помощью компьютерного теста на замену цифр символами, который позволял оценить внимание, зрительную реакцию водителя, запоминаемость информации и скорость обработки информации мозгом. Показатели когнитивной функции при приеме толперизона были сравнимы с таковыми при приеме плацебо. При оценке сонливости, мотивации и навыка управления транспортными средствами различий между группами толперизона и плацебо также не выявили. И, напротив, в группе циклобензаприна изученные параметры значительно ухудшились по сравнению с группой плацебо [17].

Толперизон (Мидокалм) переносится лучше, чем другие миорелаксанты. Например, в одном исследовании у пациентов с болью в спине толперизон и тизанидин обладали сопоставимой эффективностью, а их анальгетическое и антиспастическое действие проявлялось примерно в одни и те же сроки. Однако общая частота нежелательных реакций при приеме тизанидина была значительно выше, чем при лечении толперизоном (13,1% и 1,3%, соответственно). У 5,3% пациентов, получавших тизанидин, наблюдалась сонливость, у 1,3% – общая слабость, у 3,9% – снижение АД, у 2,6% – сухость во рту. При применении Мидокалма больные отмечали только боли в животе – в 1,3% случаев [18]. По профилю безопасности у пациентов со спастичностью толперизон имел также преимущества перед баклофеном. Так, слабость в группе баклофена отмечалась в 26,7% случаев, а в группе толперизона – в 4,0%, сонливость – в 6,7% и 1,3%, соответственно [19].

### Проблема приверженности пациентов к терапии

Плохая приверженность пациентов к терапии является важной причиной ее неэффективности. Это особенно

актуально для хронических заболеваний, при которых требуется длительный прием препаратов. Среди факторов, связанных с терапией, особую роль имеет режим приема лекарственного препарата и сложность схемы лечения [20]. Влияние кратности приема препарата на соблюдение предписанного режима терапии было проанализировано в мета-анализе у пациентов как с острыми, так и хроническими заболеваниями. Сокращение частоты приема назначенного препарата до одного раза в день улучшало приверженность к лечению и имело сопутствующие экономические преимущества [21].

По данным исследований и систематического обзора, имеется обратная зависимость между приверженностью к лечению и кратностью назначения препарата в сутки [22,23]. Увеличение частоты приема препарата в сутки уменьшает приверженность к терапии, а однократный прием увеличивает ее до 93%. При двухразовом приеме приверженность к лечению снижается на 6,7%, при трехкратном – уже на 13,5%, при четырехкратном – на 19,2% [24]. При сочетании режима терапии с однократным приемом препарата и регулярного общения с лечащим врачом можно достичь максимальной приверженности к лечению [25].

Весной 2021 г. в Санкт-Петербурге было проведено наблюдательное исследование (ОПТИМУС) по оценке приверженности к терапии в условиях реальной клинической практики. По данным опроса неврологов, терапевтов и ревматологов, 51,1% специалистов считают, что основным свойством препарата, ассоциированным с высокой приверженностью лечению, является удобство приема – один раз в день [26]. Учитывая вышесказанное, для повышения приверженности к лечению можно использовать формы пролонгированного действия, требующие только однократного приема.

## Новая пролонгированная лекарственная форма толперизона (Мидокалм Лонг 450 мг)

Благодаря современным технологиям была разработана новая форма Мидокалма – Мидокалм Лонг 450 мг. Это форма с пролонгированным действием за счет модифицированного высвобождения активного вещества. Таблетка Мидокалм Лонг представляет из себя структуру с пленочной оболочкой снаружи и гидрофильным матриксом, содержащим 450 мг толперизона. В желудке происходит растворение пленочной оболочки, и спустя 2 ч таблетка покрывается слоем геля, который обеспечивает постепенное высвобождение молекул толперизона. За 24 ч таблетка почти полностью растворяется. В отличие от стандартной формы Мидокалма, которую необходимо принимать три раза в сутки, Мидокалм Лонг 450 мг, благодаря длительному периоду полувыведения, назначают однократно. Фармакокинетические особенности препарата Мидокалм Лонг 450 мг обеспечивают стабильную терапевтическую концентрацию активного вещества в течение 24 ч. Это позволяет препарату оказывать действие и в ночное время, а также обусловливает предсказуемый терапевтический эффект и хорошую переносимость.

Чтобы сравниить терапевтическую эффективность и безопасность новой лекарственной формы толперизона гидрохлорида пролонгированного высвобождения 450 мг (Мидокалм Лонг 450 мг один раз в сутки) и толперизона гидрохлорида 150 мг (Мидокалм, три раза в сутки) при острой неспецифической боли в нижней части спины, было проведено многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование (III фазы) в двух параллельных группах у 239 пациентов (средний возраст – 41,3 и 41,9 года, соответственно). Для маскировки назначенной схемы терапии использовали метод двойного плацебо. Пациенты двух групп сравнения в течение 14 дней получали Мидокалм Лонг 450 мг один раз в сутки в комбинации с плацебо три раза в сутки или Мидокалм 150 мг три раза в сутки в комбинации с плацебо один раз в сутки. По основному показателю эффективности (шкала функциональных нарушений Роланда–Морриса) через 14 дней в обеих группах отмечено значительное улучшение жизнедеятельности пациентов – на 80,5±18,2% и 78,9±15,8%, соответственно (p=0,475). Вторичными конечными точками были динамика двигательной активности и интенсивности боли по ВАШ в покое и при движении, общее клиническое впечатление и доза НПВП для дополнительного обезболивания. В обеих группах выявили существенное снижение интенсивности боли в покое и при движении и увеличение объема движений в поясничном отделе. По шкале общей оценки своего состояния 74,3% и 70,9% пациентов, получавших Мидокалм Лонг 450 мг и Мидокалм 150 мг, расценили эффект как “выраженное улучшение”. За время исследования пациенты двух групп приняли в среднем 15,1 и 16,1 таблетки диклофенака, соответственно. Статистически значимых различий между двумя группами по вторичным точкам, также как и по первичной точке, выявлено не было. Во время каждого визита фиксировали нежелательные явления, которые определяли на основании жалоб пациентов и результатов общего осмотра, измерения показателей жизненно важных функций (артериальное давление, частота сердечных сокращений), результатов электрокардиографии в 12 отведениях и анализов крови и мочи. Частота побочных эффектов не отличалась между двумя группами (13,4% и 17,5%, соответственно). Таким образом, исследование подтвердило терапевтическую эквивалентность и сопоставимый профиль безопасности препаратов Мидокалм Лонг 450 мг один раз в сутки и Мидокалм 150 мг три раза в сутки при острой неспецифической боли в нижней части спины [26].

Использование пролонгированной формы Мидокалм Лонг 450 мг, которую назначают один раз в день, является удобным решением, позволяющим улучшить приверженность к терапии, особенно при назначении комплексных терапевтических схем.

## Заключение

В ряде клинических исследований показано, что при болезненном мышечном спазме добавление к стандартной терапии миорелаксанта толперизона (Мидокалм)

приводит к более быстрому регрессу боли, мышечного напряжения и улучшению подвижности позвоночника. Толперизон включен в современные европейские и отечественные рекомендации по лечению острой и хронической неспецифической боли в нижней части спины [27-29]. Оптимальная эффективная и хорошо переносимая доза составляет 450 мг/сут. Длительность терапии определяется клинической ситуацией и не ограничена четкими сроками. Хотя толперизон является препаратом центрального действия, седативный эффект его очень низкий, что делает его лидером по безопасности среди других миорелаксантов. Новая недавно зарегистрированная пролонгированная форма толперизона – Мидокалм Лонг 450 мг предполагает однократный прием в течение суток, что, несомненно, повысит приверженность пациентов к проводимой терапии.

**Конфликт интересов:** нет.


1. Toth C. Peripheral and central sensitization In: Neuropathic Pain: Causes, Management, and Understanding. C. Toth, D.E. Moulin (eds). Cambridge University Press, 2013, 51–64.
2. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. Pain 2011;152(3 Suppl):S2-15.
3. Hinck D, KoppenhЪfer E. Tolperisone – a novel modulator of ionic currents in myelinated axons. Gen Physiol Biophys 2001;20(4):413-29.
4. Kocsis P, Gajari D, Deli L, et al. Effect of tolperisone on the resting brain and on evoked responses, an phMRI BOLD study. Brain Res Bull 2013;99:34-40.
5. Tekes K. Basic aspects of the pharmacodynamics of tolperisone, a widely applicable centrally acting muscle relaxant. Open Med Chem J 2014;8:17-22.
6. Pratzel HG, Alken RG, Ramm S. Efficacy and tolerance of repeated oral doses of tolperisone hydrochloride in the treatment of painful reflex muscle spasm: results of a prospective placebo-controlled double-blind trial. Pain 1996;67(2-3):417-25.
7. Kohne-Volland R., Strathmann AG. Клиническое исследование мидокалма (толперизона гидрохлорида). Качественная клиническая практика 2002;1: 29-39.
8. Prabhoo R, Keny S, Prabhoo T, et al. A phase IV observational multi-centre, openlabel study on efficacy and safety of tolperisone 150 mg in patients with painful muscle spasm associated with degenerative or inflammatory diseases of the musculoskeletal system. J Assoc Physic India 2011;59:33-7.
9. Rao R, Panghate A, Chandanwale A, et al. Clinical comparative study: efficacy and tolerability of tolperisone and thiocolchicoside in acute low back pain and spinal muscle spasticity. Asian Spine J 2012;6(2):115-22.
10. Кукушкин М.Л., Брылев Л.В., Ласков В.Б. и др. Результаты рандомизированного двойного слепого параллельного исследования эффективности и безопасности применения толперизона у пациентов с острой неспецифической болью в нижней части спины. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2017;117(11):69-78 [Kukushkin ML, Brylev LV, Laskov VB, et al. Results of a randomized double blind parallel study on the efficacy and safety of tolpersione in patients with acute nonspecific low back pain. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova 2017;117(11):69-78 (In Russ.)].
11. Bhattacharjya B, Naser SM, Biswas A. Effectiveness of tolperisone hydrochloride with aceclofenac as combined therapy in acute low back pain. Indian J Phys Med Rehabil 2012;23(2):74-8.
12. Вербицкая С.В., Парфенов В.А, Борисов К.Н. Толперизон (Мидокалм) в комплексной терапии острой поясничной боли. Клин фармакол тер 2008;17(2):36-8 [Verbitskaya SV, Parfenov VA, Borisov KN. Tolperisone (Midocalm) in the treatment of low back pain. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2008;17(2):36-8 (In Russ.)].
13. Скоромец А.А., Гехт А.Б., Галанов Д.В. и др. Результаты международного фармакоэпидемиологического наблюдательного проекта по применению мидокалма для лечения болевых синдромов, сопровождающихся мышечным спазмом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2015;115(12):104-9. doi: 10.17116/jnevro2015115112104-109 [Skoromets AA, Gekht AB, Galanov DV, et al. Results of the international pharmaco-epidemiological observational project on the use of mydocalm for the treatment of pain syndromes accompanied by muscle spasm. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova 2015;115(12):104-9 (In Russ.)].
14. Abdel Shaheed C, Maher CG, Williams KA, McLachlan AJ. Efficacy and tolerability of muscle relaxants for low back pain: Systematic review and meta-analysis. Eur J Pain 2017;21(2):228-37.
15. Чиба Л., Жусупова А.С., Лихачев С.А. и др. Систематический обзор по применению миорелаксантов при боли в нижней части спины. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2018;118(12):100-13 [Chiba L, Zhusupova AS, Likhachev SA, et al. Systematic review of the use of muscle relaxants for pain in the lower back. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova. 2018;118(12):100-13 (In Russ.)].
16. 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. Pharmacopsychiatry 1998;31(4):137–42.
17. Caron J, Kaye R, Wessel T, et al. An assessment of the centrally acting muscle relaxant tolperisone on driving ability and cognitive effects compared to placebo and cyclobenzaprine. J Clin Pharm Ther 2020;45:774–782.
18. Батурин В.А., Рябцев В.С. Сравнительная оценка эффекта миорелаксантов при лечении болей в спине. Медицинский вестник Северного Кавказа 2015;10(1):105-6 [Baturin VA, Ryabtsev VS. Comparative assessment of muscle relaxants in treatment of back pain. Medical News of North Caucasus 2015;10(1): 105-6].
19. Agarwal S, Patel T, Shah N, Patel BM. Comparative study of therapeutic response to baclofen vs tolperisone in spasticity. Biomed Pharmacother 2017;87:628-35.
20. Вольская Е.А. Фармионика. Концепция пациентского комплаенса. Ремедиум 2013;11(201):6-15 [Volskaya EA. Concept of patient compliance. Remedium 2013;11(201):6-15 (In Russ.)].
21. Srivastava K, Arora A, Kataria A, et al. Impact of reducing dosing frequency on adherence to oral therapies: a literature review and meta-analysis. Patient Prefer Adherence 2013;20;7:419-34.
22. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. Clin Ther. 2001;23(8):1296-310.
23. Shi L, Hodges M, Yurgin N, Boye KS. Impact of dose frequency on compliance and health outcomes: a literature review (1966–2006). Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2007;7(2):187-202.
24. Lee VW, Pang KK, Hui KC, et al. Medication adherence: is it a hidden drug-related problem in hidden elderly? Geriatr Gerontol Int 2013;13:978-985.
25. Eisen S, Miller D, Woodward R, et al. The effect of prescribed daily dose frequency on patient medication compliance. Arch Intern Med 1990;150:1881-4.
26. Самарцев И.Н., Живолупов С.А. Приверженность лечению как ключевой фактор повышения эффективности консервативной терапии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2021;121(12):51–6 [Samartcev IN, Zhivolupov SA. Medical adherence as the basis for effective therapy – current state of the art. Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova. 2021;121(12):51-6 (In Russ.)].
27. van Tulder M, Becker A, et al. European guidelines for the management of acute nonspecific low back painin primary care. Eur Spine J 2006;15: S169-91.
28. Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Давыдов О.С. и др. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2019;11(2S):7-16 [Parfenov VA, Yakhno NN, Davydov OS, et al. Chronic nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics 2019;11(2S):7-16 (In Russ.)].
29. Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(2):4-11 [Parfenov VA, Yakhno NN, Kukushkin ML, et al. Acute nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics 2019; 10(2):4-11 (In Russ.)].


## Tolperisone for the treatment of low back pain


**N.V. Titova**

Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian Research Medical University, Department of Neurodenerative Diseases, Federal Center of Brain and Neurotechnologies, Moscow, Russia



Tolperisone is a centrally acting muscle relaxant that shows analgesic activity and can be used alone or in combination with NSAIDs for the treatment of nonspecific back pain. Compared with other muscle relaxants tolperison has better safety profile and very low sedative activity. New extended-release form of tolperisone (Midocalm Long 450 mg) has optimized pharmacokinetic properties, which enable stable therapeutic blood concetrantion of active substance over 24 hours. Once-daily administration of prolonged acting drug improves adherence to treatment.



**Key words.** *Tolperisone, muscle relaxant, muscle spasm, nonspecific pain, back pain.*

**Conflict of interest:** none declared.



**Correspondence to:** N. Titova. Ostrovityanova, 1, Moscow 117997, Russia. nattitova@yandex.ru.



**To cite:** Titova N. Tolperisone for the treatment of low back pain. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(2):14-19 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2022-2-14-19.

# Эффективность вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) в профилактике тяжелого течения COVID-19 и смерти у госпитализированных взрослых пациентов

В.Б. Надточеева[1,2], Н.М. Буланов[1], Л.А. Акулкина[1], Т.К. Берзегова[1], А.А. Будко[1,2], М.В. Калашников[1,2], А.С. Моисеев[1,2], Н.А. Таирова[1], Е.А. Тао[1], Г.А. Твердохлебов[1,2], Е.Е. Филатова[1], Г.К. Чучин[1], Н.В. Шахгильдян[1,2], А.А. Щепалина[1], А.Ю. Суворов[3], А.М. Кучиева[1], М.П. Васильева[1], П.И. Новиков[1], Ю.Д. Сорокин[1], В.И. Шоломова[1], М.Ю. Бровко[1], С.В. Моисеев[1,2]

[1]Клиника им. Е.М. Тареева, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, [2]МГУ им. М.В. Ломоносова, [3]Центр анализа сложных систем, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

**Для корреспонденции:** В.Б. Надточеева. Москва, 119435, Россолимо,11/5. nadtocheeva.vicka @yandex.ru.

**Для цитирования:** Надточеева В.Б., Буланов Н.М., Акулкина Л.А. и др. Эффективность вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) в профилактике тяжелого течения COVID-19 и смерти у госпитализированных взрослых пациентов. Клин фармакол тер 2022;31(2):20-26 [Nadtocheeva V, Bulanov N, Akulkina L, et al. Outcomes of breakthrough COVID-19 in hospitalized adult patients vaccinated with Gam-COVID-Vac (Sputnik V). Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022; 31(2):20-26 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2022-2-20-26.

**Цель.** Изучение эффективности вакцинации Гам-КОВИД-Вак в профилактике смерти от любых причин у госпитализированных пациентов с COVID-19.

**Материал и методы.** В проспективное когортное исследование, проводившееся в ноябре-декабре 2021 г., включали всех госпитализированных пациентов с COVID-19, которые ранее не были вакцинированы или получили по крайней мере первый компонент Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) за 21 день и более до госпитализации. Первичной конечной точкой была смерть от любых причин во время госпитализации. Нейтрализующие IgG антитела к рецептор-связывающему домену (RBD) белка S1 вируса SARS-CoV-2 определяли в первые 72 ч после госпитализации с помощью хемилюминесцентного иммуноанализа (Architect, Abbott).

**Результаты.** В исследование были включены 158 вакцинированных пациентов и 473 больных, не получавших какие-либо вакцины против COVID-19. По данным многофакторного регрессионного анализа, выполненная ранее вакцинация Гам-КОВИД-Вак сопровождалась достоверным снижением риска смерти от любых причин на 62% (отношение шансов 0,38, 95% доверительный интервал 0,19-0,77). Защитный эффект вакцинации на летальность проявлялся в подгруппах пациентов, выделенных с учетом пола, возраста и наличия сердечно-сосудистых заболеваний, и зависел от титра нейтрализующих антител к рецептор-связывающему домену спайкового белка вируса.

**Заключение.** Гам-КОВИД-Вак снижает риск смерти от любых причин у госпитализированных пациентов с COVID-19, развившимся несмотря на вакцинацию.

**Ключевые слова.** *COVID-19, вакцинация, Гам-КОВИД-Вак, Спутник V, исходы.*

В мае 2022 г. общее число случаев COVID-19, зарегистрированных в мире с начала пандемии, превысило 500 млн, а 6 млн человек умерли от инфекции [1]. В настоящее время для профилактики SARS-CoV-2 инфекции используется более десятка вакцин, созданных с помощью различных технологий. В крупных клинических исследованиях их эффективность достигла 95% и более [2,3]. Однако со временем стало очевидным, что вакцинация, как и перенесенная SARS-CoV-2 инфекция, далеко не всегда позволяет избежать заражения вирусом, что объясняется отсутствием адекватного иммунного ответа у части людей, прежде всего с подавленным иммунитетом, или постепенным его угасанием по мере увеличения срока после вакцинации, а также с появлением новых штаммов вируса, таких как омикрон, отличающихся большим числом мутаций. В этих условиях были пере-

смотрены цели вакцинации, которые сегодня в первую очередь предполагают профилактику более тяжелого течения инфекции и госпитализаций, а также развития дыхательной недостаточности и смерти у госпитализированных больных [4]. Результаты ряда клинических исследований подтвердили, что применение различных вакцин против COVID-19 оказывает благоприятное влияние на течение заболевания в случае заражения вирусом [5,6]. Например, среди 4513 американцев, перенесших COVID-19 в марте-августе 2021 года, когда альфа-вариант постепенно заменялся дельта-вариантом, вакцинация мРНК-вакцинами сопровождалась не только снижением частоты госпитализаций, но и риска перевода на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) и смерти у госпитализированных пациентов [7]. Сходные данные были получены в Словении осенью 2021 г., когда уже преобладал дельта-вариант вируса. В этом исследовании у 864 госпитализированных пациентов с COVID-19 выполненная ранее полная вакцинация одной из четырех вакцин против COVID-19, зарегистрированных в Европейском союзе (BNT162b2, ChAdOx-1S, mRNA-1273 или Ad.26.COV2.S), ассоциировалась с достоверным снижением риска неблагоприятных исходов заболевания, включая ИВЛ и смерть [8].

Эффективность и безопасность rAd26/rAd5 векторной вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) в профилактике SARS-CoV-2 инфекции были установлены в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании почти у 22000 участников [9]. Эффективность вакцины составила 91,6%, а большинство зарегистрированных нежелательных явлений были легкими. Результаты клинических исследований 3 фазы rAd26 векторной вакцины (Спутник Лайт), которая представляет собой первый компонент вакцины Гам-КОВИД-Вак, не опубликованы. Тем не менее, в исследовании 1/2 фазы ее введение вызывало выраженный гуморальный и клеточный иммунный ответ против SARS-CoV-2 [10], а в крупном ретроспективном исследовании, проводившемся в Аргентине у 40387 участников в возрасте 60-79 лет, эффективность первого компонента вакцины Гам-КОВИД-Вак в профилактике лабораторно подтвержденной инфекции, госпитализаций и смерти составила 78,6%, 87,6% и 84,8%, соответственно [11].

В середине 2021 г. в российских стационарах значительно увеличилась доля пациентов с COVID-19, развившимся после перенесенной ранее SARS-CoV-2 инфекции или вакцинации. Течение заболевания у таких больных не изучалось. Целью проспективного исследования была оценка эффективности выполненной ранее вакцинации Гам-КОВИД-Вак в профилактике смерти от любых причины у госпитализированных пациентов с COVID-19.

## Материал и методы

*Дизайн исследования и критерии отбора.* В проспективное когортное исследование, проводившееся на базе перепрофилированной клиники им. Е.М. Тареева с 26.10.2021 по 31.12.2021 гг., включали всех госпитализированных пациентов с COVID-19, которые ранее были иммунизированы вакциной Гам-КОВИД-Вак или не были вакцинированы. Пациентов считали вакцинированными, если они получили по крайней мере первый компонент вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) за 21 день и более до госпитализации. Из исследования исключали пациентов, которые получили любые другие вакцины против COVID-19 или только первый компонент вакцины Гам-КОВИД-Вак в течение менее 21 дня до госпитализации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Сеченовского Университета.

Диагноз новой коронавирусной инфекции устанавливали на основании выделения РНК вируса методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) со слизистой оболочки верхних дыхательных путей. Если результаты вирусологического исследования были отрицательными, то критериями диагноза служили клинические признаки острой респираторной инфекции в сочетании с характерными данными компьютерной томографии органов грудной клетки (высокая вероятность COVID-19) при отсутствии других возможных причин заболевания.

*Конечные точки.* Пациентов наблюдали до выписки из стационара или до смерти. Первичной конечной точкой была смерть от любых причин во время госпитализации, вторичными – доля пациентов, которым не потребовались введение кислорода или респираторная поддержка, максимальный уровень респираторной поддержки (введение кислорода через канюли, высокопоточная оксигенотерапия [ВПО], неинвазивная вентиляция легких [НИВЛ] или ИВЛ) и длительность госпитализации. Анализ конечных точек проводили у вакцинированных (основная группа) и невакцинированных (контрольная группа) больных.

У всех пациентов регистрировали демографические, клинические и лабораторные показатели и сопутствующие заболевания, которые могли оказать влияние на течение COVID-19, в том числе артериальную гипертонию, ишемическую болезнь сердца (ИБС), инсульт в анамнезе, фибрилляцию предсердий, ожирение, сахарный диабет, заболевания органов дыхания (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, интерстициальные болезни легких), ревматические аутоиммунные заболевания, злокачественные опухоли, диагностированные в течение последних 5 лет, гемобластозы. Критериями диагноза ИБС считали острый инфаркт миокарда и/или вмешательства на коронарных артериях (стентирование или аортокоронарное шунтирование) в анамнезе. Ожирение диагностировали на основании величины индекса массы тела (⩾30,0 кг/м$^2$). При анализе частоты ревматических заболеваний учитывали только аутоиммунные заболевания, такие как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, системная склеродермия, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, системные васкулиты. При компьютерной томографии оценивали распространенность двусторонней вирусной пневмонии.

*Анализ антител.* Эффективность вакцины Гам-КОВИД-Вак анализировали также в зависимости от наличия нейтрализующих IgG антител к рецептор-связывающему домену (RBD) белка S1 вируса SARS-CoV-2, которые определяли в первые 72 ч с помощью хемилюминесцентного иммуноанализа (Architect, Abbott) количественным методом. Результаты интерпретировали в соответствии с инструкциями производителя.

*Статистический анализ.* Описательный статистический анализ проводили с использованием программы JAMOVI 2.2.5 (Сидней, Австралия). Нормальность распределения определяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Данные для количественных показателей представлены в виде медианы и межквартильного размаха (при распределении, отличающемся от нормального) или в виде среднего арифметического и среднеквадратического отклонения (при

**ТАБЛИЦА 1. Демографические и клинические показатели вакцинированных и невакцинированных больных с COVID-19**

| Показатели | Спутник V (n=158) | Контроль (n=473) | p |
|---|---|---|---|
| Возраст, лет | 67 (52;76) | 71 (61;81) | 0,001 |
| Мужчины, n (%) | 80 (50,6) | 194 (41,0) | 0,02 |
| КТ 3-4*, n (%) | 16 (10,2) | 53 (11,3) | 0,71 |
| $SpO_2$* | 96 (94;97) | 95 (92;97) | <0,001 |
| Сопутств. заболевания, n (%) | | | |
| Сердечно-сосудистые | 119 (75,3) | 363 (76,5) | 0,90 |
| Артериальная гипертония | 115 (72,7) | 350 (73,9) | 0,85 |
| Ишемическая болезнь сердца | 23 (14,5) | 108 (22,8) | 0,02 |
| Инсульт в анамнезе | 12 (7,5) | 43 (9,0) | 0,57 |
| Фибрилляция предсердий | 19 (12,0) | 77 (16,2) | 0,20 |
| ХСН | 18 (11,5) | 59 (12,5) | 0,75 |
| Сахарный диабет 2 типа | 37 (23,4) | 108 (22,8) | 0,84 |
| Ожирение | 62 (39,2) | 173 (36,5) | 0,54 |
| Респираторные | 25 (15,9) | 96 (20,3) | 0,22 |
| Опухоли | 12 (7,5) | 45 (9,5) | 0,47 |
| Гемобластозы | 2 (1,2) | 3 (0,6) | 0,62 |
| Ревматические | 2 (1,3) | 19 (4,0) | 0,40 |
| Лабораторные показатели* | | | |
| С-реактивный белок, мг/л | 69,8 (21,8;116) | 46,8 (17,9;89,9) | 0,006 |
| Лейкоциты, $\times 10^9$/л | 6,4 (4,8; 8,8) | 5,1 (3,7;6,7) | <0,001 |
| Лимфоциты, $\times 10^9$/л | 1,0 (0,7;1,3) | 0,9 (0,6;1,2) | 0,002 |
| D-димер, мкг/л | 0,44 (0,30;0,68) | 0,58 (0,36;1,00) | 0,004 |
| Ферритин, нг/мл | 360 (185;530) | 396 (219;740) | 0,052 |
| ЛДГ, Ед/мл | 279 (220;371) | 318 (241;442) | <0,001 |
| Лечение, n (%) | | | |
| Ингибиторы ИЛ-6 | 65 (41,1) | 211 (44,7) | 0,43 |
| Глюкокортикостероиды | 147 (93,0) | 420 (89,2) | 0,33 |
| Фавипиравир | 30 (19,1) | 124 (27,1) | 0,04 |

Примечание: *при поступлении. Приведены медианы и межквартильный размах, если не указано иное. Ингибиторы интерлейкина (ИЛ)-6: олокизумаб, левилимаб, сарилумаб и/или тоцилизумаб

нормальном распределении). Данные для качественных переменных представлены в виде абсолютных значений и доли в процентах. Медианы количественных показателей в двух группах сравнивали с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение групп по качественным признакам проводилось с помощью критерия $\chi^2$ Пирсона (при количестве наблюдений в группе ⩾10) и точного критерия Фишера (при количестве наблюдений в группе <10). Расчет отношения шансов (ОШ) для факторов, ассоциированных с развитием летального исхода, проводили с помощью логистической регрессионной модели. Исходную однофакторную модель корректировали по возрасту и полу. Данные о времени до события оценивали с использованием метода Каплана-Мейера и логарифмического рангового теста. Различия считали достоверными при величине $p<0,05$. Результаты приведены с двусторонним уровнем значимости.

## Результаты

*Характеристика больных.* С 26.10.2021 по 31.12.2021 в клинику им. Е.М. Тареева были госпитализированы 753 пациента с COVID-19. 122 пациента, привитых вакцинами ЭпиВакКорона (n=56), КовиВак (n=29) или получивших только первый компонент Гам-КОВИД-Вак менее, чем за 21 день до госпитализации (n=37), были исключены из исследования. У 607 (95,3%) из 631 пациента, включенного в исследование, диагноз COVID-19 был подтвержден с помощью ПЦР, у остальных – установлен на основании клинической картины и характерных изменений при компьютерной томографии легких. Основную группу составили 158 пациентов, получивших ранее оба компонента вакцины Гам-КОВИД-Вак (у 145) или только первый компонент вакцины (у 13). Медиана срока от введения последней дозы вакцины до госпитализации составила 20 недель (14;26). В контрольную группу были включены 473 невакцинированных пациента.

Хотя вакцинированные пациенты были достоверно моложе невакцинированных больных (табл. 1), тем не менее, в обеих группах преобладали лица пожилого и старческого возраста (медианы возраста 67 и 71 год, соответственно; p=0,001). Доля мужчин в основной группе была выше, чем в контрольной (50,6% и 41,0%, соответственно; p=0,02). У большинства пациентов имелись сопутствующие заболевания, прежде всего сердечно-сосудистые, ожирение и сахарный диабет 2 типа. Реже встречались заболевания органов дыхания, опухоли, гемобластозы и аутоиммунные ревматические болезни. Частота сопутствующих заболеваний была сопоставимой в двух группах, за исключением ишемической болезни сердца, которая чаще наблюдалась у пациентов контрольной группы. Доля больных, у которых распространенность поражения легких при поступлении превышала 50%, в двух группах была практически одинаковой (10,2% и 11,3%, соответственно), однако медиана насыщения крови кислородом ($SpO_2$) при поступлении была ниже у невакцинированных пациентов. Достоверные различия между группами были выявлены при анализе лабораторных показателей при поступлении. Медиана содержания С-реактивного белка у вакцинированных пациентов достоверно превышала таковую у невакцинированных больных, однако медианы содержания ферритина и ЛДГ, наоборот, были выше в контрольной группе. Кроме того, у невакцинированных пациентов была выше медиана содержания D-димера и ниже количество лейкоцитов и лимфоцитов в крови. Пациенты в обеих группах были госпитализированы в среднем на 7-й день болезни (p=0,10 между группами). Большинство пациентов в основной и контрольной группе во время госпитализации получали лечение глюкокортикостероидами (93,0% и 89,2%). Доля больных, которым вводили различные ингибиторы интерлейкина-6, также была сопоставимой (44,1% и 44,7%, соответственно), в то время как частота применения фавипиравира была ниже в основной группе (19,1% и 27,1%, p=0,04).

*Первичная конечная точка (смерть).* Во время госпитализации умерли 11 (6,9% из 158 вакцинированных пациентов и 81 (17,3%) из 473 невакцинированных больных (p=0,038). Медиана времени от момента госпитализации до летального исхода составила 16 дней (14;20) в основной группе и 13 дней (9;20) в контрольной группе (p=0,430). Выживаемость вакцинированных больных, которую анализировали с помощью метода Каплана-Мейера, была достоверно выше, чем у невакцинированных пациентов (p=0,038; рис. 1). По данным

**ТАБЛИЦА 2. Факторы, ассоциированные с летальными исходами**

| Факторы | Однофакторный анализ | | Многофакторный анализ | |
|---|---|---|---|---|
| | ОШ (95% ДИ) | p | ОШ (95% ДИ) | p |
| Возраст старше 75 лет | 3,77 (2,36-6,00) | <0,001 | 2,96 (1,76-4,98) | <0,001 |
| Мужской пол | 1,16 (0,74-1,80) | 0,51 | - | - |
| Фибрилляция предсердий | 2,10 (1,22-3,62) | 0,01 | 2,06 (1,16-3,67) | 0,01 |
| ХСН | 2,03 (1,14-3,61) | 0,01 | 1,86 (1,01-3,44) | 0,04 |
| Ожирение | 0,91 (0,54-1,54) | 0,73 | - | - |
| ИБС | 0,72 (0,41-1,26) | 0,26 | - | - |
| Сахарный диабет | 1,61 (0,96-2,70) | 0,06 | - | - |
| Опухоль | 1,67 (0,81-3,42) | 0,15 | - | - |
| КТ 3-4 | 2,69 (1,44-5,02) | 0,002 | 2,54 (1,33-4,85) | 0,01 |
| Вакцинация | 0,41 (0,20-0,81) | 0,01 | 0,38 (0,19-0,77) | 0,01 |

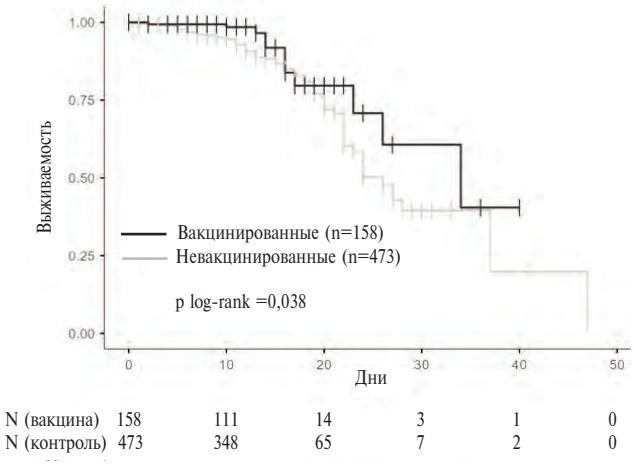



**Рис. 1. Выживаемость вакцинированных и невакцинированных пациентов во время госпитализации**

многофакторного регрессионного анализа (табл. 2), факторами риска смерти были возраст, фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и распространенное поражение легких (>50%). Выполненная ранее вакцинация вызывала достоверное снижение риска смерти примерно в 2,5 раза как при однофакторном анализе, так и в многофакторной модели с поправкой на возраст и пол (ОШ 0,38, 95% ДИ 0,19-0,77). Снижение риска было также выявлено в подгруппах пациентов, выделенных в зависимости от возраста, пола и наличия сердечно-сосудистых заболеваний, хотя эффект вакцинации не во всех случаях достиг статистической значимости (рис. 2).

Медиана возраста 11 умерших вакцинированных пациентов (8 мужчин) составила 84 года (от 65 до 86 лет). Десять из них получили две дозы вакцины Гам-КОВИД-Вак, а один – только первый компонент вакцины. У всех умерших пациентов имелись сердечно-сосудистые заболевания, а двое из них получали иммуносупрессивную терапию по поводу множественной миеломы или системной красной волчанки. Девять больных умерли от прогрессирующей дыхательной недостаточности, 1 – от повторного инсульта, а 1 – от разрыва аневризмы брюшного отдела аорты.

*Вторичные конечные точки.* В основной группе доля пациентов, которым не потребовались введение кислорода и респираторная поддержка, была достоверно выше, чем в контрольной (65,8% и 43,3%, соответственно; p<0,001). При анализе максимального уровня респираторной поддержки во время госпитализации, отражающей выраженность гипоксии, в основной группе было выявлено достоверное снижение частоты оксигенотерапии через канюли (27,2% против 42,3%, p<0,001; табл. 3). Частота высокопоточной оксигенотерапии (ВПО) и НИВЛ в обеих группах была небольшой и достоверно не отличалась между ними. У вакцинированных пациентов была отмечена тенденции к снижению частоты ИВЛ, однако она не достигла статистической значимости. Медиана продолжительности госпитализации у вакцинированных пациентов

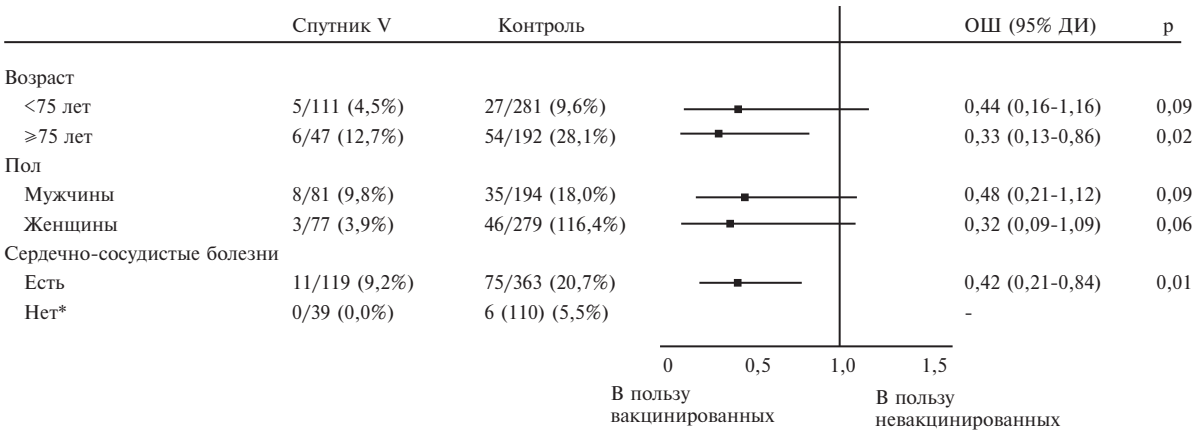



**Рис. 2. Отношения шансов (ОШ) смерти от любых причин в подгруппах вакцинированных и невакцинированных пациентов, выделенных с учетом возраста, пола и наличия сердечно-сосудистых болезней.** *ОШ не рассчитывали, так как в основной группе случаев смерти не было. Приведены результаты регрессионного анализа с поправкой на пол для возраста, на возраст для пола и на возраст и пол для сердечно-сосудистых заболеваний.

**ТАБЛИЦА 3. Максимальный уровень респираторной поддержки и длительность госпитализации**

| Показатели | Спутник V (n=158) | Контроль (n=473) | p |
|---|---|---|---|
| Не потребовалась респираторная поддержка, n (%) | 104 (65,8) | 205 (43,3) | <0,001 |
| Кислород, n (%) | 43 (27,2) | 200 (42,3) | <0,001 |
| ВПО, n (%) | 0 | 2 (0,4) | 1,00 |
| НИВЛ, n (%) | 2 (1,2) | 18 (3,8) | 0,18 |
| ИВЛ, n (%) | 9 (5,6) | 48 (10,1) | 0,09 |
| Длит. госпитализации, сутки | 11 (9;14) | 12 (9;16) | 0,002 |

была ниже, чем у невакцинированных больных (11 и 12 дней, соответственно; p=0,002).

*Антитела к SARS-CoV-2.* Количественный анализ нейтрализующих IgG антител к рецептор-связывающему домену (RBD) белка S1 вируса проводили у 156 пациентов основной группы и 50 пациентов контрольной группы. Медианы титров антител в двух группах составили 1237 BAU/мл (100,9;>5680), и 6,2 BAU/мл (0,6-30,0), соответственно (p<0,001). У 131 (83,9%) вакцинированных пациентов титр антител превышал 30 BAU/мл (верхняя граница межквартильного размаха в контрольной группе).

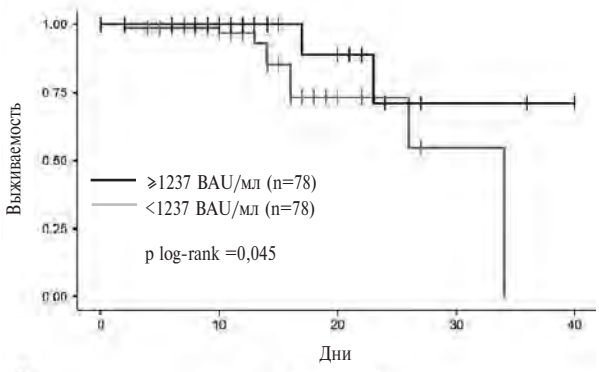
У пациентов, которым вакцинация была выполнена >6 мес до госпитализации уровень антител был выше (n=51, медиана 2873,0 BAU/мл; [152,9-5680,0]), чем у больных, вакцинированных 3-6 мес (n=67, медиана 1238,0 BAU/мл [97,2-5680,0]) и <3 мес (n=22, медиана 305,0 BAU/мл; [25,2-2091,0]) назад. У умерших вакцинированных пациентов медиана титра антитела была недостоверно ниже (118,8 BAU/мл [44,0;856,1]), чем у выживших вакцинированных пациентов (1556,0; [116,9;5680,0], p<0,12).

В подгруппе вакцинированных пациентов с титром антител выше медианы (⩾1237 BAU/мл) летальность была ниже, чем в подгруппе пациентов с более низкими титрами антител (<1237 BAU/мл): 2/78 (2,6%) и 9/78 (11,5%), соответственно (p=0,03). Кроме того, в первой подгруппе отмечена тенденция к снижению частоты ИВЛ: 2/78 (2,6%) и 7/78 (8,9%), соответственно (p=0,09). Зависимость летальности больных от титра нейтрализующих антител была подтверждена при анализе кривых выживаемости Каплана-Мейера (p=0,045; рис. 3). Следует отметить, что пациенты с более высокими титрами антител были старше больных группы сравнения (медианы 71 и 63 года, соответственно; p=0,006). Кроме того, у них была выше частота сердечно-сосудистых заболеваний (85,7% и 67,1%, p=0,006), сахарного диабета 2 типа (29,5% и 17,7%, p=0,08) и ожирения (46,2% и 32,5%, p=0,07), в то время как доля мужчин была сопоставимой (50,1% и 52,5%, p=0,70).

## Обсуждение

Среди более 700 пациентов с COVID-19, госпитализированных в клинику в ноябре-декабре 2021 г., около четверти были ранее иммунизированы вакциной Гам-КОВИД-Вак. У большинства вакцинированных пациентов (как и невакцинированных) определялись признаки синдрома гипервоспалительного ответа, в связи с чем им потребовалось введение глюкокортикостероидов и реже ингибиторов ИЛ-6. Более того, у трети пациентов наблюдалась гипоксия, потребовавшая применения кислорода или неинвазивной/инвазивной респираторной поддержки. Эти данные подтверждают, что вакцинация против COVID-19 не позволяет исключить возможность заражения вирусом и неблагоприятных исходов заболевания. Средне-тяжелое и тяжелое течение COVID-19, развившегося после вакцинации, может быть следствием наличия различных факторов риска, ухудшающих прогноз, таких как пожилой и старческий возраст, мужской пол и сопутствующие заболевания [12]. Медиана возраста вакцинированных пациентов составила 67 лет (84 года у умерших больных), а у 75,3% из них имелись сердечно-сосудистые заболевания, у 39,2% – ожирение, у 23,4% – сахарный диабет 2 типа. Сходные данные были получены в других клинических исследованиях. В Израиле среди 152 госпитализированных пациентов с COVID-19, развившимся несмотря на полную иммунизацию вакциной BNT162b2 (Pfizer/BioNTech), летальность в несколько раз превышала таковую в нашей когорте и составила 22%. Практически у всех пациентов имелись различные сопутствующие заболевания, в том числе сердечно-сосудистые болезни, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, деменция, злокачественные опухоли [13].

В нашем исследовании среди вакцинированных пациентов летальность была достоверно ниже, чем среди госпитализированных больных, не прошедших вакцинацию (6,9% и 17,3%, соответственно; p=0,038), хотя в обеих группах преобладали люди пожилого и старческого возраста, страдавшие различными сопутствующими заболеваниями. Результаты многофакторного регрессионного анализа с поправкой на пол и возраст подтвердили, что выполненная ранее иммунизация вакциной Гам-КОВИД-Вак у госпитализированных пациентов с COVID-19 сопровождается снижением риска смерти от любых причин во время пребывания в




| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| N (⩾1237) | 78 | 54 | 6 | 1 | 0 |
| N (<1237) | 78 | 57 | 8 | 2 | 1 |

**Рис. 3. Выживаемость пациентов в зависимости от уровня нейтрализующих антител**

стационаре примерно на 60%. Сходные результаты были получены у мужчин и женщин, лиц в возрасте старше и моложе 75 лет и пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В пользу более легкого течения COVID-19 у вакцинированных пациентов свидетельствовали также статистически значимое увеличение доли больных, которым не потребовались введение кислорода или респираторная поддержка, снижение потребности во введении кислорода, тенденция к снижению частоты интубации и сокращение длительности госпитализации. В основную группу мы включали пациентов, не только прошедших полный курс вакцинации, но и получивших один компонент вакцины Гам-КОВИД-Вак по крайней мере за 3 недели до госпитализации, так как в течение указанного срока обычно формируется поствакцинальный гуморальный и клеточный иммунный ответ [10]. Тем не менее, 92% пациентов, принявших участие в исследовании, были иммунизированы двумя дозами вакцины.

Эффективность вакцинации в профилактике неблагоприятных исходов COVID-19, в том числе у госпитализированных пациентов, была показана и в клинических исследованиях, проводившихся в других странах [5,6]. В США были изучены исходы у 1197 госпитализированных пациентов с COVID-19. 142 (11,9%) из них прошли иммунизацию мРНК вакцинами против SARS-CoV-2. Частота ИВЛ или смерти среди вакцинированных пациентов была в два раза ниже, чем среди невакцинированных (12,0% и 24,7%, соответственно) [7]. В другое американское исследование были включены 7305 взрослых пациентов с COVID-19, которые были госпитализированы в связи с необходимостью в оксигенотерапии [14]. 20% из них прошли полный курс вакцинации. Летальность в этой группе была достоверно ниже, чем среди невакцинированных больных, которые были подобраны по демографическим и клиническим показателям (*propensity score matching*) (9,0% и 16,3%, соответственно; $p<0,0001$).

К числу возможных причин развития COVID-19 у вакцинированных пациентов относят отсутствие адекватного иммунного ответа на вакцины, например, на фоне лечения иммуносупрессивными препаратами, такими как ритуксимаб, или постепенное угасание защитного иммунитета [15]. В клинических исследованиях титры нейтрализующих антител в первые месяцы после вакцинации коррелировали с эффективностью вакцин [16,17]. Тем не менее, в нашем исследовании у большинства вакцинированных пациентов, которым потребовалась госпитализации, определялись высокие титры нейтрализующих антител к рецептор-связывающему домену спайкового белка SARS-CoV-2, которые в части случаев даже превышали верхнюю границу диапазона измерений метода. Титры нейтрализующих антител, образующихся под действием любых вакцин против COVID-19, со временем постепенно уменьшаются [18-20], хотя в нашем исследовании медиана титра антител у пациентов, прошедших вакцинацию более 6 мес до госпитализации, была высокой и даже превышала таковую у пациентов, которые получили вакцину в течение меньшего срока до поступления в стационар. В целом полученные данные свидетельствуют о том, что высокий титр нейтрализующих антител после вакцинации не является показателем, позволяющим исключить риск развития COVID-19 и необходимость в госпитализации больных.

Титры антител к SARS-CoV-2, позволяющие предсказать надежность защитного эффекта вакцинации, до сих пор не определены [15]. В связи с этим для оценки течения COVID-19 в зависимости от уровня поствакцинального иммунитета мы распределили вакцинированных пациентов на две группы: с титрами нейтрализующих антител выше и ниже медианы (1237 BAU/мл). У пациентов с более высокими титрами антител летальность была достоверно ниже, чем у больных с более низкими титрами нейтрализующих антител (2,6% и 11,3%, соответственно; $p=0,03$), хотя у первых чаще встречались факторы риска неблагоприятного течения COVID. Сходные результаты были получены и при анализе кривых выживаемости Каплана-Мейера в этих двух группах. Таким образом, сохранение более высоких титров антител после вакцинации ассоциировалось со снижением летальности госпитализированных больных с COVID-19. Риск тяжелого течения COVID-19 у пациентов с более низкими титрами нейтрализующих антител отметили и некоторые другие авторы [8].

Наше исследование имеет ограничения. Набор пациентов проводился в конце 2021 года, когда в России преобладал дельта-вариант SARS-CoV-2, поэтому полученные данные сложно экстраполировать на случаи инфекции, вызванной штаммом омикрон. Мы оценивали статус вакцинации на основании опроса пациентов и не можем полностью исключить, что некоторые из них на самом деле не были вакцинированы. Однако доля случаев “ложной” вакцинации была небольшой, так как у большинства пациентов основной группы определялись нейтрализующие антитела к рецептор-связывающему домену спайкового белка SARS-CoV-2. При этом у пациентов контрольной группы нейтрализующие антитела не были выявлены или определялись в низком титре, что позволяло исключить влияние инфекции на формирование IgG антительного ответа. Мы впервые оценили влияние вакцинации Гам-КОВИД-Вак на течение COVID-19 у госпитализированных пациентов в достаточно крупном исследовании. Необходимо подчеркнуть, что мы включали в исследование всех пациентов, прошедших и не прошедших вакцинацию Гам-КОВИД-Вак, которые последовательно поступали в клинику, что позволяло исключить системную ошибку, связанную с отбором (*selection bias*).

## Заключение

Результаты проспективного исследования показали, что выполненная ранее вакцинация Гам-КОВИД-Вак у госпитализированных пациентов с COVID-19 на 62% снижает риск смерти от любых причин, а также сопровождается увеличением доли больных, которым не

потребовались введение кислорода или респираторная поддержка, снижением потребности в оксигенотерапии и длительности госпитализации. Защитный эффект вакцинации на летальность больных проявлялся в различных подгруппах пациентов, выделенных с учетом пола, возраста и наличия сердечно-сосудистых заболеваний, и зависел от титра нейтрализующих антител к рецептор-связывающему домену спайкового белка SARS-CoV-2.

**Конфликт интересов:** нет.


1. Всемирная организация здравоохранения. Информационная панель ВОЗ по коронавирусным заболеваниям (COVID-19) https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports.
2. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med 2020;383:2603-15.
3. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. N Engl J Med 2021;384:403–16.
4. WHO Working Group on the Clinical Characterisation and Management of COVID-19 infection. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. Lancet Infect Dis 2020;20(8):e192-7.
5. Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. Lancet 2021;397:1819-29.
6. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, et al. Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on Covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study. BMJ 2021;373:n1088.
7. Tenforde MW, Self WH, Adams K, et al.; Influenza and Other Viruses in the Acutely Ill (IVY) Network. Association between mRNA vaccination and COVID-19 hospitalization and disease severity. JAMA 2021;326:2043-54.
8. Stupica D, Collinet-Adler S, et al. The impact of SARS-CoV-2 primary vaccination in a cohort of patients hospitalized for acute COVID-19 during Delta variant predominance. J Clin Med 2022;11(5):1191..
9. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, T et al; Gam-COVID-Vac Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. Lancet 2021;397:671-81.
10. Tukhvatulin AI, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, et al. An open, non-randomised, phase 1/2 trial on the safety, tolerability, and immunogenicity of single-dose vaccine "Sputnik Light" for prevention of coronavirus infection in healthy adults. Lancet Reg Health Eur 2021 Dec;11:100241.
11. Gonz3lez S, Olszevicki S, Salazar M, et al. Effectiveness of the first component of Gam-COVID-Vac (Sputnik V) on reduction of SARS-CoV-2 confirmed infections, hospitalisations and mortality in patients aged 60-79: a retrospective cohort study in Argentina. EClinicalMedicine 2021;40:101126.
12. 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.)].
13. Brosh-Nissimov T, Orenbuch-Harroch E, Chowers M, et al. BNT162b2 vaccine breakthrough: clinical characteristics of 152 fully vaccinated hospitalized COVID-19 patients in Israel. Clin Microbiol Infect 2021;27(11):1652-7.
14. Myers LC, Kipnis P, Greene J, et al. Adults hospitalized with breakthrough COVID-19 have lower mortality than matched unvaccinated adults. J Intern Med. 2022 May 9. doi: 10.1111/joim.13504.
15. Lipsitch M, Krammer F, Regev-Yochay G, et al. SARS-CoV-2 breakthrough infections in vaccinated individuals: measurement, causes and impact. Nat Rev Immunol 2022;22(1):57-65.
16. Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. Nat Med 2021;27(7):1205-11.
17. Earle KA, Ambrosino DM, Fiore-Gartland A, et al. Evidence for antibody as a protective correlate for COVID-19 vaccines. Vaccine 2021;39:4423-8.
18. Chahla RE, Tomas-Grau RH, Cazorla SI, et al. Long-term analysis of antibodies elicited by SPUTNIK V: A prospective cohort study in Tucumán, Argentina. Lancet Reg Health Am 2022 Feb;6:100123.
19. Sanchez L, Oviedo Rouco S, Pifano M, et al. Antibody durability at 1 year after Sputnik V vaccination. Lancet Infect Dis 2022;22(5):589-90.
20. Levin EG, Lustig Y, Cohen C, et al. Waning immune humoral response to BNT162b2 COVID-19 vaccine over 6 months. N Engl J Med 2021;385:e84.


## Outcomes of breakthrough COVID-19 in hospitalized adult patients vaccinated with Gam-COVID-Vac (Sputnik V)


**V. Nadtocheeva[1,2], N. Bulanov[1], L. Akulkina[1], T. Berzegova[1], A. Budko[1,2], M. Kalashnikov[1,2], A. Moiseev[1,2], N. Tairova[1], E. Tao[1], G. Tverdokhlebov[1,2], E. Filatova[1], G. Chuchin[1], N. Shakhgildyan[1,2], A. Schepalina[1], A. Suvorov[3], A. Kuchieva[1], M. Vasilyeva[1], P. Novikov[1], Yu. Sorokin[1], V. Sholomova[1], M. Brovko[1], S. Moiseev[1,2]**

[1]Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, [2]Moscow State University, [3]Center for Analysis of Complex Systems, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow



**Aim.** To evaluate the impact of previous vaccination with Gam-COVID-Vac on all-cause mortality in hospitalized adult patients with breakthrough COVID-19.

**Material and methods.** In a prospective study, we enrolled consecutive unvaccinated and vaccinated patients with COVID-19 who were hospitalized to one center. Patients were regarded as vaccinated if they were administered at least one component of Gam-COVID-Vac (Sputnik V) 21 days or more prior to admission. The odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) for the primary end point of death from all causes were calculated using multivariate regression analysis. IgG antibodies to the receptor binding domain (RBD) of the S1 subunit of the spike protein of SARS-CoV-2 were measured withing 72 hours after hospitalization with chemiluminescent microparticle immunoassay (ARCHITECT, Abbott).

**Results.** We studied 158 vaccinated and 473 unvaccinated patients with COVID-19 (median age 67 and 71 years, 50.6% and 41.0% males, respectively). In multivariate regression analysis adjusted for age and gender, previous vaccination with Gam-COVID-19 was associated with a 62% reduction in the risk of death from all causes (OR 0.38, 95% CI 0.19-0.77). The effect of vaccination on mortality in breakthrough COVID-19 patients was similar in various subgroups (males and females, age ⩾75 or 75 years, cardiovascular comorbidity) and depended on the titer of the RBD antibodies. More vaccinated patients did not require supplemental oxygen or respiratory support compared to unvaccinated patients (65.8% vs 43.3%; $p<0.001$).

**Conclusion.** Vaccination with Gam-COVID-Vac reduces the risk of death from all causes in hospitalized patients with breakthrough COVID-19.



**Key words.** *Breakthrough COVID-19, vaccination, Gam-COVID-Vac, Sputnik V, outcomes.*

**Conflict of interest:** none declared.



**Correspondence to:** V. Nadtocheeva. Tareev Clinic of Internal Diseases. Rossolimo, 11/5, Moscow 119435, Russia. nadtocheeva.vicka@yandex.ru.



**To cite:** Nadtocheeva V, Bulanov N, Akulkina L, et al. Outcomes of breakthrough COVID-19 in hospitalized adult patients vaccinated with Gam-COVID-Vac (Sputnik V). Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(2):20-26 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2022-2-20-26.

# Характеристика венозного застоя по шкале VExUS у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточностью

Р.Ш. Асланова[1,2], Ж.Д. Кобалава[1], А.Ф. Сафарова[1,2], М.В. Вацик-Городецкая[2], В.П. Ефимова[2], Э. Кабельо Монтойа Флора[1], А.О. Курлаева[1], А.А. Абрамов[1]

[1]Российский университет дружбы народов (РУДН), Москва, [2]ГКБ им. В.В. Виноградова, Москва

**Для корреспонденции:** Р.Ш. Асланова, ГКБ им. В.В. Виноградова. Москва, 117292, ул. Вавилова, 61. rena.aslan@yandex.ru

**Для цитирования:** Асланова Р.Ш., Кобалава Ж.Д., Сафарова А.Ф. и др. Характеристика венозного застоя по шкале VExUS у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточностью. Клин фармакол тер 2022; 31(2):27-31 [Aslanova R, Kobalava Zh, Safarova A, et al. Venous congestion on the VExUS scale in patients with decompensated heart failure. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(2):27-31 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2022-2-27-31.

Сохранение застойных явлений у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ДХСН) повышает риск повторных госпитализаций и летального исхода. Перспективным методом оценки венозного застоя у таких больных является протокол VExUS, предполагающий ультразвуковое исследование нижней полой вены (НПВ), портопеченочного и почечного кровотока.

**Цель.** Оценить частоту и динамику венозного застоя по протоколу VExUS у пациентов с ДХСН на фоне стандартной терапии

**Материал и методы.** В исследование были включены 124 пациента (средний возраст 70±12 лет, 51,6% мужчин) с ДХСН. У всех больных проводили эхокардиографию, оценку легочного застоя с помощью ультразвукового исследования легких и измеряли содержание NT-proBNP и sST2. Для оценки тяжести венозного застоя определяли диаметр НПВ, форму венозного кровотока в печеночных и почечных венах и индекс пульсации портальной вены с помощью допплерографии по протоколу VExUS.

**Результаты.** По шкале VExUS признаки венозного застоя при поступлении были выявлены у 81 (65,3%) из 124 пациентов с ДХСН, в том числе 1 степени у 42, 2 степени у 12 и 3 степени у 27. После стандартной терапии венозный застой сохранялся у 52 (41,9%) пациентов, в том числе 1 степени у 31 (25%), 2 — у 13 (10,5%), 3 — у 8 (6,5%). Выявлены корреляции венозного застоя с фракцией выброса левого желудочка, суммой B-линий, уровнями NT-proBNP, креатинина и мочевой кислоты при поступлении и с суммой B-линий и уровнем NT-proBNP при выписке.

**Заключение.** Новый ультразвуковой протокол VExUS позволяет неинвазивно и быстро выявлять венозный застой и оценивать его в динамике у пациентов с ДХСН.

**Ключевые слова.** *ДХСН, венозный застой, VExUS, NT-proBNP.*

Венозный застой при декомпенсации хронической сердечной недостатчности (ДХСН) сопровождается высоким риском госпитализации и смерти. В последнее время разрабатываются новые ультразвуковые методы оценки статуса гидратации у пациентов с ДХСН в сочетании с общепринятыми клинико-лабораторными методами. Для выбора тактики введения пациентов с ДХСН важное значение имеет комплексное исследование сердца, вен брюшной полости и легких [1]. В клинических исследованиях для выявления венозного застоя у пациентов с ХСН оценивали систолическую и диастолическую функцию левого желудочка и состояние легких и нижней полой вены (НПВ) с помощью ультразвукового метода [2-4], однако возможность оценки венозного застоя у больных с ДХСН изучалась в единичных исследованиях [5-7]. Недавно был разработан протокол VExUS, предполагающий ультразвуковое исследование НПВ, портопеченочного и почечного кровотока [10] и открывающий новые перспективы для быстрой прикроватной оценки венозного застоя и его динамики и коррекции терапии у пациентов с ДХСН.

Целью исследования было изучение частоты и динамики венозного застоя по протоколу VExUS у пациентов с ДХСН на фоне стандартной терапии.

## Материал и методы

В одноцентровое проспективное исследование включали пациентов в возрасте старше 18 лет с ДХСН II-IV функционального класса и любой фракцией выброса левого желудочкка (ФВ ЛЖ), госпитализированных в Центр сердечной недостаточности на базе ГКБ им. В.В. Виноградова

(Москва). Критериями исключения служили имплантированный электрокардиостимулятор, тяжелая хроническая легочная гипертензия, злокачественные новообразования, отечный синдром иной этиологии, первичная патология печени, острый гепатит, сопровождающийся повышением активности печеночных аминотрансфераз более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы, злоупотребление алкоголем перед госпитализацией, выраженный когнитивный дефицит. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом 16.11.2021.

При поступлении всем пациентам проводили стандартные клинико-лабораторные исследования, в том числе тест с 6-минутной ходьбой (Т6МХ) и определение содержания NT-proBNP (ЗАО "Вектор-Бест", Россия). Ультразвуковые исследования (УЗИ), включая эхокардиографию, исследование легких и исследование по протоколу VexUS, выполняли на аппарате экспертного уровня VIVID E-90 (GE Healthcare). ФВ ЛЖ рассчитывали по Симпсону [8].

УЗИ легких проводили конвексным датчиком в 8 зонах по передней грудной клетке. Тяжесть легочного застоя оценивали на основании суммы В-линий: 5 и менее – отсутствие застоя, от 6 до 15 – незначительный застой, от 15 до 29 – умеренный, 30 и более – выраженный [9].

УЗИ нижней полой, печеночной и воротной вен и междолевых вен почек проводили с помощью конвексного и секторного датчиков в положении пациентов лежа на спине или на боку с изголовьем кровати от 0° до 30°. Допплеровские кривые записывали на выдохе с одновременной регистрацией ЭКГ на мониторе аппарата. Определяли диаметр НПВ и форму кровотока в печеночной и воротной венах и междолевых венах почек [10]. Диаметр НПВ измеряли с помощью секторного датчика (2-5 МГц) в положении пациента на спине на расстоянии 1-2 см от ее впадения в правое предсердие в субкостальной позиции по длинной оси вены. При диаметре НПВ ≥2,0 см согласно протоколу VExUS последовательно оценивали кровоток в порто-печеночных и почечных венах [11]. Допплеровское исследование печеночных вен проводили с использованием конвексного датчика и межреберного, подреберного или трансабдоминального доступов. Использование цветной и импульсно-волновой допплерографии позволяет оценить спектр кровотока в печеночных венах синхронно с ЭКГ. При допплерографии печеночной вены в норме амплитуда систолической фазы кровотока превышает амплитуду диастолической фазы. Уменьшение систолической скорости кровотока считали незначительным отклонением, а наличие обратной систолической фазы – выраженным отклонением [12].

Допплеровское исследование воротной вены проводили в положении пациента лежа на спине или на левом боку с использованием конвексного датчика и субкостального доступа в области внутрипеченочного отдела основного ствола воротной вены, а также в начальной части бифуркации в правой ветви воротной вены. При допплерографии воротной вены рассчитывали индекс пульсации (ИП), который в норме составляет <30%. Значение ИП от 30 до 49% считали незначительным отклонением, >50% – выраженным отклонением [13].

Допплеровское исследование почечного кровотока проводили в положении пациента лежа на левом боку с использованием конвексного или секторного датчика. Для внутрипочечного венозного кровотока нормой являлся непрерывный кровоток. Прерывистую картину с систолической и диастолической фазами считали незначительным отклонением, прерывистую картину только с диастолической фазой – выраженным отклонением [14].

Схема пошаговой оценки венозного застоя представлена на рис. 1. Использование протокола VExUS ограничено

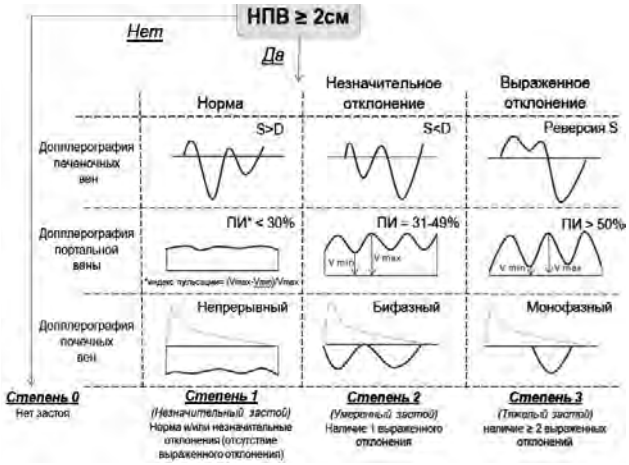



**Рис. 1. Последовательная оценка венозного застоя по протоколу VExUS**

следующими факторами: невозможность задержки дыхания, наличие напряженного асцита и тяжелой трикуспидальной недостаточности, оценка кровотока только в правой почке в связи с анатомическими особенностями левой почечной вены (возможное развитие синдрома Щелкунчика – сдавления левой почечной вены аортомезентериальным "пинцетом", а также левостороннего варикоцеле) [15]. При отсутствии правой почки пациентов исключали из исследования.

Статистический анализ выполнен с помощью программ Statistica (версия 10.0; Statsoft), MedCalc Software's VAT (версия 19.0) и SPSS (версия 26.0). Количественные данные представлены в виде средних арифметических значений (M) и стандартных отклонений (SD) при нормальном распределении или в виде медиан (Me) и интерквартильного размаха (IQR) при асимметричном распределении. Достоверность различий количественных переменных между двумя группами оценивали с помощью U-критерия Манна-Уитни и критерия Краскела-Уоллиса. Качественные переменные представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) значений. Для сравнения их использовали критерий хи-квадрат Пирсона ($\chi^2$).

## Результаты

В проспективное исследование были включены 124 пациента с ДХСН, в том числе 64 мужчины. Средний возраст составил 70±12 лет (табл. 1, 2). У 41,2% из них ФВ ЛЖ была нормальной. Длительность госпитализации составила в среднем 5±2 дня. Во время госпитализации все пациенты получали стандартную терапию.

При УЗИ по протоколу VexUS признаки венозного застоя были выявлены у 81 (65,3%) больных, в том числе 1 степени у 42, 2 степени у 12 и 3 степени у 27. Пациенты с признаками венозного застоя были моложе больных, у которых венозный застой выявлен не был (табл. 3). Кроме того, в первой группе были выше доля мужчин (58,0% и 39,5%, соответственно), пациентов с III-IV функциональным классом по NYHA (84,0% и 65,0%) и ФВ ЛЖ <40% (49,4% и 18,6%), ниже медиана ФВ ЛЖ и выше медианы содержания NT-proBNP, креатинина, γ-глутамилтранспептидазы и мочевой кислоты.

**ТАБЛИЦА 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов с ДХСН (n=124)**

| Параметры | Значение |
|---|---|
| Мужчины, n (%) | 64 (51,6) |
| Средний возраст, годы | 70±12 |
| Медиана индекса массы тела, кг/м$^2$ | 32,4 [27,7; 38,4] |
| Курение, n (%) | 23 (18,5) |
| Госпитализация по поводу ХСН за предшествующие 12 мес, n (%) | 40 (32,3) |
| Артериальная гипертония, n (%) | 110 (88,7) |
| Ишемическая болезнь сердца, n (%) | 65 (52,4) |
| Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%) | 37 (29,8) |
| Функциональный класс по NYHA, n (%) | |
| II | 28 (22,6) |
| III | 54 (43,5) |
| IV | 42 (33,9) |
| Фибрилляция предсердий, n (%) | 73 (58,9) |
| Сахарный диабет 2 типа, n (%) | 43 (34,7) |
| Медиана фракции выброса левого желудочка, % | 44 [34; 55] |
| Фракция выброса левого желудочка, n (%) | |
| <40% | 47 (37,9) |
| 41-49% | 23 (18,5) |
| ⩾50% | 52 (41,9) |
| ШОКС, баллы | 7 [5; 8] |
| Пройденная за 6 минут дистанция, м | 204 [117; 296] |
| Систолическое АД, мм рт. ст. | 133 [115; 150] |
| Диастолическое АД, мм рт. ст. | 75 [66; 83] |
| NT-proBNP, пг/мл | 1609 [591; 2700] |
| sST2, нг/мл | 50 [32,9; 72,7] |
| Гемоглобин, г/л | 128 [115; 140] |
| Креатинин, мкмоль/л | 105 [84; 126] |
| Расчетная СКФ, мл/мин/1,73 м$^2$ | 54 [43; 68] |
| АЛТ, Ед/л | 21,2 [13,5; 35] |
| АСТ, Ед/л | 23,9 [17; 34] |
| Общий билирубин, мкмоль/л | 16 [12; 26] |
| Щелочная фосфатаза, Ед/л | 95 [75; 110] |
| γ-Глутамилтранспептидаза, Ед/л | 48,5 [29; 129] |
| ЛДГ, Ед/л | 218 [198; 254] |
| Мочевина, ммоль/л | 7,4 [5,3; 9,7] |
| Мочевая кислота, мкмоль/л | 438 [327; 570] |

Примечание: Данные представлены как медиана, 25-й и 75-й процентиль (Me (IQR)) или среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение (SD), если не указано иное. ИМТ – индекс массы тела, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формул CKD-EPI, ШОКС – шкала оценки клинического состояния.

В табл. 4 представлена сравнительная характеристика пациентов с различной тяжестью венозного застоя. Среди пациентов с выраженным венозным застоем чаще встречалась фибрилляция предсердий в анамнезе, были выше доля пациентов с ФВ ЛЖ<40% и медианы суммы B-линий и исходного содержания NT-proBNP, мочевой кислоты и активности γ-глутамилтранспептидазы.

Динамика венозного застоя и его тяжести представлена на рис. 2. После лечения количество пациентов, у которых определялся венозный застой, снизилось с 81 (65,3%) до 52 (41,9%), в частности количество пациентов застоем 3 степени уменьшилась с 27 (21,8%) до 8 (6,5%).

В табл. 5 показана ассоциация венозного застоя при поступлении и при выписке с изучаемыми параметрами.

## Обсуждение

В проспективном исследовании в условиях обычной клинической практики впервые проведена ультразвуковая оценка венозного застоя с помощью пошаговой шкалы VExUS у пациентов с ДХСН. Выявлены высокая частота венозного застоя и его ассоциации с клинико-инструментальными параметрами у данной группы пациентов. Подобных результатов в мировой и отечественной литературе ранее не публиковалось. Точная оценка венозного застоя имеет важное значение при ведении пациентов с ДХСН, особенно при нарушении функции печени и почек, которое повышает риск летального исхода. При ХСН часто наблюдается повышение печеночных показателей, ассоциирующееся с негативным прогнозом [16]. Несмотря на наличие ультразвуковых признаков застоя в печени, мы не выявили ассоциации венозного застоя с печеночными маркерами, такими как АЛТ, АСТ и щелочная фосфатаза.

**ТАБЛИЦА 2. Признаки ХСН, выявленные при физическом и инструментальном исследовании при поступлении (n=124)**

| Параметры | Значение |
|---|---|
| Увеличение массы тела за неделю до госпитализации, n (%) | 102 (82,3) |
| Ортопноэ, n (%) | 93 (75,0) |
| Одышка, n (%) | 118 (95,2) |
| Акроцианоз, n (%) | 10 (8,1) |
| Отеки нижних конечностей, n (%) | 116 (93,5) |
| Асцит, n (%) | 26 (21,0) |
| Гепатомегалия, n (%) | 100 (80,6) |
| Хрипы в легких, n (%) | 111 (89,5) |
| Среднее давление в легочной артерии, мм рт. ст. | 48 [34; 60] |
| Сумма B-линий | 32 [16; 48] |

Примечание: Данные представлены как медиана, 25-й и 75-й процентиль (Me (IQR), если не указано иное.

**ТАБЛИЦА 3. Сравнительная характеристика пациентов с венозным застоем и без него**

| Параметры | Пациенты без венозного застоя (n=43) | Пациенты с венозным застоем (n=81) | p |
|---|---|---|---|
| Возраст, годы | 74±12 | 69±11 | 0,026 |
| Мужчины, n (%) | 17 (39,5) | 47 (58,0) | 0,049 |
| Функциональный класс NYHA, n (%) | | | 0,040 |
| II | 15 (34,9) | 13 (16,0) | |
| III | 14 (32,5) | 40 (49,5) | |
| IV | 14 (32,5) | 28 (34,5) | |
| Увеличение массы тела за неделю до госп., n (%) | 30 (69,8) | 72 (88,9) | 0,010 |
| ФВ ЛЖ, % | 55 [43; 60] | 41 [30; 51] | 0,000 |
| ФВ ЛЖ<40%, n (%) | 8 (18,6) | 40 (49,4) | 0,000 |
| СДЛА, мм рт. ст. | 33 [26; 40] | 57 [45; 63] | 0,000 |
| Гидроперикард, n (%) | 2 (4,7) | 18 (22,2) | 0,009 |
| Диаметр НПВ, см | 1,7 [1,6; 1,8] | 2,5 [2,3; 2,7] | 0,000 |
| Сумма B-линий, n | 23 [11; 38] | 35 [25; 53] | 0,001 |
| NT-proBNP, пг/мл | 965 [190;1771] | 1712 [1075;3131] | 0,000 |
| Креатинин, мкмоль/л | 91 [74; 114] | 107 [89; 131] | 0,021 |
| γ-ГТП, Е/л | 35 [22; 43] | 86 [46; 166] | 0,000 |
| Мочевая кислота, ммоль/л | 356 [283; 508] | 502 [378; 583] | 0,023 |

Примечание: ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, СДЛА – среднее давление в легочной артерии, НПВ – нижняя полая вена, γ-ГТП – γ-глутамилтранспептидаза

**ТАБЛИЦА 4. Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от тяжести венозного застоя**

| Параметры | Степень 1 (n=42) | Степень 2 (n=12) | Степень 3 (n=27) | p |
|---|---|---|---|---|
| Фибрилляция предсердий, n (%) | 22 (52,4) | 6 (50,0) | 23 (85,2) | 0,019 |
| ФВ ЛЖ<40%, n (%) | 19 (45,2) | 7 (58,3) | 15 (55,6) | 0,004 |
| СДЛА, мм рт. ст. | 53 [40; 60] | 58 [57; 69] | 60 [50; 62] | 0,034 |
| Диаметр НПВ, см | 2,3 [2,1; 2,5] | 2,4 [2,4; 2,6] | 2,7 [2,5; 3,3] | 0,000 |
| Сумма В-линий, n | 32 [17; 51] | 35 [26; 57] | 40 [30; 59] | 0,004 |
| Мочевая кислота, мкмоль/л | 449 [331; 518] | 506 [415; 736] | 524 [360; 640] | 0,048 |

Примечание: СДЛА – среднее давление в легочной артерии, НПВ – нижняя полая вена

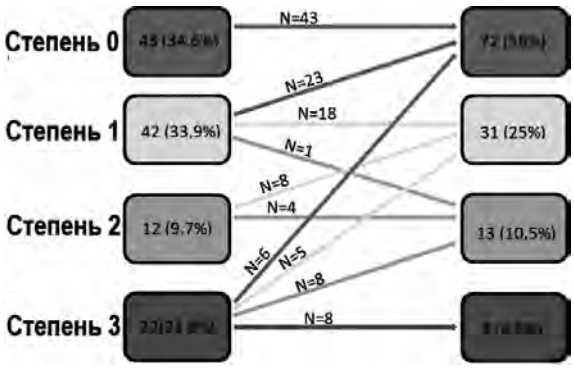



**Рис. 2. Динамика венозного застоя во время госпитализации**

Протокол VExUS был разработан группой анестезиологов-реаниматологов, нефрологов и врачей скорой помощи и предназначался для выявления венозного застоя и прогнозирования острого почечного повреждения после кардиохирургических операций. В некоторых исследованиях показана связь между особенностями почечного кровотока и выживаемостью пациентов с ХСН. Так, Wilson Tang и Kitai показали, что у пациентов с ХСН и непрерывным внутрипочечным венозным кровотоком 12-месячная выживаемость составляла 95%, а у больных с прерывистой формой почечного кровотока – 40% [17]. Iida и соавт. также выявили корреляцию внутрипочечного кровотока у пациентов с ХСН с клиническими исходами, включая смерть от сердечно-сосудистых заболеваний или незапланированную госпитализацию по поводу ХСН [18].

**ТАБЛИЦА 5. Корреляционная связь клинических и лабораторных показателей с наличием венозного застоя у пациентов с ДХСН при поступлении и выписке (n=124)**

| Параметры | Исходно | При выписке |
|---|---|---|
| Возраст, годы | p=0,02, R=-0,22 | - |
| Мужской пол | p=0,05, R=0,17 | - |
| ФВ ЛЖ | p=0,01, R=-0,22 | - |
| ФВ ЛЖ<40% | p=0,000, R=0,31 | - |
| Систолическое АД, мм рт. ст. | p=0,003, R=-0,26 | p=0,5, R=-0,07 |
| СДЛА, мм рт. ст. | p=0,000, R=0,31 | p=0,058, R=0,53 |
| Гидроперикард | p=0,009, R=0,24 | - |
| Сумма В-линий | p=0,001, R=0,29 | p=0,000, R=0,35 |
| NT-proBNP, пг/мл | p=0,000, R=0,32 | p=0,000, R=0,58 |
| Креатинин, мкмоль/л | p=0,02, R=0,21 | p=0,43, R=0,09 |
| γ-ГТП, Е/л | p=0,000, R=0,57 | - |
| Мочевая кислота, мкмоль/л | p=0,02, R=0,25 | - |
| Холестерин, ммоль/л | p=0,000, R=-0,34 | - |
| Триглицериды, ммоль/л | p=0,03, R=-0,24 | - |
| ЛНП, ммоль/л | p=0,03, R=-0,26 | - |
| ШОКС | p=0,006, R=0,24 | p=0,005, R=0,30 |

Примечание: ЛНП - липопротеиды низкой плотности

В опубликованных исследованиях показано, что у значительной части пациентов с ХСН при выписке сохраняются ультразвуковые признаки застоя при оценке яремных вен, НПВ и легких, несмотря на улучшение клинических симптомов. Субклинический застой у пациентов с ДХСН приводит к рецидиву симптомов и повторной госпитализации [19-22]. В связи с этим необходима тщательная инструментальная оценка венозного застоя в динамике во время госпитализации, а также мониторинг и коррекция терапия после выписки на амбулаторном этапе.

## Заключение

Протокол VExUS является полезным инструментом для выявления и мониторирования венозного застоя у пациентов с ДХСН. Достоинства ультразвукового метода включают в себя быстроту, доступность и безопасность исследования, которое может проводиться у постели больного. Хотя метод не изучался в крупных контролируемых исследованиях, есть основания полагать, что он будет иметь явные преимущества для оценки венозного застоя у пациентов с ДХСН или подозрением на нее. Для стандартизации и уточнения клинического значения VExUS у пациентов с ДХСН необходимы дальнейшие исследования.

**Конфликт интересов:** нет.


1. Argaiz ER, Koratala A, Reisinger N. Comprehensive assessment of fluid status by point-of-care ultrasonography. Kidney360 2021;2:1326–38.
2. 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;42:1164–7.
3. Platz E, Merz AA, Jhund PS, et al. Dynamic changes and prognostic value of pulmonary congestion by lung ultrasound in acute and chronic heart failure: a systematic review. Eur J Heart Fail 2017;19(9)%1154-63.
4. Leidi A, Soret G. Mann T, et al. Eight versus 28-point lung ultrasonography in moderate acute heart failure: a prospective comparative study. Intern Emerg Med 2022 Feb 19;1-9.
5. Rola P, Miralles-Aguiar F, Argaiz E, et al. Clinical applications of the venous excess ultrasound (VExUS) score: conceptual review and case series. Ultrasound J 2021;13:32.
6. Seo Y, Nakatsukasa T, Sai S, et al. Clinical implications of organ congestion in heart failure patients as assessed by ultrasonography. Cardiovasc Diagn Ther 2018;8(1):57-69.
7. Argaiz ER, Rola P, Gamba G. Dynamic changes in portal vein flow during decongestion in patients with heart failure and cardio-renal syndrome: A POCUS case series. Cardiorenal Med 2021;11:59-66.
8. 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
9. Кобалава Ж.Д., Сафарова А.Ф., Кохан Е.В., Исламова М.Р. Статус и перспективы использования ультразвукового исследования легких в оптимизации ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Российский кардиологический журнал 2020;25(1):3666 [Kobalava ZhD, Safarova AF, Kokhan EV, Islamova MR. Lung ultrasound in optimizing management of patients with heart failure: current status and future prospects. Russian Journal of Cardiology 2020;25(1):3666 (In Russ.)].
10. Singh S, Koratala A. Utility of Doppler ultrasound derived hepatic and portal venous waveforms in the management of heart failure exacerbation. Clin Case

Rep. 2020;8:1489–93.
11. 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.
12. Scheinfeld MH, Bilali A, Koenigsberg M. Understanding the spectral Doppler waveform of the hepatic veins in health and disease. RadioGraphics 2009;29: 2081–98.
13. 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 [Aslanova 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. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021; 30(3):76-80 (In Russ.)].
14. Masayoshi Y, Yoshihiro S, Noriko I, et al. Prognostic impact of changes in intrarenal venous flow pattern in patients with heart failure. J Card Fail 2021;27:20-8.
15. Мовчан Е.А, Манакова Я.Л., Галкина Е.А. и др. Синдром щелкунчика в нефрологической практике. Клиническая нефрология 2019;2:44-8 [Movchan EA, Manakova YaL, Galkina EA, et al. Nutcracker syndrome in the nephrology practice. Klinicheskaya nefrologiya 2019;2:44-8 (In Russ.)].
16. Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В., Соловьева А.Е. Сердечно-печеночный синдром при сердечной недостаточности: распространенность, патогенез, прогностическое значение. Кардиология 2016;56(12):63-71 [Kobalava ZhD, Villevalde SV, Solovyeva AE. Cardio-hepatic syndrome in heart failure: frequency, pathogenesis, prognostic significance. Kardiologiia 2016;56(12):63-71 (In Russ.)].
17. Wilson Tang WH, Kitai T. Intrarenal venous flow a window into the congestive kidney failure phenotype of heart failure? JACC Heart Fail 2016;4(8):683–6.
18. Iida N, Seo Y, Sai S, Machino-Ohtsuka T, et al. Clinical implications of intrarenal hemodynamic evaluation by doppler ultrasonography in heart failure. JACC Heart Fail 2016;4: 674–82.
19. Rubio-Gracia J, Demissei BG, ter Maaten JM, et al. Prevalence, predictors and clinical outcome of residual congestion in acute decompensated heart failure. Int J Cardiol 2018;258:185-91.
20. Кобалава Ж.Д., Сафарова А.Ф., Соловьева А.Е. и др. Легочный застой по данным ультразвукового исследования у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности. Кардиология 2019;59(8):5-14 [Kobalava ZhD, Safarova AF, Soloveva AE, et al. Pulmonary congestion assessed by lung ultrasound in decompensated heart failure. Kardiologiya 2019;59(8):5-14 (In Russ.)].
21. Bouabdallaoui N, Beaubien-Souligny W, Denault AY, Rouleau JL. Impacts of right ventricular function and venous congestion on renal response during depletion in acute heart failure. ESC Heart Fail 2020;7:1723–34.
22. Леонова М.В. Европейский консенсус применения диуретиков при хронической сердечной недостаточности 2019 года. Медицинский совет 2020;4:12–21 [Leonova MV. European Consensus on use of diuretics in chronic heart failure 2019. Meditsinskiy sovet 2020;4:12-21. (In Russ.)].

## Venous congestion on the VExUS scale in patients with decompensated heart failure

**R.Sh. Aslanova[1,2], Zh.D. Kobalava[1], A.F. Safarova[1,2], M.V. Vatsik-Gorodetskaya[2], V.P. Efimova[2], E. Cabello Montoya Flora[1], A.O. Kurlaeva[1], A.A. Abramov[1]**

[1]Peoples' Friendship University of Russia (RUDN), Moscow, [2]Vinogradov City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Persistent venous congestion in patients with decompensated heart failure (DCHF) increases the risk of rehospitalization and death. VExUS protocol that evaluates the systemic hepatic-renal congestion in addition to assessing the inferior vena cava is regarded as a promising non-invasive ultrasound method to assess venous congestion in these patients.

**Aim.** To evaluate the frequency and changes in venous congestion according to the VExUS protocol in hospitalized patients with DCHF.

**Material and methods.** In the single-center prospective study, we enrolled 124 patients with DCHF (average age 70±12 years, 51.6% males). All patients underwent a standard physical examination, echocardiography, assessment of pulmonary congestion using lung ultrasound, determination of NT-proBNP and sST2 levels. To identify and assess the severity of venous congestion, we measured the diameter of the inferior vena cava and evaluated the patterns of venous blood flow in the hepatic and renal veins and the portal vein pulsation index using Doppler ultrasound (according to the VExUS protocol).

**Results.** At admission, venous congestion was shown in 81 (65.3%) of 124 patients with DCHF (mild in 42, moderate in 12 and severe in 27). At discharge from the hospital, venous congestion persisted in 52 (41.9%) patients (mild in 31, moderate in 13 and severe in 8). Venous congestion correlated with baseline left ventricular ejection fraction, the sum of B-lines on lung ultrasound, and NT-proBNP, creatinine and uric acid levels. At discharge, there was correlation of venous congestion with the sum of B-lines and NT-proBNP level.

**Conclusion.** VExUS protocol allows for non-invasive and rapid detection of venous congestion in patients with DCHF.

**Keywords.** *Decompensated chronic heart failure, venous congestion, VExUS, NT-proBNP.*

**Conflict of interest:** none declared.

**Correspondence to:** R. Aslanova. Vinogradov City Clinical Hospital, Vavilova, 61, Moscow 117292, Russia. rena.aslan@yandex.ru

**To cite:** Aslanova R, Kobalava Zh, Safarova A, et al. Venous congestion on the VExUS scale in patients with decompensated heart failure. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(2):27-31 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2022-2-27-31.

# Технология построения функции эффективности преднизолона на клинической модели лечения воспалительных заболеваний кишечника

О.П. Алексеева[1], С.В. Криштопенко[1], А.А. Алексеева[2]

[1]ГБУЗ "Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко" , Нижний Новгород, [2]ФГБОУ ВО "Приволжский исследовательский медицинский университет" Минздрава России, Нижний Новгород

**Для корреспонденции:** О.П. Алексеева. Нижний Новгород, ул. Родионова, д.190. al_op@mail.ru.

**Для цитирования:** Алексеева О.П., Криштопенко С.В., Алексеева А.А. Технология построения функции эффективности преднизолона на клинической модели лечения воспалительных заболеваний кишечника. Клин фармакол тер 2022; 31(2):32-36 [Alekseeva OP, Krishtopenko SV, Alekseeva AA. Constructing the function of prednisone efficacy for the treatment of inflammatory bowel diseases based on a clinical model. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(2):32-36 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2022-2-32-36.

**Цель.** Определение оптимальной дозы системных глюкокортикостероидов (преднизолона) для индукции ремиссии у больных язвенным колитом (ЯК) и болезнью Крона (БК) на основе технологии построения функции эффекивности.

**Материал и методы.** В исследование включены 86 больных в возрасте от 18 до 65 лет с активными воспалительными заболеваниями кишечника средней и тяжелой степени (61 — с ЯК, 25 — с БК). Для индукции ремиссии пациентам впервые назначали преднизолон в начальной дозе от 30 до 60 мг/сут с последующим снижением. Эффект терапии оценивали через две недели и на момент полной отмены преднизолона с использованием общепринятых критериев. Построение функции эффективности (зависимости "доза-эффект") преднизолона проводилось по оригинальной методике, смысл которой заключается в статистическом преобразовании исходных клинических данных, получаемых в виде количественного выражения реально примененной совокупности доз и зарегистрированных альтернативных ответов, установленных по критериям конечной точки, в наглядный график. Среднее значение в каждой точке определяли с помощью метода ядерной оценки регрессии.

**Результаты.** Построена зависимость "доза—эффект" на момент окончания курса лечения преднизолоном в виде графика, на котором прослеживается начальная точка выхода функции эффективности на плато. Эта точка (оптимальная клинически эффективная доза — ОКЭД) статистически отражает уровень насыщения признака, а клинически — величину максимально возможного эффекта препарата. ОКЭД преднизолона составила 50,70±0,65 мг (95% доверительный интервал [ДИ] 49,41-51,98), а максимальный вероятностный эффект (частота достижения ремиссии) при применении этой дозы — 82,21±8,23% (95% ДИ 66,08-98,33).

**Заключение.** У больных ЯК и БК средней и тяжелой степени при проведении индукционной терапии определена ОКЭД преднизолона, которая составила 50,70 мг/сут и обеспечивала частоту ремиссии, равную 82%.

**Ключевые слова.** *Язвенный колит, болезнь Крона, преднизолон, функция эффективности.*

Определение зависимости "доза-эффект" — это основополагающий фактор при подборе адекватных доз лекарственных препаратов. Ранее в клинической практике подобные оценки не проводились по причине отсутствия соответствующей технологии построения функции эффективности. С обоснованием и разработкой комплекса современных способов статистических оценок исходных экспериментальных и клинических показателей, объединенных в технологию построения функции эффективности (зависимости "доза-эффект"), появилась возможность определения эффективных (оптимальных) доз лекарственных препаратов для решения конкретных задач в медицинской практике [1].

Системные глюкокортикостероиды (ГКС), в том числе преднизолон и метилпреднизолон, остаются базовыми препаратами в лечении воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) средней и тяжелой степени [2,3]. Быстрый клинический ответ и низкая стоимость определяют их важное значение для индукции ремиссии. Положительный эффект ГКС доказан как при язвенном колите (ЯК) [4—8], так и при болезни Крона (БК) [8—11].

Вместе с тем, данные об оптимальных дозах ГКС весьма противоречивы и неоднозначны. В клинических рекомендациях указаны дозы преднизолона внутрь от 40 до 60 мг или 0,5—1 мг/кг массы тела больного [12—16]. При тяжелой степени ЯК и БК доза преднизолона может быть увеличена до 75 мг/сут внутривенно с последующим перехо-

дом на такие же дозы внутрь [7,12–14,16]. Эти стартовые дозы были рекомендованы на основании небольшого количества рандомизированных клинических исследований [4–5, 9–10], а также их мета-анализов и систематических обзоров [6–8,11,18]. В большинстве клинических рекомендаций указано, что доза преднизолона не должна превышать 60 мг/сут.

Несмотря на огромный опыт использования системных ГКС в лечении ВЗК многие вопросы остаются нерешенными: эффективные дозы для первого и последующих курсов лечения, оптимальные дозы при пероральном и внутривенном введении, частота развития стероидорезистентности, стероидозависимости и токсичных эффектов, объективное количественное распределение доз на низкие или высокие.

В настоящее время создана универсальная технология построения и анализа функций эффективности лекарственных средств для определения оптимальных клинически эффективных доз (ОКЭД) препаратов [1]. Целью исследования было определение оптимальной дозы системных ГКС (преднизолона) для индукции ремиссии у больных ЯК и БК с помощью технологии построения функции эффекивности.

## Материал и методы

В проспективное исследование включали больных в возрасте от 18 до 65 лет с ЯК и БК, которым впервые назначали преднизолон в различных дозах для индукции ремиссии заболевания. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Больным проводилось обследование и лечение в условиях гастроэнтерологического стационара и поликлиники областной клинической больницы им. Н.А.Семашко г. Нижнего Новгорода в период с 2017 по 2019 гг. Диагноз ЯК или БК устанавливали в соответствии с международными и российскими рекомендациями с учетом клинической картины, результатов лабораторного, эндоскопического и морфологического обследования при исключении кишечных инфекций [12–14].

Всем больным проводили илеоколоноскопию для оценки распространенности и тяжести поражения слизистой оболочки кишки и прицельную биопсию (от 3 до 10 биоптатов) с помощью аппарата OLYMPUS-CF H185L (Япония). Тяжесть обострения ЯК оценивали по критериям Truelove-Witts и количественному индексу клинической активности (индексу Мэйо), тяжесть обострения БК – с использованием индекса активности болезни Крона (ИАБК) [4,19,20]. Ответ на лечение оценивали через 2 недели и после окончания курса терапии.

Преднизолон назначали в дозах от 30 до 60 мг/сут внутрь в качестве первого курса терапии. Дозу выбирали лечащие врачи в соответствии с их клинической практикой. У больных с тяжелым ВЗК лечение преднизолоном начинали с внутривенного введения с переходом на прием внутрь в той же дозе. При наличии клинического ответа через 2 недели дозу преднизолона постепенно снижали по 5 мг в неделю. Общая продолжительность терапии не превышала 16 недель. При БК преднизолон назначали в сочетании с азатиоприном в дозе 2 мг/кг. После достижении клинической ремиссии больным ЯК назначали месалазин в дозе 2 г/сут, а пациенты с БК продолжали прием азатиоприна в дозе 2 мг/кг. Пациентов, не достигших клинической ремиссии, переводили на лечение генно-инженерными биологическими препаратами.

Эффективность лечения ГКС оценивали на основании общепринятых критериев [21]. Под клиническим ответом при ЯК понимали уменьшение по сравнению с исходными индексов частоты дефекаций и количества крови в стуле более чем на 30%, при БК – снижение ИАБК более чем на 70 баллов. Критериями клинической ремиссии ЯК (конечная точка) были индекс частоты стула 0-1, индекс кровотечения 0, хорошее общее состояние, нормализация лабораторных показателей (содержания С-реактивного белка и альбумина, количества тромбоцитов), а критериями клинической ремиссии БК (конечная точка) – значение ИАБК ⩽150 и нормализация лабораторных показателей (содержания С-реактивного белка и альбумина, количества тромбоцитов).

Построение графика зависимости “доза–эффект” у больных ВЗК проводилось по технологии, разработанной С.В. Криштопенко и соавт. [17]. Среднее значение в каждой точке функции эффективности определют с помощью метода ядерной оценки регрессии как взвешенное среднее переменных отклика в фиксированной окрестности точки по принципу k-ближайших соседей, на основе известного в непараметрической статистике ядра Епанечкова [22]. Рассчитывали 95% доверительные интервалы (ДИ) для средних значений [23]. Смысл построения функции эффективности заключается в адекватном статистическом преобразовании исходных клинических данных в виде количественного выражения реально примененной совокупности доз и зарегистрированных альтернативных ответов, установленных по критериям конечной точки в исследованной выборке пациентов, в наглядный график функции эффективности. Важной особенностью указанной технологии является количественная оценка итоговой погрешности выполнения исследования, основу которой составляют два ведущих фактора: индивидуальная чувствительность организма к лекарственному препарату и адекватный подбор дозы с последующей оценкой параметров конечной точки. Технология построения функции эффективности апробирована в экспериментальных и клинических исследованиях [1,24].

## Результаты

В исследование были включены 86 больных в возрасте от 18 до 65 лет, в том числе 61 – с ЯК и 25 – с БК (табл. 1). Давность болезни составляла менее 1 года у 55 (64,0%) пациентов, от 1 до 2 лет – у 21 (24,4%), от 2 до 5 лет – у 10 (11,6%). У большинства пациентов с ЯК отмечалось тотальное поражение толстой кишки (78,7%), а у пациентов с БК чаще встречался терминальный илеит (40,0%). В обеих группах чаще наблюдалось острое течение заболевания (39,3% и 76,0%, соответственно). Среди пациентов с ЯК преобладали пациенты с тяжелой формой ВЗК (75,4%), а среди больных с БК – со средне-тяжелой (84,0%).

На основании начальных доз преднизолона и клинического ответа (0 или 1) построена зависимость “доза-эффект” на момент окончания первого курса терапии ГКС (рис. 1). На графике отчетливо прослеживается начальная точка выхода функции эффективности на плато, статистически отражающая уровень насыщения признака, а клинически – величину максимально возможного эффекта препарата. Эта точка соответствует оптимальной клинически эффективной дозе (ОКЭД),

**ТАБЛИЦА 1. Характеристика пациентов с ЯК и БК**

| Показатель | ЯК, n=61 | БК, n=25 |
|---|---|---|
| Течение, n (%) | | |
| Острое | 24 (39,3) | 19 (76,0) |
| Хроническое рецидивирующее | 21 (34,4) | 3 (12,0) |
| Хроническое непрерывное | 16 (26,3) | 3 (12,0) |
| Давность заболевания, n (%) | | |
| До 1 года | 39 (64,0) | 16 (64,0) |
| От 2 до 5 лет | 15 (24,6) | 9 (36,0) |
| Более 5 лет | 7 (11,4) | - |
| Локализация ЯК, n (%) | | |
| Тотальный | 48 (78,7) | - |
| Левосторонний | 13 (21,3) | - |
| Локализация БК, n (%) | | |
| Подвздошная кишка | - | 10 (40,0) |
| Толстая кишка | - | 8 (32,0) |
| Толстая и тонкая кишка | - | 7 (28,0) |
| Тяжесть болезни, n (%)* | | |
| Средняя | 15 (24,5) | 21 (84,0) |
| Тяжелая | 46 (75,5) | 4 (16,0) |

Примечание: *тяжесть ЯК определяли по шкале Мейо: средняя – 6-8 баллов, тяжелая – 9-12 баллов. Тяжесть БК оценивали с помощью ИАБК: средняя – 331-450 баллов, тяжелая – более 450 баллов

которая составила 50,70±0,65 мг (95% ДИ 49,41-51,98). Максимальный вероятностный эффект (частота достижения ремиссии) на этой дозе следует ожидать в диапазоне 82,21±8,23% (95% ДИ 66,08-98,33). Назначение более высоких доз преднизолона не приводит к достоверному увеличению ожидаемого клинического эффекта, но сопровождается увеличением риска развития нежелательных явлений. Среднее значение максимального эффекта составило 82%, а, соответственно, в 18% случаев назначение ГКС в дозах более 50 мг/сут оказалось неэффективным (первичная стероидорезистентность). Отсутствие ответа на лечение ГКС в 18-20% случаев зарегистрировано и в других клинических исследованиях [3,25]. Следует отметить, что трактовать отсутствие эффекта при применении доз преднизолона менее 50 мг/сут как стероидорезистентность некорректно, поскольку область функции эффективности до точки ОКЭД отражает недостаточную дозу ГКС.

Побочные эффекты преднизолона в дозе 40 мг/сут отмечены у 4 пациентов (головная боль, нарушение сна – у 3, крапивница – у 1). При применении препарата в дозе 60 мг/сут у 12 пациентов зарегистрированы слабость, головная боль, сердцебиение, повышения АД, у 2 – нарушение толерантности к глюкозе, у 2 – локальная герпетическая инфекция, у 1 – острый психоз).

## Обсуждение

В экпериментальных исследованиях зависимости “доза-эффект” стандартными считаются линейные модели на основе пробит-анализа [26]. Однако, во многих экспериментальных и в большинстве клинических ситуаций сложные фармакокинетические и фармакодинамические составляющие процесса формирования конечного эффекта при разных дозах препарата отражаются нелинейными зависимостями, что существенно затрудняет объективизацию подбора адекватных доз лекарственных средств. В клинических исследованиях лекарственных препаратов подбор доз осуществляется преварительно в 2-4 точках с последующей оценкой частоты эффекта, как правило, в одной эмпирически выбранной точке.

Системные ГКС остаются основой лечения ЯК и БК средней и тяжелой степени, хотя оптимальные дозы этих препаратов четко не определены. В первом плацебо-контролируемом исследовании ГКС у 210 больных ЯК различной протяженности и степени тяжести изучали кортизон в начальной дозе 100 мг. Лечение продолжали в течение 6 недель. Частота ремиссии в основной группе достоверно превышала таковую в группе плацебо (41,3% и 15,8%, соответственно) [4]. В единственном сравнительном исследовании различных суточных доз преднизолона внутрь у больных ЯК легкой и средней тяжести, проведенном в 1962 г., применяли дозы 20, 40 и 60 мг/сут. Эффективность препарата была недостаточной в дозе 20 мг/сут и сопоставимой в дозе 40 и 60 мг/сут. Для лечения ЯК средней тяжести авторы рекомендовали назначать преднизолон внутрь в дозе 40 мг/сут на 7 дней с последующим снижением на 5 мг в неделю в течение 8 недель [5]. Практически такой же курс лечения рекомендуется в Европейских и Американских руководствах [12,15–16]. В руководстве

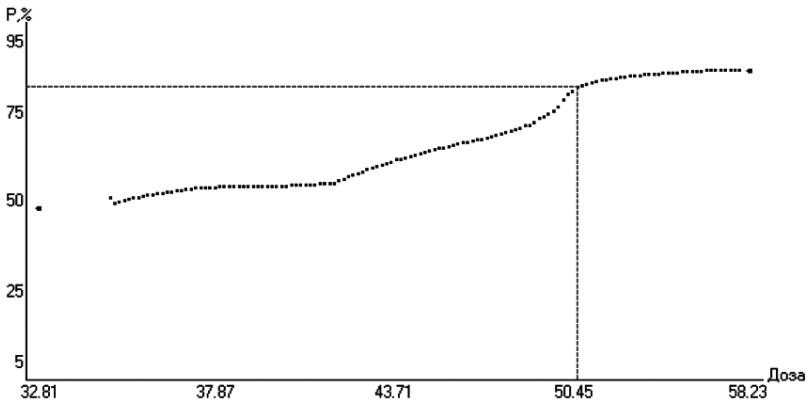



**Рис. 1. Зависимость “доза-эффект” преднизолона у больных ВЗК на момент окончания первого курса терапии (максимальная погрешность доз 20%)**

Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России при средне-тяжелой атаке ЯК и БК рекомендовано применять преднизолон в суточной дозе 1 мг/кг или 60 мг внутрь [13,14].

Лечение тяжелой атаки ЯК и БК предусматривает внутривенное введение ГКС. В систематическом обзоре клинических исследований у больных тяжелым ЯК показана эффективность метилпреднизолона в дозе 60 мг/сут или гидрокортизона в дозе 100 мг/сут в течение не более 7–10 дней [7]. При этом ответ на терапию был зарегистрирован у 67% больных. Увеличение доз ГКС не приводило к дальнейшему повышению эффективности лечения, в то время как при назначении более низких доз она была ниже [27]. При назначении высоких доз ГКС, а также их применении в комбинации с иммуносупрессивными препаратами отмечено увеличение частоты побочных эффектов [28]. В российских стационарах, в частности в НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих, для купирования тяжелой атаки ВЗК используют преднизолон в дозе 2 мг/кг/сут. При таком дозировании удовлетворительный клинический ответ был получен у 67 (48,2%) из 139 больных [29].

Проведено два достаточно крупных клинических исследования, в которых изучалась эффективность индукционной терапии ГКС у пациентов с БК. В одном из них были рандомизированы 162 пациента, которые получали преднизолон в дозах 0,5–0,75 мг/кг/сут (не более 60 мг/сут) или плацебо. Дозу преднизолона снижали на 5 мг в неделю. Частота ремиссии в основной группе была в 2 раза выше, чем в группе плацебо (60% и 30%, соответственно) [9]. В другом 18-недельном европейском кооперативном исследовании участвовали 105 пациентов. Клиническая ремиссия была достигнута у 83% больных, получавших метилпреднизолон внутрь в дозе 48 мг/сут, и у 38% больных группы плацебо [10].

В российских рекомендациях при тяжелом течении ЯК и БК любой локализации допускается применение преднизолона в дозе 75 мг/сут или метилпреднизолона в дозе 60 мг/сут внутривенно в течение 7–10 дней с последующим переходом на пероральный прием в той же дозе. Одновременно с ГКС рекомендуется назначать азатиоприн в дозе 2 мг/кг или 6-меркатопурин в дозе 1,5 мг/кг [14].

Изучение зависимости “доза–эффект” ГКС с построением функции эффективности для оценки результатов лечения ВЗК никогда не проводилось. Использованный метод представляет собой перспективную технологию изучения воздействия любых лекарственных препаратов на патологические процессы в организме и позволяет определить их ОКЭД. При заданной предельной погрешности в 20% были получены монотонные по структуре функции эффективности, что доказывает адекватность исследования в целом. Максимальная погрешность при изучении процессов с нормальным распределением признака, к которым относятся исследования лекарственных средств, не может превышать 33% в соответствии с законами статистики.

## Заключение

Применение технологии построения и оценки зависимости “доза–эффект” преднизолона на модели первого (индукционного) курса лечения больных ВЗК позволило определить ОКЭД препарата, которая составила 50,70±0,65 мг/сут (95% ДИ 49,41-51,98). Максимальный эффект на этой дозе следует ожидать в диапазоне 82,21±8,23 (95% ДИ 66,08-98,33).

**Конфликт интересов: нет.**


1. Криштопенко С.В., Тихов М.С., Попова Е.Б. Доза-эффект. Москва: Изд-во Медицина; 2008 [Krishtopenko SV, Tikhov MS, Popova EB. Dose effect. Moscow, 2008 (In Russ.)].
2. George LA, Cross RK. Treatment of ulcerative colitis with steroids (in whom, how long, what dose, what form). Gastroenterol Clin North Am 2020;49:705-16.
3. Bruscoli S, Febo M, Riccardi C, Migliorati G. Glucocorticoid therapy in inflammatory bowel disease: mechanisms and clinical practice. Front Immunol 2021;12:691480.
4. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. Br Med J 1955;2(4947):1041–8.
5. Baron J, Connell A, Kanaghinis T, et al. Out-patient treatment of ulcerative colitis. Comparison between three doses of oral prednisone. Br Med J 1962;2:441-3.
6. Ho GT, Chiam P, Drummond H, Let al. The efficacy of corticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: analysis of a 5-year UK inception cohort. Aliment Pharmacol Ther 2006;24:319-30.
7. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5(1):103-10.
8. Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2011;106(4):590–9.
9. Summers RW, Switz DM, Sessions JT, et al. National Cooperative Crohn’s Disease Study: results of drug treatment. Gastroenterology 1979;77(4Pt 2):847-69.
10. Malchow H, Ewe K, Brandes JW, et al. European Cooperative Crohn’s Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. Gastroenterol 1984;86:249-66..
11. Benchimol E, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2008;2:CD006792.
12. GomollЧn F, Dignass A, Annese V, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn’s Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. J Crohn's Colitis 2017;1(11):3-25.
13. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Халиф И.Л. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. Колопроктология 2017;1:6-30 [Ivashkin VT, Shelygin YuA, Khalif IL, et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Coloproctologists of Russia on the diagnosis and treatment of ulcerative colitis. Coloproctology 2017;1(59):6-30 (In Russ.)].
14. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Халиф И.Л. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона. Колопроктология 2017;2:7-30 [Ivashkin VT, Shelygin YuA, Khalif IL, et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Coloproctologists of Russia on the diagnosis and treatment of Crohn's disease. Coloproctology 2017;2(60):7-30 (In Russ.)].
15. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, et al. ACG Clinical Guideline: management of Crohn’s disease in adults. Am J Gastroenterology 2018;113:481–517.
16. Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. J Crohn's Colitis 2020;1(14):4–22.
17. Dubois-Camacho K, Ottum PA, Franco-Muñoz D, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel diseases: From clinical practice to molecular biology. World J Gastroenterol 2017;23(36):6628-38.
18. Steinhart AH, Ewe K, Griffiths AM, et al. Corticosteroids for maintaining remission of Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2003;4:CD000301.
19. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. N Engl J Med 1987;317(26):1625-9.
20. Best WR, Becktel JM, Singleton JW, Kern Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. Gastroenterology 1976; 70(3):439-44.
21. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BJ, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. Gastroenterology 2007;132(2):763–86.
22. Хардле В. Прикладная непараметрическая регрессия (Пер. с англ.). Москва: Мир; 1993.
23. Лакин Г.Ф. Биометрия. Москва: Высшая школа, 1990.
24. Шаленкова М.А., Алексеева О.П., Криштопенко С.В., Семенова А.К. Эффективность совместного применения триметазидина и β-адреноблокатора для лечения стабильной стенокардии. Клин фармакол тер 2005;3(14):38-40 [Shalenkova MA, Alekseeva OP, Krishtopenko SV, Semenova AK. The effectiveness of the combined use of trimetazidine and β-blocker for the treatment of stable angina pectoris. Clinical Pharmacology Therapy 2005;3(14):38-40 (In Russ.)].

25. Manz M, Vavricka SR, Wanner R, et al. Therapy of steroid-resistant inflammatory bowel disease. Digestion 2012;86;Suppl.1:11-5.
26. Finney DJ. Probit analysis. Camdridge University Press. Cambridge, 1971, 350 c.
27. Rosenberg W, Ireland A, Jewell DP. High-dose methylprednisolone in the treatment of active ulcerative colitis. J Clin Gastroenterol 1990;12(1):40-1.
28. Toruner M, Loftus EV, Harmsen WS, Zinsmeister AR. et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2008;134(4):929-36.
29. Головенко О.В., Головенко А.О. Современные принципы лечения воспалительных заболеваний кишечника глюкокортикостероидами. Пособие для врачей. Москва: 2015.

## Constructing the function of prednisone efficacy for the treatment of inflammatory bowel diseases based on a clinical model

**O.P. Alekseeva[1], S.V. Krishtopenko[1], A.A. Alekseeva[2]**

Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after Semashko,
Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

**Aim.** To determine the effective doses of prednisone for induction of remission in patients with ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) based on the "dose-effect" relationship.

**Material and methods.** The study included 86 patients aged from 18 to 65 years with moderate or severe active inflammatory bowel disease (61 — UC, 25 — CD). All patients were treated with prednisone at an initial daily dose of 30 to 60 mg with a subsequent tapering of dose. The clinical response to treatment was evaluated at 2 weeks and at the time of complete withdrawal of prednisone using the generally accepted criteria. The "dose-effect" relationship for prednisone was constructed with statistical transformation of the baseline clinical data and a quantitative expression of the actual doses and alternative responses into a graph of the effectiveness function. The mean value at each point was estimated based on the regression kernel scoring method.

**Results.** Using the "dose-effect" relationship we estimated the optimal clinically effective dose of prednisone that was 50.70±0.65 mg daily (95% confidence interval 49.41-51.98). The expected maximum effect at this dose was 82.21±8.23% (95% confidence interval 66.08-98.33).

**Conclusion.** In a clinical model, we established the optimal clinically effective dose of prednisone for induction of remission in patients with UC and CD.

**Key words**. *Ulcerative colitis, Crohn's disease, systemic corticosteroids, prednisone, efficacy function.*

**Conflict of interest:** none declared.

**Correspondence to:** O.P. Alexeeva. Rodionova str., 190, Niznhy Novgorod, Russia. al_op@mail.ru.

**To cite:** Alekseeva OP, Krishtopenko SV, Alekseeva AA. Constructing the function of prednisone efficacy for the treatment of inflammatory bowel diseases based on a clinical model. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(2):32-36 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2022-2-32-36.

# Особенности артериальной гипертонии у мужчин призывного возраста

Б.В. Уваровская[1,2], Н.Н. Шиндряева[1,3], М.О. Астаева[1], М.В. Мельник[1]

[1]ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский университет), [2]ГБУЗ "Городская клиническая больница № 52 ДЗ г. Москвы", [3]ГБУЗ "Городская поликлиника №2 ДЗ г. Москвы"

**Для корреспонденции:** Б.В. Уваровская. Городская клиническая больница №52. Москва, 123182, ул. Пехотная, 3. ubasana@mail.ru.

**Для цитирования:** Уваровская Б.В., Шиндряева Н.Н., Астаева М.О., Мельник М.В. Особенности артериальной гипертонии у мужчин призывного возраста. Клин фармакол тер 2022;32(1):37-42 [Uvarovskaia BV, Shindryaeva NN, Astaeva MO, Melnik MV. Arterial hypertension in male conscripts. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(2):37-42 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2022-2-37-42.

**Цель.** Изучение особенностей артериальной гипертонии (АГ) у мужчин в возрасте 18-27 лет.

**Материал и методы.** В исследование были включены 147 мужчин в возрасте 18-27 лет, направленных в терапевтическое отделение дневного стационара районными военными комиссариатами. Всем призывникам измеряли АД традиционным методом и проводили суточное мониторирование АД, эхокардиографию и пробу с дозированной физической нагрузкой на тредмиле.

**Результаты.** У 35 (23,8%) из 147 призывников офисное АД составляло <140/90 мм рт. ст., у 112 (76,2%) — ⩾140/90 мм рт. ст. Среди призывником с нормальным офисным АД у 26 (74,3%) имелась стойкая нормотензия, а у 9 (25,7%) — маскированная АГ. Среди 112 призывников с повышенным офисным АД в 16 (14,3%) случаях определялась гипертония белого халата и в 96 (85,7%) — несомненная АГ. 93 (98,1%) из 96 призывников с несомненной АГ сообщили, что они не контролируют АД. У большинства больных с гипертонией белого халата (81,2%) наблюдался гипертонический тип реакции на физическую нагрузку, что свидетельствует о неблагоприятном механизме адаптации и возможности повышения АД при несении военной службы, сопряженной с физическим и психо-эмоциональным напряжением. У молодых мужчин часто встречалось повышение индекса массы тела, которое прямо коррелировало с АД.

**Заключение.** У мужчин призывного возраста АГ имеет особенности, которые необходимо учитывать при проведении медицинского освидетельствования, в том числе высокую вероятность маскированной АГ среди лиц с высоким нормальным офисным АД, возможность наличия гипертонии белого халата среди молодых мужчин с АГ 1 и 2 степени, изолированное повышение систолического АД, нуждающееся в верификации.

**Ключевые слова.** *Артериальная гипертония, мужчины призывного возраста.*

За последние 30 лет количество больных АГ в мире возросло с 650 млн до 1,28 млрд человек [1,2]. В России распространенность АГ среди взрослого населения увеличилась с 33,9% в 1998 г. до 48,2% в 2013 г. и до 49,1% в 2017 г. [3]. Среди мужчин в возрасте 25-64 лет она составляет в разных регионах от 41% до 47% [4]. По данным исследования ЭПОХА-АГ, в 1998-2017 гг. АГ встречалась у 4,0% юношей в возрасте 10-19 лет и 5,8% мужчин в возрасте 20-29 лет [5]. В 2003-2018 гг. практически каждый военнослужащий ежегодно обращался за медицинской помощью, а среднегодовой уровень увольняемости офицеров за тот же период составил 7,98‰. Среди причин увольнений по состоянию здоровья на одном из первых мест находились заболевания, сопровождающиеся повышенным АД [6]. Изучение АГ у мужчин в возрасте 18-27 лет имеет важное значение с учетом ухудшения здоровья молодых мужчин, применения критериев АГ без учета гендерного признака, отсутствия возрастных пороговых уровней АД [7-10] и противоречий во взглядах на АГ у мужчин призывного возраста при медицинском освидетельствовании [11].

Целью исследования было изучение особенностей АГ у мужчин в возрасте 18-27 лет.

## Материал и методы

В исследование включали мужчин в возрасте 18-27 лет, направленных в терапевтическое отделение дневного стационара районными военными комиссариатами ВАО г. Москвы. АД измеряли с помощью профессионального механического тонометра LD-71c с манжетой для окружности плеча 25-36 см. Всем призывникам проводили суточное мониторирование АД (СМАД) с помощью аппарата МДП-НС-02с КМ "ДМС Передовые технологии", удовлетворяющего требованиям международных стандартов AAMI/ANSI (США) и BHS (Великобритания). АД измеряли с интервалом 15 мин днем и 30 мин ночью. Рассчитывали среднее САД и ДАД за день, ночь и сутки,

**ТАБЛИЦА 1. Характеристика призывников с истинной нормотензией и истинной АГ**

| Параметры | 1-я группа (n=42) | 2-я группа (n=105) | p |
|---|---|---|---|
| Рост, см | 180,02±1,12 | 180,17±0,68 | 0,909 |
| Масса тела, кг | 79,64±2,66 | 92,22±1,77 | <0,001 |
| ИМТ, кг/м² | 24,46±0,66 | 28,38±0,50 | <0,001 |
| АД, мм рт. ст. | | | |
| САД офисное | 133,93±1,93 | 148,33±1,52 | <0,001 |
| ДАД офисное | 83,69±1,05 | 92,29±0,73 | <0,001 |
| САД среднедневное | 130,47±1,65 | 150,56±1,12 | <0,001 |
| ДАД среднедневное | 76,25±1,09 | 87,87±0,84 | <0,001 |
| САД средненочное | 119,33±1,72 | 136,09±1,21 | <0,001 |
| ДАД средненочное | 64,48±0,83 | 75,28±0,93 | <0,001 |
| САД среднесуточное | 125,41±1,33 | 144,23±1,00 | <0,001 |
| ДАД среднесуточное | 70,42±0,85 | 82,66±0,76 | <0,001 |
| Проба с нагрузкой | | | |
| САД в покое | 123,68±1,45 | 135,54±1,19 | <0,001 |
| ДАД в покое | 80,39±1,31 | 87,2±0,84 | <0,001 |
| САД при нагрузке | 156,84±2,04 | 170,65±1,57 | <0,001 |
| ДАД при нагрузке | 93,42±1,85 | 97,20±0,90 | <0,001 |
| ЧСС в покое в минуту | 98,87±2,68 | 100,77±1,66 | 0,353 |
| ЧСС при нагрузке в минуту | 169,66±2,30 | 166,62±1,43 | 0,260 |
| Степень прироста ЧСС, % | 84,61±1,16 | 83,16±0,73 | 0,296 |
| Уровень нагрузки, METs | 10,72±0,40 | 10,09±0,25 | 0,195 |
| Лабораторные показатели, ммоль/л | | | |
| Общий холестерин | 4,06±0,11 | 4,39±0,08 | 0,038 |
| Триглицериды | 0,92±0,08 | 1,20±0,06 | 0,012 |
| Глюкоза | 5,67±0,09 | 5,73±0,06 | 0,620 |
| Эхокардиография | | | |
| ММЛЖ, г | 89,45±2,28 | 98,67±1,90 | 0,007 |
| Толщина МЖП, мм | 9,44±0,20 | 10,24±0,16 | 0,006 |
| Толщина ЗС ЛЖ, мм | 9,44±0,19 | 10,10±0,13 | 0,009 |
| Объем ЛП, мл | 41,21±1,88 | 45,18±1,05 | 0,055 |
| КСР ЛЖ, мм | 32,00±0,05 | 33,50±0,03 | 0,030 |
| КДР ЛЖ, мм | 55,80±0,72 | 51,40±0,04 | 0,338 |
| КСО ЛЖ, мл | 38,07±1,62 | 43,95±0,98 | 0,002 |
| КДО ЛЖ, мл | 110,79±3,42 | 121,95±2,01 | 0,004 |
| Фракция выброса, % | 65,21±0,64 | 64,43±0,30 | 0,217 |

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ЧСС – частота сердечных сокращений, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗС ЛЖ – задняя стенка левого желудочка, ЛП – левое предсердие, КСР – конечный систолический размер, КДР – конечный диастолический размер, КСО – конечный систолический объем, КДО – конечный диастолический объем

индекс времени значений АД, превышающих днем 140 мм рт. ст. для САД и 90 мм рт. ст. для ДАД, а ночью – 120 мм рт. ст. для САД и 80 мм рт. ст. для ДАД, и вариабельность АД для всех временных интервалов. Для определения типа суточного профиля АД определяли суточный индекс. Кроме того, проводили эхокардиографию и пробу с дозированной физической нагрузкой на тредмиле Cardiovit CS-200/бегущая дорожка Schiller MTM-1500med с соблюдением стандартного протокола R. Bruce, а также общие анализы крови и мочи и биохимический анализ крови (глюкоза, холестерин, креатинин и триглицериды) с учетом действующих нормативно-правовых документов, регламентирующих медицинское освидетельствование призывника.

Для диагностики АГ применяли результаты измерения офисного АД, которые сопоставляли с данными СМАД. Нормальное офисное и амбулаторное АД расценивали как “стойкую нормотензию”, нормальное офисное и повышенное амбулаторное АД как “маскированную АГ”, повышенное офисное и нормальное амбулаторное АД как “гипертонию белого халата”, повышенное офисное и амбулаторное АД как “несомненную АГ”. Степень АГ определяли по максимальному АД, зарегистрированному у пациента в условиях стационара. Внеофисное измерение АД не применяли для исключения недостоверных результатов вследствие заинтересованности призывников в установлении заключения для признания в последующем негодными к несению воинской службы.

Статистическая обработка данных проведена при помощи статистических пакетов прикладных программ IBM SPSS Statistics 21.0 и Microsoft Excel 2010. Количественные признаки представлены в виде M±m, где M – среднее арифметическое значение, m – стандартная ошибка среднего арифметического. Достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента (t) при условии соблюдения закона нормального распределения. Критерием статистической значимости считали значение p<0,05. Корреляционный анализ выполнен при помощи вычисления параметрического показателя корреляции Пирсона.

## Результаты

У 35 (23,8%) из 147 призывников офисное АД составляло <140/90 мм рт. ст. (133,93±1,93/83,69±1,05 мм рт. ст.), у 112 (76,2%) – ⩾140/90 мм рт. ст. (148,33±1,53/92,29±0,73 мм рт. ст.). При сопоставлении показателей офисного измерения и СМАД было показано, что среди 35 призывников с нормальным офисным АД у 26 (74,3%) имелась стойкая нормотензия, а у 9 (25,7%) – маскированная АГ. Среди 112 призывников с повышенным офисным АД в 16 (14,3%) случаях определялась гипертония белого халата и в 96 (85,7%) – несомненная АГ. Пациенты были распределены на две группы: 1-я (n=42) – призывники со стойкой нормотензией или гипертонией белого халата (истинная нормотензия); 2-я (n=105) – призывники с несомненной или маскированной АГ (табл. 1). Призывники из 2-й группы были распределены на подгруппы в зависимости от степени или типа АГ (табл. 2).

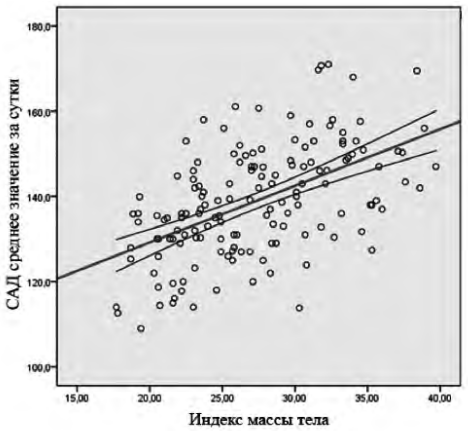
У 18 (17,1%) из 105 призывников 2-й группы АД повышалось в течение 1 года, у 13 (12,3%) – в течение 2-4 лет, у 51 (48,6%) – в течение 5 лет и более. Средняя длительность АГ составила 2,96±1,98 лет.

Несмотря на информированность о повышении АД, в том числе САД ⩾170 мм рт. ст. (у 5%) и ДАД ⩾100 мм рт. ст. (у 20%), и длительность АГ, 93 (98,1%) из 96 призывников с несомненной АГ сообщили, что они не контролируют АД.

**ТАБЛИЦА 2. Распределение 105 призывников с АГ на подгруппы**

| Параметры | АГ 1 степени (n=41) | АГ 2 степени (n=40) | АГ 3 степени (n=7) | ИСАГ (n=8) | МАГ (n=9) |
|---|---|---|---|---|---|
| Рост, см | 179,26±1,50 | 181,12±1,08 | 180,28±1,88 | 178,25±3,35 | 181,66±2,73 |
| Масса тела, кг | 91,19±2,55 | 97,25±3,19 | 95,28±2,52 | 82,87±6,93 | 80,55±4,88 |
| ИМТ, кг/м² | 28,38±0,82 | 29,60±0,82 | 29,52±1,19 | 25,97±1,92 | 24,25±0,93 |
| САД, мм рт. ст. | 140,37±1,26 | 155,00±1,48 | 186,43±3,57 | 145,00±2,67 | 128,33±2,63 |
| ДАД, мм рт. ст. | 90,37±0,20 | 97,25±0,66 | 104,29±2,02 | 81,88±0,91 | 78,89±1,82 |

Примечание: ИСАГ – изолированная систолическая артериальная гипертония, МАГ – маскированная артериальная гипертония



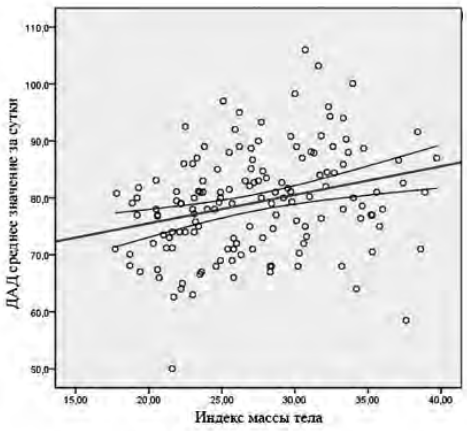




**Рис. 1. Корреляция среднесуточных САД и ДАД с индексом массы тела**

Во 2-й группе выявлена прямая корреляция между средним индексом массы тела (ИМТ) и САД/ДАД за сутки по данным СМАД (r=0,258 и r=0,402, соответственно p<0,001) (рис. 1). Среди призывников с АГ 3 степени ИМТ был повышен во всех случаях.

Результаты СМАД и тредмил-теста в подгруппах представлены в табл. 3. В 1-й группе, в основном среди призывников с гипертонией белого халата и высоким нормальным АД, отмечена повышенная вариабельность дневного и ночного САД в 7 (16,7%) и 9 (21,4%) случаях, соответственно, и дневного и ночного ДАД в 6 (14,3%) и 4 (9,5%) случаях. Нагрузка давлением по индексу времени АГ выявлена для САД и ДАД днем в 44,8% и 49,5% случаев, соответственно, ночью – в 31,4% и 38,1% случаев. Во 2-й группе повышенная вариабельность дневного и ночного САД определялась в 50,0% и 46,3% случаев, соответственно, дневного и ночного ДАД – в 27,8% и 37,0%. Нагрузка давлением по индексу времени АГ наблюдалась для САД и ДАД в 99,1% и 92,5% случаев, соответственно, ночью – в 100% и 92,3%.

При сравнительном анализе типов циркадного ритма САД и ДАД в двух группах не выявлено значимых различий между ними (рис. 2). Как в 1-й группе, так и во 2-й группе определялись неблагоприятные типы ритма САД и ДАД.

Мы изучили также фенотипы повышения АД у обследованных пациентов. У 14 из 26 призывников со стойкой нормотензией отмечалось высокое нормальное АД, а у 12 – оптимальное нормальное АД. У 2 (14,2%) из 14 призывников с высоким нормальным АД имелась избыточная масса тела, у 4 (28,6%) – ожирение 1 степени. Среди призывников с высоким нормальным АД повышенная вариабельность дневного САД обнаружена в 3 (21,4%) случаях, ночного САД – в 4 (28,6%), в то время как повышенная вариабельность ДАД наблюдалась только в дневные часы у 1 (7,1%) призывника. При дозированной нагрузке у 9 (64,3%) призывников зарегистрирован гипертонический тип реакции АД. Неблагоприятный тип суточного ритма САД “non-dipper” зарегистрирован у 6 (42,9%) призывников с высоким нормальным АД, ДАД – у 5 (35,7%).

Фенотип маскированной АГ был выявлен у 8 призывников с высоким нормальным АД и у 1 – с оптимальным нормальным АД. Между призывниками со стойкой нормотензией и маскированной АГ обнаружены достоверные различия по всем среднеинтегральным (за день, за ночь, за сутки) показателям СМАД, в то время как структурно-функциональные параметры миокарда существенно не отличались между этими

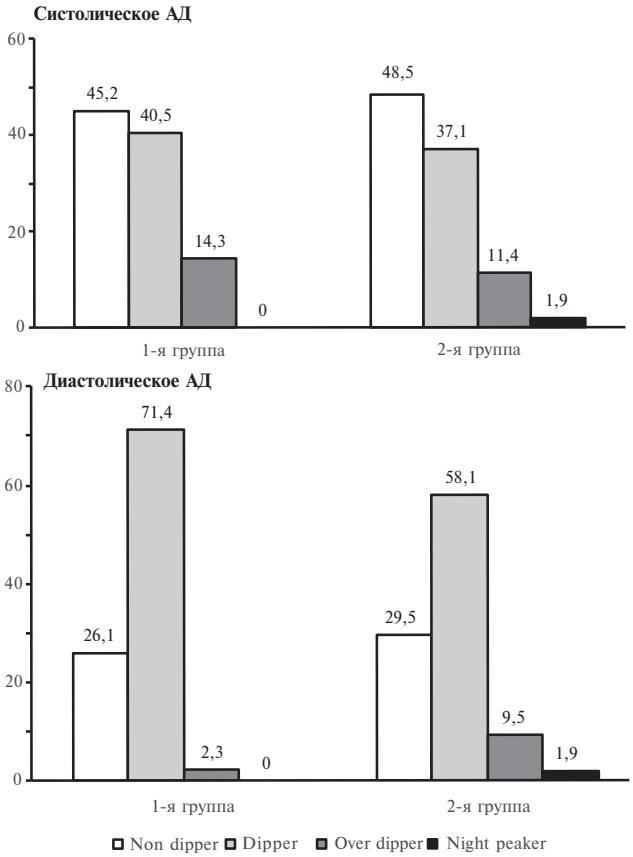



**Рис. 2. Сравнительный анализ типов циркадного ритма САД и ДАД в двух группах (% больных)**

**ТАБЛИЦА 3. Результаты суточного мониторирования АД и тредмил-теста**

| Параметры | Нормотензия (n=42) | АГ 1 степени (n=41) | АГ 2 степени (n=40) | АГ 3 степени (n=7) | ИСАГ (n=8) | МАГ (n=9) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| СМАД, мм рт. ст. | | | | | | |
| САД среднедневное | 130,47±1,65 | 148,34±1,88*** | 152,58±1,56*** | 161,41±5,38*** | 144,85±2,80*** | 147,04±3,5*** |
| ДАД среднедневное | 76,25±1,09 | 85,82±1,62*** | 88,21±1,11*** | 96,41±3,99*** | 87,60±1,67*** | 87,91±2,26*** |
| САД, средненочное | 119,33±1,72 | 137,28±2,10*** | 136,81±1,92*** | 142,75±2,54*** | 123,26±3,73 | 134,62±2,67*** |
| ДАД средненочное | 64,48±0,83 | 73,82±1,42*** | 76,11±1,67*** | 82,71±3,12*** | 68,75±2,27* | 77,45±1,59*** |
| САД среднесуточное | 125,41±1,33 | 143,60±1,65*** | 146,48±1,55*** | 150,12±3,21*** | 134,70±3,43** | 141,02±2,51*** |
| ДАД среднесуточное | 70,42±0,85 | 80,66±1,29*** | 83,65±1,19*** | 91,07±3,38*** | 79,22±1,12*** | 83,92±1,27*** |
| Проба с нагрузкой | | | | | | |
| САД в покое, мм рт.ст. | 123,68±1,45 | 131,11±1,64*** | 139,56±1,74*** | 151,43±2,60*** | 135±3,93** | 126,11±3,09 |
| ДАД в покое, мм рт. ст. | 80,39±1,31 | 86,81±1,23*** | 87,94±1,59*** | 94,29±2,02*** | 85,71±1,70 | 81,67±2,5 |
| САД при нагрузке, мм рт. ст. | 156,84±2,04 | 167,7±2,40*** | 175,00±2,61*** | 183,57±4,96*** | 165,71±5,60 | 160,56±3,27 |
| ДАД при нагрузке, мм рт. ст. | 93,42±1,85 | 98,75±1,48* | 97,06±1,50 | 95,71±2,02 | 95,00±3,27 | 94,44±3,37 |
| ЧСС в покое в мин. | 98,87±2,68 | 98,75±2,41 | 101,53±2,81 | 110,29±6,82* | 101,71±5,03 | 103,44±6,02 |
| ЧСС при нагрузке в мин. | 169,66±2,30 | 166,64±1,94 | 167,12±2,54 | 164,57±5,87 | 170,43±6,75 | 163,33±4,99 |
| Прирост ЧСС, % | 84,61±1,16 | 83,14±1,04 | 83,18±1,28 | 82,71±3,06 | 85,43±3,63 | 81,78±2,43 |

Примечание: ИСАГ – изолированная систолическая артериальная гипертония, МАГ – маскированная артериальная гипертония.*p<0,05, **p<0,01, ***p⩽0,001 по сравнению с пациентами с нормотензией

группами. Гипертонический тип реакции АД в ответ на дозированную физическую нагрузку выявлен у 8 (88,9%) из 9 призывников с маскированной АГ. Повышенная вариабельность САД и ДАД преимущественно в ночные часы отмечена у 3 (33,3%) из них, а недостаточная степень ночного снижения САД – у 5 (55,5%).

Фенотип гипертонии белого халата выявлен у 16 призывников. У 9 (56,3%) из них зарегистрировано повышение АД в рамках АГ 1 степени, у 5 (31,2%) – 2 степени и у 2 (12,5%) – изолированное повышение САД. Среди призывников с АГ 3 степени пациентов с гипертонией белого халата не было. Гипертонический тип реакции АД на физическую нагрузку наблюдался у 13 (81,2%) призывников с гипертонией белого халата. Повышенная вариабельность САД зарегистрирована у 2 (12,5%) пациентов в дневные и у 4 (25,0%) – в ночные часы, ДАД – у 4 (25,0%) и 2 (12,5%), соответственно. Между пациентами со стойкой нормотензией и гипертонией белого халата выявлены статистически значимые различия офисного АД (p<0,001), однако показатели СМАД и эхокардиографические параметры были сопоставимыми.

Изолированная систолическая АД выявлена у 8 призывников и расценена как мягкая по классификации DABL. В данной подгруппе по сравнению с призывниками со стойкой нормотензией выявлены статистически значимые различия среднедневных и среднесуточных показателей АД. У призывников с изолированной систолической АГ отмечена высокая вариабельность САД и ДАД, преимущественно в дневные часы, превышающая таковую при маскированной АГ и гипертонии белого халата.

## Обсуждение

У мужчин в возрасте 18-27 лет АГ имеет особенности, которые необходимо учитывать при проведении медицинского освидетельствования и вынесении экспертного заключения в целях недопущения к призыву на военную службу призывников с АГ. Последняя у молодых мужчин часто протекает скрыто – маскированная АГ была выявлена у каждого четвертого призывника с нормальным офисным АД. У обследованных призывников вне зависимости от продолжительности АГ при отсутствии контроля АД обнаруживаются структурно-функциональные изменения миокарда, что является прогностически неблагоприятным фактором развития сердечно-сосудистых событий. У небольшой части молодых мужчин встречается изолированная систолическая АГ с высокой вариабельностью АД в дневное время, что требует определения центрального аортального давления для исключения ложной АГ.

Молодые мужчины с АГ редко контролируют АД. Сходные данные были получены и в других исследованиях. По данным исследования ЭССЕ -РФ, среди мужчин в возрасте 25-34 лет с АГ только 13,8% регулярно измеряли АД и только 21,3% принимали антигипертензивные препараты [4]. Это свидетельствует о том, что молодые мужчины в недостаточной мере осознают неблагоприятное прогностическое значение неконтролируемой АГ.

Изучение динамики распространенности ожирения и ассоциации его с АГ в российской популяции показало, что при нормальной массе тела частота АГ среди мужчин составляет 32,9%, при избыточной – 45,8%, ожирении III степени – 71,9% 9 [12]. В нашем исследовании у молодых мужчин выявлены высокая распространенность избыточной массы тела и ожирения и линейная положительная корреляция между ИМТ и АД.

У призывников 2-й группы выявили статистически значимое увеличение толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка, конечных систолического и диастолического объемов левого желудочка, массы миокарда левого желудочка и размера левого предсердия. Изменения миокарда, обнаруженные у мужчин уже в молодом возрасте при небольшой продолжительности АГ, могут быть обратимыми в случае контроля АД.

Повышение вариабельности АД и нагрузки давлением в 1-й группе в основном наблюдалось у призывни-

ков с гипертонией белого халата и высоким нормальным АД и, вероятно, отражало активность вегетативной нервной системы, влияние характерологических и поведенческих факторов. Молодые мужчины с АГ отличаются часто встречающимися повышенными вариабельностью АД и индексом гипертензии. Среди призывников с АГ зарегистрировано ночное повышение АД, что является тревожным сигналом с точки зрения риска развития сердечно-сосудистых исходов. Результаты ряда исследований показали увеличение сердечно-сосудистого риска у “non-dippers” и “night-peakers” [13].

У каждого четвертого призывника с нормальным офисным АД имелась бессимптомная АГ. В общей популяции распространенность скрытой АГ достигает пикового значения (20%) в возрасте 30-50 лет [14]. Учитывая высокую распространенность маскированной АГ среди призывников с высоким нормальным АД (88,9%), целесообразно более тщательное обследование таких пациентов с целью диагностики скрытой АГ.

С другой стороны, у 14,3% призывников с АГ, преимущественно 1 и 2 степени, была диагностирована гипертония белого халата, а наличие истинной АГ не вызывало сомнений только при регистрации офисного АД ⩾180/110 мм рт. ст. В ответ на физическую нагрузку у призывников с фенотипом гипертонии белого халата в 81,2% случаев зарегистрирован гипертонический тип реакции АД, что свидетельствует о неблагоприятном механизме адаптации, который может усугубиться при несении военной службы, сопряженной с физическим и психо-эмоциональным напряжением. В таких случаях необходим контроль АД в динамике. Известно, что при гипертонии белого халата риск сердечно-сосудистых событий возрастает примерно на 19% по сравнению с таковым у лиц с нормальным АД [15].

Высокая вариабельность АД в дневное время суток у пациентов с изолированной систолической АГ диктует целесообразность определения центрального аортального давления с целью исключения ложной АГ.

Принятые сегодня пороговые значения АД являются условными, установленными без учета пола и возраста пациента. В европейских и российских руководствах АГ предлагается диагностировать при повышении офисного САД ⩾140 мм рт. ст. и/или ДАД ⩾90 мм рт. ст. [7,9,10], в то время как в рекомендациях Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца АД ⩾120/80 мм рт. ст. расценивается как повышенное, а ⩾130/80 мм рт. ст. – как АГ [8]. Это свидетельствует об отсутствии единого международного определения повышенного АД. Хотя в Российской Федерации верхняя граница нормального АД у взрослых людей в возрасте 18 лет и старше составляет 139/89 мм рт. ст., у 80% мужчин в возрасте от 18 до 55 лет высокое нормальное АД сопровождается клинической симптоматикой и повышенной вариабельностью АД и может быть предиктором раннего развития сердечно-сосудистых заболеваний [16,17], на что указывают и ученые других стран [18]. Снижение предельного значения нормального АД по классификации ВОЗ на протяжении последних 60 лет [19] позволяет предполагать и дальнейшую тенденцию к его изменениям в будущем, в том числе признания АД ⩾130/80 мм рт. ст. в качестве международного определения АД.

## Заключение

Течение АГ у молодых мужчин отличается особенностями, изучение которых диктуется, с одной стороны, необходимостью выявления данного заболевания на ранних этапах и своевременного лечения с целью снижения риска развития сердечно-сосудистых событий, а с другой стороны, требованием вынесения объективного экспертного заключения в целях недопущения к призыву на военную службе больных АГ. АД, составляющее 130-139/80-89 мм рт. ст., не соответствует критериям диагностики АГ и не предусматривает медицинское освидетельствование мужчин призывного возраста для оценки их годности к несению военной службы. По нашему мнению, целесообразно дополнительное обследование призывников с указанным уровнем АД, учитывая высокую вероятность скрытой АГ.

**Конфликт интересов:** нет.


1. ВОЗ. План действий по глобальной стратегии профилактики неинфекционных заболеваний и борьбы с ними на 2013-2020 годы. https://www.who.int/nmh/publications/ncd-action-plan/en/
2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. Lancet 2021;398(10304):957-80.
3. Бойцов С.А., Деев А.Д., Шальнова С.А. Смертность и факторы риска развития неинфекционных заболеваний в России: особенности, динамика, прогноз. Терапевтический архив 2017;01:5-13 [Boytsov S, Deev AD, Shalnova SA. Mortality and risk factors for non-communicable diseases in Russia: Specific features, trends, and prognosis. Terapevticheskii arkhiv 2017;89(1):5-13 (In Russ.)].
4. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А.и др. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014;13(4):4–14 [Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. Cardiovascular Therapy and Prevention 2014;13(4):4–14 (In Russ.)].
5. Бадин Ю.В., Фомин И.В., Беленков Ю.Н. и др. ЭПОХА-АГ 1998-2017. Динамика распространенности, информированности об артериальной гипертонии, охвате терапией и эффективного контроля артериального давления в Европейской части Российской Федерации. Кардиология 2019; 59(1С):34-42 [Badin YuV, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. EPOCHA-AH 1998–2017. Dynamics of prevalence, awareness of arterial hypertension, treatment coverage, and effective control of blood pressure in the European part of the Russian Federation. Kardiologiia 2019;59(1S):34-42 (In Russ.)].
6. Евдокимов В.И., Сиващенко П.П., Григорьев С.Г., Иванов В.В. Показатели увольняемости военнослужащих из Вооруженных сил Российской Федерации по состоянию здоровья в 2003-2018 гг. Вестник Российской Военно-медицинской академии 2020;22(2):164-70.
7. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). Europ J Cardiol 2018;23(12):143–228.
8. 2017 Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol Sep 2017,23976.
9. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Системные гипертензии 2019;16(1):6-31 [Chazova IE, Zhernakova YuV on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Systemic Hypertension 2019;16(1):6–31 (In Russ.)].
10. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал 2020;25(3):3786 [Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology 2020;25(3):3786 (In Russ.)].
11. Постановление Правительства РФ от 4 июля 2013 г. № 565 (ред. от 01.06. 2020) “Об утверждении Положения о военно-врачебной экспертизе”. https://base.garant.ru/70411156.
12. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Ожирение в российской

популяции – распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. Российский кардиологический журнал.2018; (6):123-130 [Balanova Yu.A., Shalnova S.A., Deev A.D. et all.Obesity in Russian population-prevalence and association with the non-communicable diseases risk factors. Russian Journal of Cardiology 2015;(6):123-130 (In Russ.)].
13. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, et al; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. J Hypertens 2014;32(7):1359-66.
14. Гельцер Б.И., Котельников В.Н., Ветрова О.О., Карпов Р.С. Маскированная артериальная гипертензия: распространенность, патофизиологические детерминанты и клиническое значение. Российский кардиологический журнал 2019;24(9):92-8 [Geltser BI, Kotelnikov VN, Vetrova OO, Karpov RS. Masked arterial hypertension: prevalence, pathophysiological determinants and clinical significance. Russian Journal of Cardiology. 2019;24(9):92–8 (In Russ.)].
15. Mancia G, Bombelli M, Cuspidi C, et al. Cardiovascular risk associated with white-coat hypertension: pro side of the argument. Hypertension 2017;70:668-75.
16. Лямина Н.П., Долотовская П.В. Высокое нормальное артериальное давление у лиц молодого возраста – болезнь или фактор риска? Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005;4(6):16-20. [Lyamina NP, Dolotovskaya PV. High normal blood pressure in young people – a disease or a risk factor? Cardiovascular therapy and prevention 2005;4(6):16-20 (In Russ.)].
17. Фомин И.В., Бадин Ю.В., Поляков Д.С. и др. Предгипертония: как часто встречается данное состояние сердечно-сосудистой системы у граждан Европейской части России (данные исследования ЭПОХА-АГ, 2002–2007 гг.). Клиническая медицина 2013;5(2):38-46 [Fomin IV, Badin YV, Polyakov DS, et al. Prehypertension: how often this cardiovascular condition occurs in citizens of European Russia (EPOCH-AH, 2002–2007). Klinicheskaya meditsina 2013;5(2):38-46 (In Russ.)].
18. Global Burden of Cardiovascular Diseases Collaboration, Roth GA, Johnson CO, Abate KH, et al. The burden of cardiovascular diseases among US States, 1990-2016. JAMA Cardiol 2018;3(5):375-89.
19. Шляхто Е.В., Конради А.О. Классификация артериальной гипертензии: от болезни Брайта до сердечно-сосудистого континуума. Артериальная гипертензия 2004;10(2):98-103 [Shlyakhto EV, Konradi AO. Classification of arterial hypertension: from Bright's disease to the cardiovascular continuum. Arterial hypertension 2004;10(2):98-103 (In Russ.)].

## Arterial hypertension in male conscripts

**B.V. Uvarovskaia[1,2], N.N. Shindryaeva[1,3], M.O. Astaeva[1], M. V. Melnik[1]**

[1]Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, [2]City Clinical Hospital №52, Moscow, [3]City Polyclinic №2, Moscow, Russia

**Aim.** To study the features of arterial hypertension (AH) in males age 18 to 27 years.

**Material and methods.** One hundred forty seven male conscripts aged 18 to 27 years were enrolled in our study. All participants underwent blood pressure (BP) measurement, ambulatory BP monitoring, echocardiography, and treadmill stress test.

**Results.** Office BP was <140/90 mm Hg in 35 (23.8%) of 147 conscripts and ⩾140/90 mm Hg in 112 (76.2%). Among conscripts with normal office BP, 26 (74.3%) males had stable normotension, whereas 9 (25.7%) males presented with masked AH. Sixteen (14.3%) of 112 conscripts with elevated office BP had white coat hypertenstion and 96 (85.7%) had genuine AH. Ninety three (98.1%) of 96 conscripts with AH did not regularly measure BP. Most patients with white coat hypertension (81.2%) showed hypertensive reaction during stress testing that indicated an unfavorable adaptation and can be worsened during military service, associated with physical and psycho-emotional stress. Body mass index was frequently elevated in young males and directly correlated with BP.

**Conclusion.** AH in male conscripts has certain features that should be taken into account, that is, high prevalence of masked AH in males with high normal office BP, high probability of white coat hypertension in young males with grade 1 and 2 AH, isolated increase in systolic BP.

**Key words.** *Arterial hypertension, conscirpts, males.*

**Conflict of interest:** none declared.

**Correspondence to:** B. Uvarovskaya. 3, Pechotnaya str., Moscow,123182, Russia. ubasana@mail.ru.

**To cite:** Uvarovskaia BV, Shindryaeva NN, Astaeva MO, Melnik MV. Arterial hypertension in male conscripts. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(2):37-42 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2022-2-37-42.

# Атипичный гемолитико-уремический синдром: клиническая картина, диагностика и лечение

Ю.В. Коротчаева[1], Н.Л. Козловская[2,3], К.А. Демьянова[2,3], М.В. Алексеева[2,3], А.В. Скворцов[4], С.В. Моисеев[1,4]

[1]Клиника им. Е.М. Тареева, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, [2]ГБУЗ "Городская клиническая больница №20 имени А.К. Ерамишанцева", Москва, [3]Российский университет дружбы народов, Москва, [4]МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва

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

**Для цитирования:** Коротчаева Ю.В., Козловская Н.Л., Демьянова К.А. и др. Атипичный гемолитико-уремический синдром: клиническая картина, диагностика и лечение. Клин фармакол тер 2022;31(2):43-50 [Korotchaeva Yu, Kozlovskaya N, Demyanova K, et al. Atypical hemolytic-uremic syndrome: clinical presentation, diagnosis and treatment. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022; 31(2): 43-50 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2022-2-43-50.

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС), или комплемент-опосредованная тромботическая микроангиопатия, — это редкое заболевание, обусловленное неконтролируемой активацией системы комлемента и характеризующееся тромбообразованием в сосудах микроциркуляторного русла и развитием острого повреждения почек в сочетании с тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией. Примерно у трети пациентов с аГУС наблюдается поражение не только почек, но и других органов, в частности центральной нервной системы, легких, печени, желудочно-кишечного тракта. Триггером развития или прогрессирования аГУС часто служат различные комплемент-активирующие состояния, в частности осложнения беременности (акушерский аГУС). Патогенетическая терапия аГУС предполагает проведение плазмотерапии и применение экулизумаба, блокирующего С5 компонент комплемента. В статье на основании двух наблюдений обсуждаются клинические проявления, диагностика, дифференциальная диагностика аГУС и подходы к его лечению.

**Ключевые слова.** *Тромботическая микроангиопатия, атипичный гемолитико-уремический синдром, экулизумаб.*

**С.В. Моисеев.** Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) — это редкое (орфанное) заболевание, несколько чаще развивающееся в детском или молодом возрасте [1,2]. Распространенность аГУС в популяции составляет от 2 до 9 случаев на 1 млн населения, а заболеваемость — от 0,23 до 1,9 на 1 млн [3]. аГУС представляет собой один из вариантов тромботической микроангиопатии (ТМА) — клинико-морфологического синдрома, характеризующегося повреждением эндотелия, накоплением аморфного материала в субэндотелиальном пространстве и образованием тромбов в сосудах микроциркуляторного русла, что приводит к их окклюзии и ишемии органов и тканей, прежде всего почек [4]. Если не проводится патогенетическая терапия, то прогноз при аГУС неблагоприятный. В международном когортном исследовании через 3 года после первого эпизода ТМА умерли или нуждались в заместительной почечной терапии 79% из 273 пациентов с аГУС [5].

В основе патогенеза аГУС лежит неконтролируемая активация системы комплемента, изучение роли которой позволило значительно улучшить результаты лечения этого заболевания путем применения экулизумаба — рекомбинантного гуманизированного моноклонального антитела к С5 компоненту комплемента. Эффективность терапии выше, если ее назначают на более раннем этапе развития аГУС, что определяет важность своевременной диагностики заболевания. Как сегодня классифицируют аГУС? Какие еще заболевания могут быть причиной ТМА?

**Н.Л. Козловская.** Современная классификация ТМА выделяет первичные и вторичные ее формы. Первичная ТМА включает в себя тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП), типичный ГУС и аГУС. ТТП развивается в результате генетически обусловленного или, чаще, приобретенного (антитела, прием тиклопидина или клопидогрела) снижения активности ADAMTS-13 (менее 10%) — специфической протеазы, расщепляющей фактор Виллебранда, увеличение содержания которого приводит к образованию тромбов в мелких сосудах. Типичный ГУС, сегодня получив-

ший название STEC-ГУС, чаще всего наблюдается у детей и обусловлен прямым действием шига-токсина *Escherichia coli*, в то время как аГУС, или комплемент-опосредованная ТМА, развивается вследствие мутаций генов регуляторных белков или компонентов комплемента или образования антител к фактору Н системы комплемента. Эти изменения приводят к неконтролируемой активации системы комплемента, которая вызывает повреждение эндотелиальных клеток сосудов микроциркуляторного русла и последующее тромбообразование. Микрососуды почек наиболее уязвимы к активации системы комплемента, что обусловлено особым строением (фенестрация) эндотелия гломерулярных капилляров.

Традиционно выделяют семейный и спорадический аГУС. На долю первого, который диагностируют по крайней мере у двух членов семьи, приходится всего 10-20% случаев аГУС. При спорадическом аГУС семейный анамнез отсутствует, хотя это не исключает наследственный характер заболевания, учитывая возможность носительства патогенных мутаций генов комплемента у родственников больного [6]. Сегодня некоторые исследователи предлагают также выделять первичный аГУС, обусловленный генетическими дефектами альтернативного пути активации комплемента, и вторичный ГУС, также ассоциированный с избыточной активацией комплемента, но опосредованный другими заболеваниями и состояниями, в том числе инфекциями, аутоиммунными заболеваниями, беременностью, опухолями, медикаментозной терапией, трансплантацией органов и др. (рис. 1) [7, 8]. Указанные факторы вызывают дополнительную активацию системы комплемента (комплемент-активирующие состояния) и выступают в роли триггеров, т.е. могут способствовать развитию или прогрессированию аГУС у предрасположенных пациентов, у которых имеются генетические дефекты системы комплемента. В связи с этим разделение аГУС на первичный и вторичный в значительной степени условно [9].

**С.В. Моисеев.** Каковы клинические проявления аГУС? Когда следует подозревать этот диагноз?

**К.А. Демьянова.** Для аГУС, как и любой другой ТМА, характерна триада клинических проявлений – тромбоцитопения, микроангиопатическая гемолитическая анемия (МАГА) и острое повреждение почек (ОПП). Тромбоцитопения (<150 × $10^9$/л или снижение количества тромбоцитов по крайней мере на 25% от исходного) развивается в результате потребления тромбоцитов в процессе тромбообразования в сосудах микроциркуляторного русла. Причиной МАГА является механический гемолиз эритроцитов, обусловленный их повреждением при контакте с тромбами, отражением которого является увеличение количества фрагментированных эритроцитов, называемых шистоцитами (>0,1%). Другие проявления внутрисосудистого гемолиза включают в себя Кумбс-негативную анемию, повышение активности ЛДГ и снижение содержания гаптоглобина – $\alpha_2$-глобулина плазмы крови, связывающего гемоглобин [10]. Усиленное разрушение эритроцитов в кровяном русле приводит к увеличению поступления гемоглобина в кровь и, соответственно, к снижению содержания гаптоглобина, так как его образование при гемолизе не увеличивается. У всех больных с аГУС наблюдается поражение почек, в большинстве случаев проявляющееся олигурическим ОПП и примерно у 2/3 больных приводящее к развитию терминальной хронической почечной недостаточности. Большинство пациентов с аГУС при госпитализации в стационар уже нуждаются в заместительной почечной терапии.

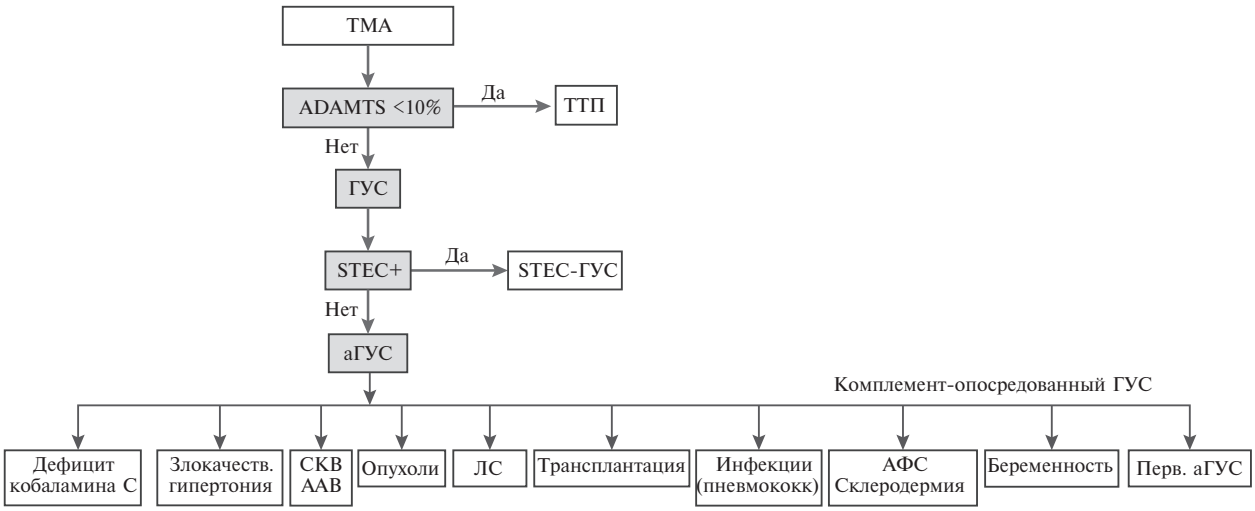



**Рис. 1. Причины ТМА.** СКВ - системная красная волчанка, ААВ - АНЦА-ассоциированные васкулиты, ЛС - лекарственные средства, АФС - антифосфолипидный синдром, ТТП - тромботическая тромбоцитопеническая пурпура. ГУС - гемолитико-уремический синдром

Характерна также артериальная гипертония, которая обусловлена увеличением объема циркулирующей крови на фоне олигурии/анурии и гиперренинемией, связанной с ишемией почечной ткани. При сохранении диуреза обычно определяется протеинурия, в том числе нефротического уровня, а также гематурия. Примером может служить следующее наблюдение.

**А.В. Скворцов.** Пациент Т., 26 лет. В начале января 2019 г. на фоне переохлаждения и правосторонней пневмонии отмечено прогрессирующее ухудшение состояния с развитием ОПП (анурия, увеличение сывороточного уровня креатинина до 1100 мкмоль/л, гипергидратация), которое сопровождалось артериальной гипертонией (АД 190/110 мм рт. ст.), нарушением зрения, анемией (содержание гемоглобина 69 г/л) и увеличением активности ЛДГ (847 ЕД/л). Количество тромбоцитов оставалось в пределах нормы (265-165 × $10^9$/л). При иммунологическом исследовании данных за антифосфолипидный синдром, системную красную волчанку и АНЦА-ассоциированный васкулит не выявлено. Учитывая сочетание ОПП с признаками микроангиопатического гемолиза, обсуждалась ТМА, хотя отсутствие тромбоцитопении не укладывалось в этот диагноз. Для уточнения характера поражения почек в феврале 2019 г. была выполнена пункционная биопсия почки: в препарате 10 клубочков, три из которых полностью склерозированы, в четырех клубочках просвет капиллярных петель практически полностью отсутствует из-за диффузного тромбоза (в одном клубочке) и набухания эндотелиальных клеток (в трех клубочках) с накоплением воспалительных и “пенистых” клеток в просвете капиллярных петель, диффузный склероз интерстиция и атрофия канальцев, занимающие более 50% площади паренхимы, просвет артерий среднего и малого колибра резко сужен за счет расширения субэндотелиального пространства и миоинтимальной пролиферации, в артериолах мукоидное набухание интимы. При иммунофлюоресцентном исследовании выявлено гранулярное свечение С3 в мезангии и на периферии. Гистологическая картина соответствовала ТМА. Для исключения ТТП определена активность ADAMTS-13, которая оказалась нормальной.

Пациенту проводилось лечение программным гемодиализом, однако состояние его оставалось тяжелым: сохранялись слабость, тошнота, одышка, отеки, повышение АД до 220/110 мм рт. ст. несмотря на прием 5 антигипертензивных препаратов. При обследовании в клинике им. Е.М. Тареева в марте 2019 г. выявлены МАГА (гемоглобин 79 г/л, увеличение активности ЛДГ до 449 ЕД/л), гиперкреатининемия (1173 мкмоль/л), снижение содержания С3 компонента комплемента, отрицательная проба Кумбса. Количество тромбоцитов составляло 308 × $10^9$/л. Кроме того, определялись признаки поражения сердца (снижение фракции выброса левого желудочка до 49%) и органа зрения (пурчероподобная ретинопатия).

Учитывая развитие у пациента ТМА, подтвержденной гистологически, в сочетании с нормальной активностью ADAMTS-13 и снижением содержания С3 компонента комплемента, был диагностирован аГУС, триггером которого, по-видимому, послужила бронхолегочная инфекция. После вакцинации противоменингококковой вакциной в мае 2019 г. была начата терапия экулизумабом, которая привела к купированию гемолиза (гемоглобин – 119 г/л, ЛДГ – 280 ЕД/л), стабилизации АД, появлению диуреза (до 1 л/сут), значительному улучшению состояния, в том числе уменьшению слабости и одышки, увеличению толерантности к физической нагрузке. Через полгода фракция выброса левого желудочка увеличилась до 69%, полностью восстановилась острота зрения, стабилизировались гемодинамические показатели (АД контролируется приемом амлодипина 10 мг/сут на уровне 130/85 мм рт. ст.), хотя, несмотря на появление диуреза, функция почек не восстановилась, а пациент остается диализзависимым. При молекулярно-генетическом исследовании выявлена патогенная мутация гена фактора Н (*c.2596+1G>T*), ассоциированная с развитием аГУС. В настоящее время пациент продолжает терапию экулизумабом, клинико-лабораторные признаки активности ТМА отсутствуют, планируется аллотрансплантация почки.

**К.А. Демьянова.** Развитие ОПП может быть обусловлено различными причинами, включая как специфические заболевания почек (например, острый интерстициальный нефрит, острые гломерулярные и сосудистые поражения почек), неспецифические состояния (например ишемия, токсическое повреждение), а также экстраренальные нарушения (например, преренальная азотемия и острая постренальная обструктивная нефропатия) [11]. Причиной острого ухудшения функции почек могут быть антифосфолипидный синдром и быстрогрессирующий гломерулонефрит, который обычно развивается при АНЦА-ассоциированных васкулитах и болезни, обусловленной антителами к базальной мембране клубочка (анти-БМК болезнь, или синдром Гудпасчера). Однако в случае развития ОПП у молодых пациентов с гематологическими нарушениями и тяжелой артериальной гипертонией в первую очередь необходимо исключать ТМА. В нашем наблюдении сочетание ОПП с признаками микроангиопатического гемолиза (анемия, отрицательная проба Кумбса, повышение активности ЛДГ) при отсутствии иммунологических маркеров системной патологии свидетельствовало о наличии ТМА, диагноз которой был подтвержден при биопсии почки. У пациентов с ТМА диагноз аГУС может быть установлен только при отсутствии ТТП и STEC-ГУС, т.е. других первичных ТМА. Диагноз ТТП был исключен на основании определения активности ADAMTS-13, оказавшейся ожидаемо нормальной, поскольку тромбоцитопении, прямо коррелирующей с активностью этой протеиназы, у пациента не было. При STEC-ГУС, который является самым распространенным вариантом гемолитико-уремического синдрома, прежде всего у

детей, в крови и кале выявляют шига-токсин, продуцируемый *E. coli* [6], однако мы не проводили соответствующие исследования, учитывая возраст пациента и отсутствие у него диареи и других признаков поражения желудочно-кишечного тракта. Окончательно диагноз аГУС был подтвержден наличием патогенной мутации гена фактора Н (*c.2596+1G>T*), ассоциированной с развитием этого заболевания. Как указано выше, триггером аГУС примерно у половины пациентов (и еще чаще у детей) являются различные комплемент-активирующие состояния, в частности у нашего пациента таковым была бронхолегочная инфекция.

**С.В. Моисеев.** Какую роль играет биопсия почки в диагностике ТМА? Нужно ли проводить ее всем больным, у которых обсуждается этот диагноз? Насколько необходимы исследование компонентов системы комплемента и молекулярно-генетические тесты для подтверждения диагноза аГУС?

**Н.Л. Козловская.** Пункционную биопсию почки не считают обязательным методом исследования, необходимым для подтверждения диагноза ТМА [4], однако она обоснована, если этот диагноз по каким-то причинам вызывает сомнение, особенно при отсутствии полного симптомокомплекса ТМА. Пункционная биопсия почки, как и любое другое инвазивное исследование, представляет определенную опасность, так как она может вызвать дополнительную активацию системы комплемента. В представленном наблюдении основанием для биопсии почки послужило отсутствие тромбоцитопении, которая, наряду с ОПП и МАГА, входит в триаду классических проявлений ТМА. Следует отметить достаточно высокую частоту неполного лабораторного симптомокомплекса ТМА у пациентов с аГУС, в первую очередь, отсутствие тромбоцитопении, что однако не исключает этот диагноз. Так, в одном исследовании количество тромбоцитов в крови было нормальным у 44% из 50 больных с гистологически подтвержденной ТМА [12], а в нашей выборке тромбоцитопения отсутствовала у 12 (14%) из 85 больных неакушерским аГУС [13].

Исследование большинства компонентов комплемента и факторов, регулирующих активность этой системы, возможно в рамках научных исследований, в то время как в обычной клинической практике доступно только определение содержания С3 и С4 компонентов комплемента, реже – общей гемолитической активности комплемента CH50. Чувствительность этих показателей в диагностике комплемент-опосредованной ТМА низкая, в частности снижение содержания С3 компонента комплемента при нормальном уровне С4 наблюдается не более, чем у половины больных с аГУС. Тем не менее, снижение содержания С3 у нашего пациента послужило дополнительным аргументом в пользу этого диагноза. У пациентов с аГУС чаще всего определяются мутации гена фактора Н, которая была выявлена и в представленном наблюдении. Проведение молекулярно-генетического исследования не считают необходимым для подтверждения диагноза аГУС, так как мутации генов регуляторных белков АПК обнаруживают только у 60-70% больных с наследственным аГУС и 30% больных со спорадической формой болезни, поэтому их отсутствие не исключает диагноз комплемент-опосредованной ТМА [4]. Кроме того, для выполнения генетического исследования обычно требуется не менее 2 месяцев, в то время как начинать лечение ТМА следует как можно раньше, учитывая высокий риск смерти или необратимого повреждения почек и других органов при несвоевременно назначенной терапии. Однако риск рецидива аГУС после трансплантации почки зависит от вида мутаций (75-90% при наличии мутации гена фактора Н), поэтому при подготовке к трансплантации почки в план обследования пациента с аГУС необходимо обязательно включать молекулярно-генетическое исследование [4].

**С.В. Моисеев.** Ведущим в клинической картине аГУС является поражение почек, которое часто приводит к развитию терминальной хронической почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии. Какие еще органы поражаются при этом заболевании?

**Ю.В. Коротчаева.** Комплемент-опосредованная ТМА – это системное заболевание, которое сопровождается тромбообразованием в сосудах микроциркуляторного русла не только почек, но и других органов. По данным международного регистра, в который включены более 550 пациентов с аГУС, признаки поражения сердца отмечались у 31,6% больных, желудочно-кишечного тракта – у 37,4%, нервной системы – у 29,9% и легких – у 14,0% [14]. У представленного нами пациента наблюдались поражение сердца, характеризовавшееся снижением фракции выброса левого желудочка, и пурчероподобная ретинопатия, которая обычно развивается после травмы черепа, но описана и при многих других заболеваниях, включая аГУС [15]. Следует отметить, что сократительной функция левого желудочка и острота зрения быстро восстановились после начала лечения экулизумабом. Возможность тяжелого поражения разных органов при аГУС демонстрирует следующее наблюдение.

**М.В. Алексеева.** Пациентка М., 27 лет. В возрасте 23 лет первая беременность протекала без осложнений и закончилась самостоятельными родами. На 30-й неделе настоящей беременности отмечены повышение АД до 140/90 мм рт. ст. и появление протеинурии 1 г/л. Была диагностирована преэклампсия, назначена антигипертензивная терапия, однако на 35-й неделе беременности протеинурия увеличилась до 8 г/л, а АД – до 180/100 мм рт. ст. Выполнено экстренное оперативное родоразрешение, осложнившееся атоническим кровотечением, для купирования которого потребовались повторная лапаротомия и гистерэктомия. В течение суток после родоразрешения отмечено ухудшение состояния пациентки с развитием анурии, эпизода тонико-клонических генерализованных судорог с потерей сознания, нарастающей дыхательной недостаточностью, потребовавшей вентиляционной поддержки. По данным маг-

нитно-резонансной томографии головного мозга определялась картина острой ишемии в теменно-затылочных областях с двух сторон. При обследовании выявлены анемия (гемоглобин – 69 г/л), тромбоцитопения (22 × $10^9$/л), повышение сывороточного уровня креатинина (359 мкмоль/л), активности печеночных аминотрасфераз (АСТ – 210 ЕД/л, АЛТ – 232 ЕД/л) и ЛДГ (1170 ЕД/л). Учитывая сочетание ОПП с МАГА и тромбоцитопенией, а также поражением печени, легких и ЦНС, была диагностирована ТМА. Ухудшение состояния после родоразрешения позволило исключить преэклампсию и HELLP-синдром как причины ТМА. Данных в пользу ТТП (активность ADAMTS-13 – 61%), катастрофического антифосфолипидного синдрома и системной красной волчанки (отсутствие антифосфолипидных антител, антител к ДНК и антинуклеарного фактора) также не выявлено, в связи с чем установлен диагноз аГУС. Проводимая с первого дня плазмотерапия в режиме плазмообмена не привела к улучшению состояния пациентки. На 4-й день начата терапия экулизумабом. Уже на 3-й день после начала лечения появился диурез до 1,5 л/сут, восстановилось сознание, регрессировала неврологическая симптоматика, нормализовалось число тромбоцитов (160 × $10^9$/л). Были прекращены гемодиализ и искусственная вентиляция легких. Через 2 недели нормализовались все клинические и биохимические лабораторные показатели. У пациентки полностью восстановилась функция почек. Через 3 месяца при молекулярно-генетическом исследовании патогенных мутаций генов системы комплемента, ассоциированных с аГУС, не выявлено, а терапия экулизумабом была прекращена. В настоящее время, спустя 3 года, сохраняется ремиссия заболевания.

**Ю.В. Коротчаева.** Настоящее наблюдение демонстрирует развитие тяжелого аГУС, проявлявшегося не только ОПП, но и поражением легких, центральной нервной системы и печени, у пациентки без патогенных мутаций генов системы комплемента. Триггерами активации системы комплемента в данном случае, кроме самой беременности, были ее осложнения, в том числе преэклампсия, кровотечение и повторные оперативные вмешательства (кесарево сечение, релапаротомия, гистерэктомия). Все они представляют собой комплемент-активирующие состояния, которые развились в короткий промежуток времени и оказали содружественное действие на систему комплемента, что и привело к развитию аГУС несмотря на отсутствие патогенных мутаций генов системы комплемента [16]. На долю акушерского аГУС приходится около 7% всех случаев аГУС в популяции и до 20% случаев у женщин [17]. По данным французского когортного исследования, беременность является ведущей причиной вторичной ТМА (35%) [18]. Клинические исследования позволили предположить, что акушерский аГУС по своей структуре может быть неоднородным и включать как “классический” аГУС, так и “вторичный” аГУС, не связанный с конституциональной дисрегуляцией системы комплемента, но сопоставимый по тяжести и неблагоприятному прогнозу [19]. По данным международного регистра, частота патогенных мутаций генов системы комплемента и антител к фактору Н была сходной у женщин с акушерским и неакушерским аГУС (43% и 45%, соответственно). Доля пациенток с семейным анамнезом заболевания также была сопоставимой в этих двух группах [17]. Акушерский аГУС сопровождается высокими перинатальной и материнской заболеваемостью и смертностью, в частности частым развитием терминальной хронической почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии, в исходе неразрешившегося ОПП. Особенностями акушерского аГУС являются тяжелое и быстропрогрессирующее течение и частое поражение жизненно-важных органов (помимо почек) с развитием полиорганной недостаточности), обусловленной быстрой генерализацией тромбообразования в сосудах микроциркуляторного русла [20]. Следует отметить, что не все исследования подтверждают эту точку зрения. Так, в международном регистре тяжесть поражения почек и частота поражения других органов были сходными в группах женщин с акушерским и неакушерским аГУС [17].

**С.В. Моисеев.** Приведенные случаи демонстрируют эффективность экулизумаба в лечении аГУС. Особенно впечатляющими оказались результаты терапии у пациентки с акушерским аГУС, у которой в течение короткого срока после назначения препарата удалось добиться выздоровления, в том числе полного восстановления функции почек и легких, что позволило прекратить заместительную почечную терапию и респираторную поддержку. Каковы современные подходы к лечению аГУС? Всем ли больным следует назначать экулизумаб? Как долго продолжать терапию этим препаратом?

**Ю.В. Коротчаева.** Эффективность экулизумаба у первого пациента также не вызывает сомнения. Применение ингибитора комплемента позволило купировать микроангиопатический гемолиз и привело к снижению АД, нормализации сократительной функции левого желудочка и остроты зрения, хотя функция почек не восстановилась, а пациент остается зависимым от диализа. Разница результатов лечения у двух пациентов отражает неодинаковые сроки инициации комплемент-блокирующей терапии. Пациентке с акушерским аГУС с первого дня проводилась плазмотерапия, а экулизумаб был назначен на 4-й день после появления признаков ТМА, в то время как у первого пациента лечение ингибитором комплемента было начато только через 4 месяца после дебюта заболевания в связи с поздней диагностикой аГУС. Наши собственные данные свидетельствуют о том, что отсроченное начало патогенетической терапии (более 3 недель) уменьшает шанс на восстановление функции почек почти в 50 раз [21]. При этом отсутствие патогенных мутаций генов комплемента у пациентки с акушерским аГУС позволило с высокой вероятностью исключить риск рецидива аГУС и через несколько месяцев прекратить комплемент-бло-

кирующую терапию. Как указано выше, у пациентов с мутациями гена фактора Н риск рецидива заболевания, в частности после трансплантации почки, наоборот, очень высокий, поэтому в таких случаях необходимо продолжать лечение экулизумабом.

**Н.Л. Козловская.** На протяжении многих лет для лечения любой недифференцированной ТМА применяется плазмотерапия, которую предпочтительно проводить в режиме плазмообмена, позволяющего вводить большие объемы свежезамороженной плазмы без развития гиперволемии и гипергидратации [4]. Введение свежезамороженной плазмы позволяет устранить дефицит регуляторов активности системы комплемента и подавить тромбообразование в сосудах микроциркуляторного русла под действием компонентов плазмы, обладающих антикоагулянтной и фибринолитической активностью. При плазмообмене удаляются также циркулирующие ингибиторы системы комплемента и антитела к фактору Н. Однако эффективность плазмотерапии при аГУС ограничена преимущественно влиянием на картину крови и неопределенной продолжительностью эффекта, поэтому при отсутствии ответа на лечение в течение первой недели или развитии нежелательных явлений необходимо назначать экулизумаб – гуманизированные моноклональные антитела к С5 компоненту комплемента. Экулизумаб блокирует расщепление С5 и образование анафилатоксина С5а и мембраноатакующего комплекса С5b-С9, поэтому его применение предотвращает повреждение эндотелия сосудов и подавляет тромбообразование в сосудах микроциркуляторного русла. Блокада каскада активации комплемента на конечном этапе дает возможность избежать нарушения активации “проксимальной” части системы комплемента (С1, С2, С3, С4), которая выполняет важные защитные функции.

Первоначально экулизумаб применялся для лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии [22], а позднее он был зарегистрирован и для лечения комплемент-опосредованной ТМА на основании результатов двух 26-недельных открытых, неконтролируемых исследований в целом у 34 больных [23]. В первое исследование включали пациентов с прогрессирующей ТМА, которым было проведено по крайней мере 4 сеанса обмена или трансфузии плазмы за неделю до скрининга. Во втором исследовании принимали участие пациенты с длительным анамнезом аГУС (медиана 48,3 месяца) и хронической почечной недостаточностью, у которых число тромбоцитов было стабильным на фоне трансфузий или обмена плазмы. В первом исследовании лечение экулизумабом привело к значительному увеличению числа тромбоцитов в среднем на 73 × $10^9$/л через 26 недель (p<0,001) и на 91 × $10^9$/л через 64 недели (p<0,001). У 87% пациентов число тромбоцитов оставалось нормальным через 26 и 64 недели. Во втором исследовании доля пациентов, у которых отсутствовали проявления ТМА, составила 80% через 26 недель и достигла 85% через 62 недели. В обоих исследованиях терапия экулизумабом вызывала достоверное улучшение функции почек.

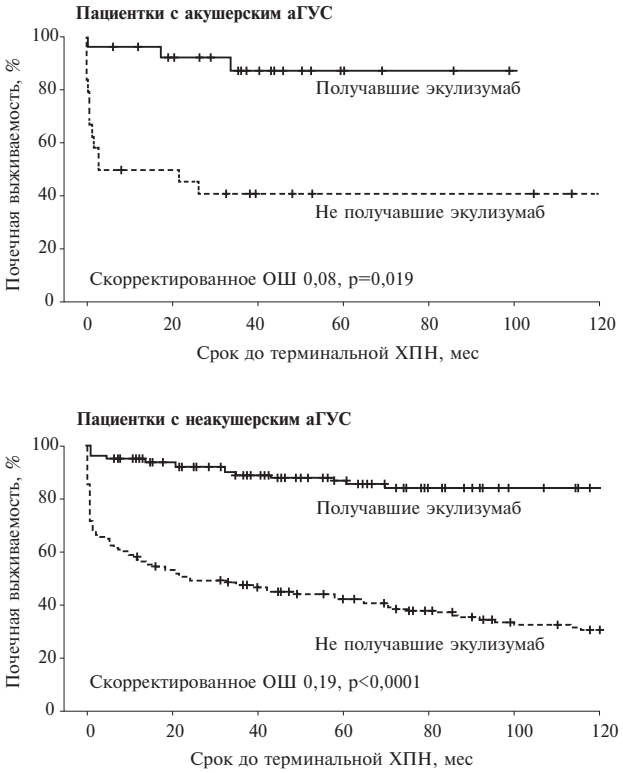



**Рис. 2. Риск развития терминальной хронической почечной недостаточности (ХПН) у пациенток с акушерским и неакушерским аГУС при лечении экулизумабом**

В настоящее время эффективность и безопасность экулизумаба продолжают изучаться в когортных исследованиях, в том числе международном регистре пациентов с аГУС. Недавно F. Fakhouri и соавт. оценили почечные исходы заболевания у 51 женщины с акушерским аГУС и 397 пациенток репродуктивного возраста, у которых триггеры аГУС не были выявлены [17]. Лечение экулизумабом в этих двух группах проводилось примерно у половины больных (у 27 и 187, соответственно). По данным регрессионного анализа Кокса с поправкой на различные факторы, способные повлиять на исходы аГУС, лечение экулизумабом привело к достоверному снижению риска развития терминальной хронической почечной недостаточности у пациенток как с акушерским, так и неакушерским аГУС (рис. 2). В обеих группах при лечении ингибитором комплемента было выявлено увеличение средней расчетной скорости клубочковой фильтрации на 56,2±39,8 и 40,9±32,1 мл/мин/1,73 $м^2$, соответственно.

Наши данные у 76 пациенток с акушерским аГУС и 85 взрослых больных с неакушерским аГУС также подтверждают эффективность экулизумаба [13]. Так, среди пациенток с акушерским аГУС восстановление или улучшение функции почек было достигнуто у 78,3% и 56,6% женщин, получавших и не получавших экулизу-

маб, а среди больных с неакушерским аГУС – у 52,9% и 33,8%, соответственно.

**С.В. Моисеев.** В России разработан первый биоаналог экулизумаба, который в 2019 г. был зарегистрирован для лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии и аГУС под торговым названием Элизария. Соответственно, сегодня в нашей стране все пациенты с ранее диагностированным и впервые выявленным аГУС получают лечение этим препаратом. Можно ли судить о сравнительной эффективности оригинального экулизумаба и его биоаналога?

**Ю.В. Коротчаева.** В рандомизированных контролируемых исследованиях у пациентов с аГУС эти два препарата не сравнивали, однако такие исследования проводились у пациентов с ночной пароксизмальной гемоглобинурией [24-26]. Клинический опыт также свидетельствует о том, что биоаналог не уступает оригинальному экулизумабу по эффективности и безопасности как у детей, так и взрослых [27-29]. В ретроспективном исследовании мы оценили результаты применения экулизумаба у 50 пациенток с акушерским аГУС, 9 из которых получали биоаналог, а 41 – оригинальный препарат (18 из них в 2019 г. были переведены на терапию биоаналогом) [30]. Пациентки в двух группах исходно не различались по возрасту, акушерскому анамнезу, количеству комплемент-активирующих состояний и основным клинико-лабораторным параметрам в острый период заболевания. В результате лечения гематологические показатели нормализовались во всех случаях, а функция почек полностью восстановилась у 88,9% и 80,5% пациенток, соответственно. Как и следовало ожидать, почечные исходы были значительно лучше, если терапию ингибитором комплемента начинали в течение первых 2 недель от дебюта заболевания. Ни у одной из 18 пациенток, которые были переведены с оригинального экулизумаба на биоаналог, не было отмечено рецидива ТМА. Полученные данные свидетельствуют о взаимозаменяемости оригинального экулизумаба и его отечественного биоаналога.

**С.В. Моисеев.** Возможно ли прекращение терапии экулизумабом у пациентов с аГУС?

**Н.Л. Козловская.** Первоначально предполагалось, что пациентам с аГУС показана пожизненная терапия экулизумабом, учитывая генетическую природу аГУС. Однако сегодня отношение к продолжительности комплемент-блокирующей терапии при этом заболевании меняется, поскольку оказалось, что в ряде случаев препарат может быть отменен после достижения стойкой ремиссии заболевания. Общепризнано, что вопрос отмены следует решать индивидуально, так как прекращение комплемент-блокирующей терапии может привести к рецидиву ТМА. G. Ariceta и соавт. изучили последствия отмены экулизумаба у 151 пациента с ТМА, ответившего на лечение этим препаратом [31]. Медиана длительности лечения ингибитором комплемента составила 0,96 лет, а медиана длительности наблюдения – 2,3 года. У 33 (21,9%) пациентов развился рецидив ТМА в течение в среднем 5,3 мес после отмены препарата, в связи с чем лечение в большинстве случаев было возобновлено. По данным многофакторного анализа, факторами риска рецидива ТМА были наличие патогенной мутации генов системы комплемента и семейный анамнез аГУС. Кроме того, у 12 (8%) больных отмечено развитие терминальной хронической почечной недостаточности, потребовавшей заместительной почечной терапии, а у 40 (27%) – внепочечных проявлений аГУС.

В проспективном многоцентровом французском исследовании у 51 пациента с аГУС, ответившего на лечение экулизумабом, отмена этого препарата привела к рецидиву ТМА в 13 (23%) случаях [32]. Факторами риска рецидива были женский пол и наличие редких мутаций генов системы комплемента. У 11 из 13 больных после возобновления терапии экулизумабом функция почек улучшилась, однако в 1 случае авторы наблюдали развитие терминальной хронической почечной недостаточности. Тем не менее, исследователи сделали вывод о возможности прекращения комплемент-блокирующей терапии у части больных на основании результатов молекулярно-генетического исследования.

В целом приведенные данные свидетельствуют о том, что риск развития рецидива ТМА у пациентов с аГУС достаточно высокий, причем прекращение комплемент-блокирующей терапии в части случаев приводит к серьезным последствиям, в том числе прогрессированию хронической почечной недостаточности или развитию внепочечных проявлений заболевания. Однако мы не исключаем возможность отмены экулизумаба в случае достижения ремиссии аГУС при наличии некоторых мутаций генов комплемента, которые ассоциируются с низким риском рецидива ТМА, или при отсутствии патогенных мутаций генов этой системы. Так, у второй пациентки, у которой аГУС развился под действием осложнений беременности, а мутации генов комплемента выявлены не были, экулизумаб был отменен через несколько месяцев после купирования всех проявлений ТМА. При этом в течение 3 лет наблюдения рецидивов заболевания не отмечено. После прекращения терапии экулизумабом необходимо регулярно контролировать лабораторные показатели, в частности содержание гемоглобина и сывороточного креатинина, количество тромбоцитов в крови и активность ЛДГ, чтобы своевременно диагностировать рецидив ТМА и возобновить лечение.

**С.В. Моисеев.** Представленные наблюдения иллюстрируют проявления аГУС – ОПП, которое сочетается с МАГА и тромбоцитопенией, а также основные триггеры этого заболевания и эффективность экулизумаба. Необходимо еще раз подчеркнуть важность ранней диагностики аГУС, так как своевременно начатая патогенетическая терапия обеспечивает не только нормализацию гематологических показателей, но и позволяет значительно улучшить или полностью восстановить функцию почек и, соответственно, прекратить лечение гемодиализом.

**Конфликт интересов:** нет.


1. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. Nefrologia 2015;35(5):421–47.
2. Fakhouri F, Zuber J, Fromeaux-Bacchi V, Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome. Lancet 2017;390:681–96.
3. Yan K, Desai K, Gullapalli L, et al. Epidemiology of atypical hemolytic uremic syndrome: A systematic literature review. Clin Epidemiol 2020;12:295-305.
4. Козловская Н.Л., Прокопенко Е.И., Эмирова Х.М., Серикова С.Ю. Клинические рекомендации по диагностике и лечению атипичного гемолитико-уремического синдрома. Нефрология и диализ 2015;17(3):242-64 [Kozlovskaya NL, Prokopenko EI, Emirova KhM, Serikova SYu. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of atypical hemolytic uremic syndrome. Nephrology and Dialysis 2015;17(3):242-64 (In Russ.)].
5. Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, 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;5:1844–59.
6. Козловская Н.Л. Атипичный гемолитико-уремический синдром: современные представления о патогенезе, клинике, подходах к диагностике и лечению. Тромбоз, гемостазиреология 2019;80(4):13-20 [Kozlovskaya NL. Atypical hemolytic uremic syndrome: current understanding of the pathogenesis, clinic, approaches to diagnosis and treatment. Tromboz, gemostaz i reologiya 2019; 80(4):13-20 (In Russ.)].
7. Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int 2017;91(3):539-51.
8. Praga M, Rodríguez de Córdoba S. Secondary atypical hemolytic uremic syndromes in the era of complement blockade. Kidney Int 2019;95(6):1298-300.
9. Yoshida Y, Kato H, Ikeda Y, Nangaku M. Pathogenesis of atypical hemolytic uremic syndrome. J Atheroscler Thromb 2019;26(2):99-110.
10. Алтынова В.Х., Эмирова Х.М., Нигматуллина Н.Б. и др. Атипичный гемолитико-уремический синдром в педиатрической практике. Клин фармакол тер 2016;25(3):83-9 [Altynova VKh, Emirova KhM, Nigmatullina NB, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome in pediatric patient. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2016;25(3):83-9 (In Russ.)].
11. Kellum JA, Romagnani P, Ashuntantang G, et al. Acute kidney injury. Nat Rev Dis Primers 2021 Jul 15;7(1):52.
12. De Serres SA, Isenring P. Athrombocytopenic thrombotic microangiopathy, a condition that could be overlooked based on current diagnostic criteria. Nephrol Dial Transplant 2009;24(3):1048-50.
13. Козловская Н.Л., Коротчаева Ю.В., Демьянова К.А., Шифман Е.М. Сравнительная характеристика акушерского и “общепопуляционного” атипичного гемолитико-уремического синдрома у взрослых. Нефрология и диализ 2022;24(1):52-61 [Kozlovskaya NL, Korotchaeva YV, Demyanova K.A., Shifman E.M. Comparative characteristics of obstetric and “population-wide” atypical hemolytic-uremic syndrome in adults. Nephrology and Dialysis 2022; 24(1):52-61 (In Russ.)].
14. Greenbaum LA, Licht C, Nikolaou V, et al. Functional assessment of fatigue and other patient-reported outcomes in patients enrolled in the Global aHUS Registry. Kidney Int Rep 2020;5(8):1161-71.
15. Gange WS, Haghighi A, Toy BC. Purtscher-like retinopathy associated with atypical hemolytic uremic syndrome: case report and review of outcomes. Retin Cases Brief Rep 2021 Jan 18.
16. Коротчаева Ю.В., Козловская Н.Л., Демьянова К.А. и др. Генетические аспекты акушерского атипичного гемолитико-уремического синдрома. Клиническая нефрология 2017;1:12-7 [Korotchaeva YV, Kozlovskaya NL, Demyanova KA, et al. Genetic aspects of obstetric atypical hemolytic uremic syndrome. Clinical Nephrology 2017;1:12-7 (In Russ.)].
17. Fakhouri F, Scully M, Ardissino G, et al.·Pregnancy-triggered atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): a Global aHUS Registry analysis. J Nephrol 2021;34: 1581–90.
18. Bayer G, von Tokarski F, Thoreau B, et al. Etiology and outcomes of thrombotic microangiopathies. Clin J Am Soc Nephrol 2017;14(4):557.
19. Коротчаева Ю.В., Козловская Н.Л., Шифман Е.М., Демьянова К.А. "Поздние" осложнения беременности как триггеры акушерского атипичного гемолитико-уремического синдрома. Нефрология и диализ 2020;22(2):198-209 [Korotchaeva YV, Kozlovskaya NL, Shifman EM, Demyanova KA. Late pregnancy complications as a triggers of obstetric atypical hemolytic uremic syndrome. Nephrology and Dialysis 2020 22(2):198-209 (In Russ.)].
20. Kozlovskaya NL, Korotchaeva YV, Bobrova LA. Adverse outcomes in obstetric-atypical haemolytic uraemic syndrome: a case series analysis. J Matern Fetal Neonat Med 2019;32(17):2853-9.
21. 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. Терапевтический 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.)].
22. Rother RP, Rollins SA, Mojcik CF, et al. Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Nat Biotechnol 2007;25(11):1256–64.
23. Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. N Engl J Med 2013;368:2169-81.
24. 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.
25. Kulagin AD, Ptushkin VV, Lukina EA, et al. Randomized multicenter noninferiority phase III clinical trial of the first biosimilar of eculizumab. Ann Hematol 2021;100(11):2689–98.
26. 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, pharmacokineticsand pharmacodynamics of first biosimilar of eculizumab in untreated patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria during induction of therapy. Therapeutic Archive 2020;92(7):77–84 (In Russ.)].
27. 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.)].
28. Лаврищева Ю.В., Яковенко А.А., Кудлай Д.А. Опыт применения российского биоаналога оригинального препарата экулизумаба для лечения больных атипичным гемолитико-уремическим синдромом. Терапевтический архив 2020;92(6):76-80 [Lavrishcheva IuV, Jakovenko AA, Kudlay DA. The experience of using the Russian biosimilar of the original drug eculizumab for the treatment of patients with atypical hemolytic-uremic syndrome. Therapeutic Archive 2020;92(6):76–80 (In Russ.)].
29. Lavrishcheva I.V., Jakovenko A.A., Kudlay D.A. A case report of atypical hemolytic-uremic syndrome treatment with the first Russian eculizumab in adult patient. Urol Nephrol 2020;8(2):37-40.
30. 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.)].
31. Ariceta G, Fakhouri F, Sartz L, et al. Eculizumab discontinuation in atypical haemolytic uraemic syndrome: TMA recurrence risk and renal outcomes. Clin Kidney J 2021;14(9):2075-84.
32. Fakhouri F, Fila M, Hummel A, et al. Eculizumab discontinuation in children and adults with atypical hemolytic-uremic syndrome: a prospective multicentric study. Blood 2021;137(18):2438-49.


## Atypical hemolytic-uremic syndrome: clinical presentation, diagnosis and treatment


**Yu. Korotchaeva[1], N. Kozlovskaya[2,3], K. Demyanova[2,3], M. Alexeeva[2,3], A. Skvortsov[4], S. Moiseev[1,4]**

[1]Sechenov University, [2]Eramishantsev City Clinical Hospital, [3]Russian Peoples’ Friendship University, [4]Moscow State University, Moscow



Atypical hemolytic-uremic syndrome (aHUS) is a rare disease caused by uncontrolled activation of the alternative complement pathway and characterized by acute kidney injury, thrombocytopenia, and microangiopathic hemolytic anemia. Up to one third of aHUS patients present with extrarenal manifestations including central nervous system, lung, liver, and gastrointestinal tract involvement. Identified triggers of aHUS include various complement activating disorfers, e.g. complicated pregnancy. Eculizumab, the terminal complement C5 inhibitor, is targeted treatment approved for patients with aHUS. The authors present two cases of aHUS and review its clinical presentation, diagnosis and treatment.



**Key words.** *Thrombotic microangiopathy, atypical hemolytic-uremic syndrome, eculizumab.*

**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:** Korotchaeva Yu, Kozlovskaya N, Demyanova K, et al. Atypical hemolytic-uremic syndrome: clinical presentation, diagnosis and treatment. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(2):43-50 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2022-2-43-50.

# Эффективность и безопасность олокизумаба, ингибирующего интерлейкин-6, в лечении COVID-19 у госпитализированных пациентов

П.И. Новиков[1], М.Ю. Бровко[1], Л.А. Акулкина[1], В.Б. Надточеева[2], П.П. Потапов[1,2], С.В. Моисеев[1,2]

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

**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., Акулкина Л.А. и др. Эффективность и безопасность олокизумаба, ингибирующего интерлейкин-6, в лечении COVID-19 у госпитализированных пациентов. Клин фармакол тер 2022;32(2):51-56 [Novikov P, Brovko M, Akulkina L, et al. Efficacy and safety of olokizumab, interleukin-6 inhibitor, in hospitalized patients with COVID-19. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022; 31(2):51-56 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2022-2-51-56.

Олокизумаб — оригинальный отечественный ингибитор интерлейкина (ИЛ)-6, который, в отличие от других препаратов этой группы, взаимодействует не с рецептором, а непосредственно с самим цитокином. Разрабатывался для лечения ревматоидного артрита, но в Российской Федерации одобрен также для лечения синдрома гипервоспаления, развивающегося у пациентов с COVID-19. В клиническом разборе на примере двух наблюдений обсуждаются показания к назначению олокизумаба у пациентов с SARS-CoV-2 инфекцией.

**Ключевые слова.** *COVID-19, синдром гипервоспалительного ответа, цитокиновый шторм, ингибиторы ИЛ-6, олокизумаб.*

**С.В. Моисеев.** В первой половине 2022 года во многих странах мира, включая Россию, были отмечены снижение заболеваемости COVID-19 и, что самое главное, частоты госпитализаций и смертности больных с новой коронавирусной инфекцией. Улучшение исходов SARS-CoV-2 инфекции объясняют, с одной стороны, увеличением охвата вакцинацией, а, с другой стороны, появлением и быстрым распространением штамма B.1.1.52 вируса (омикрон). По сравнению с дельта вариантом (B.1.617.2) этот штамм ассоциируется с увеличением риска повторных инфекций и снижением защитного эффекта вакцин, но более легким течением вызванной им инфекции. В Дании в наблюдательное когортное исследование были включены 188980 пациентов с SARS-CoV-2 инфекцией, зарегистрированных в ноябре-декабре 2021 г. [1]. У 38669 (20,5%) из них был выявлен штамм омикрон, а у остальных — дельта вариант. Наличие инфекции, вызванной новым штаммом вируса, сопровождалось снижением риска госпитализации на 36% (отношение рисков 0,64; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,56-0,76) по сравнению с таковым при инфекции, обусловленной дельта вариантом. Частота госпитализаций пациентов, инфицированных штаммами омикрон и дельта, составила 0,6% и 1,5%, соответственно, и была существенно ниже доли госпитализированных пациентов с COVID-19 в Российской Федерации. Необходимо учитывать, что в Дании за указанный период на SARS-CoV-2 было протестировано около 25% населения, поэтому у значительной части включенных в исследование пациентов наблюдалось бессимптомное течение инфекции. Более легкое течение инфекции, вызванной штаммом омикрон, отмечено и в других странах, в частности в Южной Африке, где был впервые выявлен этот вариант вируса [2]. С эпидемиологической точки зрения меньшая патогенность штамма омикрон может нивелироваться его более быстрым распространением, хотя даже на фоне резкого увеличения числа случаев инфекции в странах Европы, например, во Франции, Великобритании или Италии, в начале 2022 г. удалось избежать перегрузки системы здравоохранения. Тем не менее, постепенное улучшение эпидемической ситуации не означает завершение пандемии COVID-19 и не исключает возможность новых волн заболеваемости, в том числе связанных с появлением новых мутантных вариантов вируса, что определяет необходимость продолжения изучения и разработки эффективных стратегий борьбы с SARS-CoV-2 инфекцией.

Для профилактики и лечения COVID-19 сегодня применяют вакцины, противовирусные препараты и патогенетические средства, подавляющие гипервоспалительный иммунный ответ, который часто называют “цитокиновым штормом”. К противовирусным препаратам относятся различные человеческие моноклональные антитела, взаимодействующие со спайковым белком SARS-CoV-2, в том числе бебтеловимаб и тиксагевимаб/цилгавимаб, сохраняющие активность в отношении штамма омикрон

(последний препарат в двукратной дозе). Кроме того, применяются различные низкомолекулярные синтетические средства, блокирующие репликацию вируса, такие как фавипиравир, молнупиравир и нирматрелвир/ритонавир. Наиболее убедительно доказана эффективность последнего препарата. В двойном слепом, рандомизированном исследовании EPIC-HR у 2246 невакцинированных амбулаторных пациентов с COVID-19, у которых имелись факторы риска прогрессирования инфекции, применение нирматрелвира/ритонавира, начатое в первые 3 дня после появления симптомов заболевания, привело к снижению риска госпитализации или смерти в течение 28 дней на 89% по сравнению с плацебо [3].

Любые противовирусные препараты эффективны только в случае раннего назначения (в первые несколько дней после появления симптомов COVID-19), когда продолжается активная репликация вируса. В связи с этим они мало пригодны для лечения госпитализированных больных с COVID-19, тяжесть состояния которых определяется развитием синдрома гипервоспалительного иммунного ответа, вызванного вирусом. В таких случаях обосновано назначение препаратов, обладающих иммуносупрессивной и противовоспалительной активностью, таких как глюкокортикостероиды и ингибиторы интерлейкина (ИЛ)-6. Каковы результаты рандомизированных контролируемых исследований ингибиторов ИЛ-6 в лечении COVID-19?

**Л.Ю. Акулкина.** Ингибиторы ИЛ-6 применяют для лечения COVID-19 у госпитализированных пациентов с самого начала пандемии, т.е. на протяжении уже более двух лет. Их эффективность и безопасность изучались в десятках неконтролируемых и контролируемых исследований, которые проводились в разных странах, включая Россию [4-6]. Следует отметить, что значение неконтролируемых исследований в изучении ингибиторов ИЛ-6 у пациентов с COVID-19 ограничено, так как подобные исследования позволяют оценить симптоматическое действие этих препаратов, но не дают возможность подтвердить их эффективность в профилактике неблагоприятных исходов заболевания, хотя именно предупреждение прогрессирования дыхательной недостаточности и смерти больных и является главной целью любой терапии COVID-19. Результаты рандомизированных контролируемых исследований ингибиторов ИЛ-6 у пациентов с COVID-19 оказались противоречивыми. Некоторые из них не подтвердили благоприятное влияние препаратов этой группы на течение COVID-19 [7-9], в то время как в других был получен прямо противоположный результат. Например, в рандомизированном контролируемом исследовании EMPACTA тоцилизумаб по сравнению с плацебо вызывал достоверное снижение риска интубации или смерти на 44% у госпитализированных больных с COVID-19 [10]. Увеличение выживаемости больных с COVID-19 при лечении тоцилизумабом или сарилумабом по сравнению со стандартной терапией было отмечено и в исследовании REMAP-CAP, в которое включали пациентов, находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии [11].

Важное значение имеют результаты самого крупного рандомизированного контролируемого исследования RECOVERY, в которое были включены 4116 пациентов с COVID-19 ассоциированной пневмонией, сопровождавшейся гипоксией и увеличением содержания СРБ ⩾75 мг/л. Больные были рандомизированы на две сопоставимые группы и получали тоцилизумаб или только стандартную терапию, включая глюкокортикостероиды, которые применяли у большинства участников этого исследования (82%) [12]. Последний факт важен, так как сегодня ингибиторы ИЛ-6 преимущественно назначают в сочетании с глюкокортикостероидами, нередко в случае недостаточной их эффективности или неэффективности. Во всей выборке исследования RECOVERY лечение тоцилизумабом привело к достоверному снижению 28-дневной летальности пациентов на 15% ($p=0,0028$). При интерпретации этого результата необходимо учитывать неоднородность выборки исследования, которая включала в себя пациентов, находившихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) (14%), нуждавшихся в неинвазивной респираторной поддержке, в том числе высокопоточной оксигенотерапии или неинвазивной вентиляции легких (41%), или получавших кислород через канюли (45%). Как и следовало ожидать, наибольшее снижение риска смерти (на 19%) при лечении тоцилизумабом было отмечено у пациентов последней группы. 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 ($p<0,0001$). Польза более раннего назначения ингибитора рецепторов ИЛ-6 была продемонстрирована и при анализе его эффективности в зависимости от срока, прошедшего после появления первых симптомов COVID-19. В выборке больных, получивших тоцилизумаб в течение первой недели после начала заболевания, риск смерти снизился на 22%, а при более позднем применении препарата – на 12%. Кроме того, обращало на себя 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. Этот результат обосновывает сложившуюся практику применения ингибиторов рецептора ИЛ-6 в комбинации с глюкокортикостероидами. Снижение риска смерти на 15-20% при лечении тоцилизумабом может показаться относительно небольшим, однако оно было достигнуто по сравнению со стандартной терапией, включавшей в себя глюкокортикостероиды, которые достоверно увеличивают выживаемость больных с COVID-19.

**П.И. Новиков.** Во время пандемии COVID-19 потребность в ингибиторах рецептора ИЛ-6, прежде всего тоцилизумабе, резко увеличилась, что привело к дефициту этого препарата. В связи с этим в нашей стране для лечения COVID-19 широко применяют отечествен-

ные препараты этой группы, в частности олокизумаб – оригинальный ингибитор ИЛ-6, который, в отличие от тоцилизумаба, представляет собой моноклональное антитело, взаимодействующее не с рецепторами ИЛ-6, а с самим цитокином. Олокизумаб разрабатывался для лечения ревматоидного артрита, а его эффективность и безопасность при этом заболевании были установлены в программе 3 фазы CREDO, состоящей из нескольких международных рандомизированных клинических исследований [13]. На основании полученных данных олокизумаб был зарегистрирован под торговым наименованием Артлегиа для лечения паиентов старше 18 лет с ревматоидным артритом средней или высокой степени активности в комбинации с метотрексатом при недостаточной эффективности монотерапии метотрексатом или ингибиторами фактора некроза опухоли. В Российской Федерации олокизумаб одобрен также для лечения гипервоспалительного синдрома у пациентов с COVID-19. Эффективность олокизумаба при этом состоянии иллюстрирует следующее клинической наблюдение.

**В.Б. Надточеева.** Пациент Б., 74 лет, страдает субкомпенсированным сахарным диабетом 2 типа, ожирением 2 степени (индекс массы тела – 36,7 кг/м$^2$), постоянной формой фибрилляции предсердий. Пять лет назад перенес острый инфаркт миокарда и стентирование коронарной артерии. Не вакцинирован от COVID-19. Госпитализирован в отделение для лечения больных коронавирусной инфекцией клиники им. Е.М. Тареева в июле 2021 г. на пятый день болезни с COVID-19, подтвержденным с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Заболел остро: повышение температуры тела до 37,7°С, аносмия, общая слабость, малопродуктивный кашель. Со второго дня заболевания, после получения положительного результата ПЦР, на амбулаторном этапе начата терапия фавипиравиром. Продолжал также прием апиксабана в дозе 5 мг два раза в сутки, который был назначен три года назад в связи фибрилляцией предсердий. Несмотря на противовирусную терапию, сохранялись признаки интоксикации, а температура тела повышалась до 38,5°С, в связи с чем пациент был госпитализирован нарядом скорой медицинской помощи. При компьютерной томографии, выполненной при поступлении в клинику, в обоих легких определялись немногочисленные участки уплотнения легочной ткани (“матовое стекло”). Диагностирована двусторонняя полисегментарная пневмония вирусной этиологии (КТ-1). Насыщение крови кислородом ($SpO_2$) на воздухе составляло 95%. С первого дня госпитализации начата терапия ремдесивиром внутривенно капельно в дозе 200 мг в первые сутки и 100 мг в последующем. Апиксабан заменен на эноксапарин в дозе 40 мг один раз в сутки подкожно. При обследовании выявлено увеличение содержания СРБ (18,2 мг/л), ферритина (182 мкг/л) и ЛДГ (420 ед/л). Количество лейкоцитов в крови – 6,8 × 10$^9$/л, лимфоцитов – 1,5 × 10$^9$/л. На второй день после госпитализации введен подкожно олокизумаб в дозе 64 мг. На следующий день после введения препарата температура тела нормализовалась, улучшилось общее самочувствие. Содержание СРБ снизилось до 1,7 мг/л. В последующие дни состояние оставалось стабильным, температура тела стойко нормальная, признаков гипоксии не было. Через 5 дней выявлено разрешение пневмонии при компьютерной томографии органов грудной клетки. Выписан из клиники на шестой день.

**П.И. Новиков.** Хотя SARS-CoV-2 инфекция может привести к нарастающей гипоксии и смерти больных от острого респираторного дистресс-синдрома, тем не менее, у большинства инфицированных людей, особенно прошедших полную вакцинацию, инфекция не сопровождается какими-либо серьезными осложнениями и заканчивается выздоровлением. Это подтверждается опытом изучения течения COVID-19 в странах с широким охватом населения тестированием и вакцинацией. Как указано выше, в Дании даже среди пациентов, инфицированных дельта вариантом SARS-CoV-2, частота госпитализаций составила всего 1,5% [1]. В этом исследовании были вакцинированы 65,8% пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, а введение двух доз вакцины привело к снижению риска госпитализации на 76% по сравнению с таковым у лиц, которые не были вакцинированы или получили только одну дозу вакцины.

При выборе тактики лечения пациентов с COVID-19 важно учитывать не только состояние пациента на момент осмотра, но и риск его ухудшения. Еще в самом начале пандемии стало очевидным, что COVID-19 характеризуется более тяжелым течением у мужчин, людей пожилого и старческого возраста и пациентов с некоторыми сопутствующими заболеваниями [14,15]. Например, среди более 3480 пациентов с COVID-19, госпитализированных в перепрофилированные клиники Сеченовского Университета в апреле-мае 2020 г., факторами риска смерти были возраст, мужской пол, хроническая болезнь почек, сахарный диабет, хронические заболевания сердца и деменция [16]. В американском когортном исследовании более чем у 1270000 взрослых пациентов с COVID-19 факторы риска смерти включали в себя старческий возраст, мужской пол, ожирение (индекс массы тела ⩾40 кг/м$^2$), хронические заболевания легких и сердца, сахарный диабет, рак легкого, выраженное нарушение функции легких, инсульт/деменцию, другие неврологические заболевания, трансплантацию органа и другие состояния, сопровождающиеся подавлением иммунитета [17]. Наибольшее неблагоприятное значение имел старческий возраст: у пациентов в возрасте ⩾80 лет риск смерти увеличился примерно в 13 раз по сравнению с таковым у лиц в возрасте 50-59 лет. Сегодня при оценке риска прогрессирования COVID-19 следует учитывать и статус вакцинации, в том числе количество введенных доз (одна или две), срок, прошедший после введения вакцины, наличие бустерной вакцинации.

Учитывая отсутствие распространенного поражения легких, потребности во введении кислорода и явных

признаков гипервоспалительного синдрома (содержание СРБ – 18,2 мг/л), на первый взгляд в представленном наблюдении не было оснований для назначения ингибитора ИЛ-6. Тем не менее, обращали на себя внимание стойкая лихорадка, выраженная интоксикация и повышение содержания СРБ, что в сочетании с несколькими факторами риска (сахарный диабет 2 типа, ожирение, коронарная болезнь сердца, а также пожилой возраст и мужской пол) у невакцинированного 74-летнего пациента позволяло предсказать высокую вероятность ухудшения состояния. При этом наличие гипергликемии препятствовало назначению глюкокортикостероида. Подкожное введение олокизумаба привело к быстрому снижению температуры тела и нормализации содержания СРБ и других лабораторных показателей.

**С.В. Моисеев.** Результаты исследования RECOVERY свидетельствуют о том, что раннее применение ингибиторов ИЛ-6 более эффективно, чем позднее. Что это означает на практике?

**М.Ю. Бровко.** У больных с тяжелым респираторным дистресс-синдромом, особенно нуждающихся в ИВЛ, эффективность патогенетической терапии ограничена, поэтому назначать ингибиторы ИЛ-6 по возможности следует на более раннем этапе. Однако применять любые иммуносупрессивные препараты в первые дни заболевания, даже при наличии факторов риска, не только нецелесообразно, но и опасно, так как подобная тактика может способствовать усилению репликации вируса и прогрессированию инфекции. Косвенно это предположение подтверждается результатами исследования RECOVERY, в котором изучались различные лекарственные препараты, использующиеся для лечения COVID-19. В этом исследовании введение дексаметазона привело к достоверному снижению 28-дневной летальности ($p<0,001$) госпитализированных пациентов с COVID-19 по сравнению со стандартной терапией [18]. В то же время в выборке пациентов, у которых симптомы инфекции сохранялись менее 7 дней, лечение дексаметазоном не сопровождалось снижением летальности. Более того, она недостоверно увеличилась по сравнению с контролем. Синдром гипервоспалительного ответа обычно развивается в конце первой недели COVID-19, хотя признаки его могут появиться и ранее или, наоборот, позже. Соответственно, при определении тактики ведения больных следует ориентироваться на клинические (сохранение лихорадки более 5 дней или ее возобновление после нормализации/снижения температуры тела, снижение $SpO_2$) и лабораторные (прежде всего нарастание содержания СРБ) проявления и учитывать факторы риска прогрессирования заболевания. Кроме того, нейтрофильный лейкоцитоз может быть проявлением синдрома выделения цитокинов при COVID-19, поэтому его наличие далеко не всегда указывает на присоединение бактериальной инфекции [19].

**С.В. Моисеев.** В отличие от тоцилизумаба, олокизумаб не блокирует рецепторы ИЛ-6, а взаимодействует непосредственно с самим цитокином. При COVID-19 он может применяться как подкожно, так и внутривенно. Имеют ли клиническое значение отличия механизмов действия ингибиторов ИЛ-6, а также путь их введения при лечении COVID-19?

**П.И. Новиков.** В рандомизированных контролируемых исследованиях эффективность различных ингибиторов ИЛ-6 у пациентов с COVID-19, а также ревматоидным артритом или другими иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями не сравнивали. Как указано выше, эффективность и безопасность олокизумаба были установлены в рандомизированных контролируемых исследованиях у пациентов с ревматоидным артритом. В 24-недельное многоцентровое, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование CREDO были включены 428 пациентов с активным ревматоидным артритом, не ответивших на монотерапию метотрексатом. Они были рандомизированы на три группы и получали олокизумаб в дозе 64 мг подкожно каждые 2 или 4 недели в сочетании с метотрексатом или плацебо с метотрексатом [20]. Через 12 недель частота ответа по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR 20), которая была первичной конечной точкой исследования, в обеих группах олокизумаба была достоверно выше (63,6% и 70,4%, соответственно), чем в группе плацебо (25,9%; $p<0,0001$ для обоих сравнений). Олокизумаб в обеих дозах достоверно превосходил плацебо и по ряду вторичных показателей эффективности. Хотя эти данные, конечно, нельзя экстраполировать на лечение COVID-19, тем не менее, они не позволяют усомниться в противовоспалительной и иммуносупрессивной активности олокизумаба и его эффективности при ревматоидном артрите.

В опубликованных рандомизированных контролируемых исследованиях у пациентов с COVID-19 тоцилизумаб вводили внутривенно, однако в России накоплен большой опыт подкожного применения различных ингибиторов ИЛ-6 для лечения синдрома гипервоспалительного ответа, вызванного SARS-CoV-2. С.С. Бобкова и соавт. сравнили результаты внутривенного ($n=114$) введения тоцилизумаба и подкожного применения тоцилизумаба ($n=86$), левилимаба ($n=100$) и олокизумаба ($n=100$) у 400 пациентов с COVID-19 [4]. 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 олокизумаб по эффективностии не уступал тоцилизумабу, предназначенному как для внутривенного, так и подкожного применения.

Как и за рубежом, в нашей стране имеется опыт внутривенного введения подкожных форм ингибиторов ИЛ-6, в том числе олокизумаба, для лечения COVID-19. Внутривенное введение этого препарата оправданно в случае быстрого ухудшения состояния больного, прежде всего нарастания гипоксии, что демонстрирует следующее наблюдение.

**П.П. Потапов.** Пациентка А., 63 лет, длительно стра-

дает артериальной гипертонией. От COVID-19 не вакцинировалась. Госпитализирована в отделение для лечения больных коронавирусной инфекцией клиники им. Е.М. Тареева в мае 2021 г. на восьмой день болезни с подтвержденной с помощью ПЦР коронавирусной инфекцией. Заболела остро. С первого дня заболевания повышение температуры тела до 38,5°С, в дальнейшем присоединились слабость, насморк, малопродуктивный кашель, одышка при физической нагрузке. С четвертого дня, после получения положительного результата ПЦР на COVID-19, на амбулаторном этапе начата терапия фавипиравиром в сочетании с ривароксабаном в дозе 10 мг/сут и муколитиком. Тем не менее, лихорадка сохранялась, нарастала одышка, в связи с чем пациентка госпитализирована нарядом скорой медицинской помощи. При компьютерной томографии при поступлении в обоих легких определялись множественные участки уплотнения легочной ткани от степени "матового стекла" до консолидации, ретикулярные изменения, утолщение междолькового интерстиция по типу "булыжной мостовой". Диагностирована двусторонняя полисегментарная пневмония вирусной этиологии (КТ-3). $SpO_2$ на воздухе составляло 88%, в связи с чем начато введение увлажненного кислорода через носовые канюли (10-12 л/мин). При обследовании определялась выраженная воспалительная активность (ЛДГ – 982 ед/л, СРБ – 125 мг/л, ферритин – 1212 мкг/л). Количество лейкоцитов в крови – $3,2 \times 10^9$/л, лимфоцитов – $0,7 \times 10^9$/л. Начато лечение дексаметазоном в дозе 12 мг/сут внутривенно и эноксапарином в дозе 40 мг/сут подкожно. Выполнено внутривенное введение олокизумаба в дозе 128 мг. На следующий день отмечена положительная динамика в виде снижения температуры тела до 37,5°С, содержания СРБ до 75 мг/л и ферритина до 732 мкг/л. Однако на третий день госпитализации сохранялась дыхательная недостаточность и субфебрилитет (температура тела – 37,7°С), количество лимфоцитов в крови снизилось до $0,4 \times 10^9$/л и замедлились темпы снижения содержания СРБ (64 мг/л). В связи с этим повторно внутривенно капельно введен олокизумаб в дозе 128 мг. На следующий день температура тела нормализовалась, достигнуто снижение потока кислорода до 6-8 л/мин, содержание СРБ снизилось до 31 мг/л. В течение 3-5 дней $SpO_2$ увеличилось до 96% на воздухе, в связи с чем введение кислорода прекращено. Отмечалась положительная динамика лабораторных показателей: нормализация содержания СРБ (2,3 мг/л), снижение активности ЛДГ (465 ед/л) и содержания ферритина (237 мкг/л), повышение количества лейкоцитов в крови до $8,6 \times 10^9$/л и лимфоцитов до $1,8 \times 10^9$/л. При компьютерной томографии через неделю выявлено уменьшение зон "матового стекла" (КТ-2). Выписана из клиники через 12 дней.

**П.И. Новиков.** В отличие от предыдущего наблюдения, в данном случае у невакцинированной пациентки пожилого возраста имелась картина "развернутого" синдрома гипервоспалительного ответа: стойкая лихорадка, распространенное поражение легких (КТ-3), гипоксия ($SpO_2$ – 88%), потребовавшая оксигенотерапии, повышение содержания СРБ (125 мг/л) и ферритина, лимфопения. Повторное внутривенное введение олокизумаба в сочетании с дексаметазоном позволило достичь быстрой нормализации температуры тела и лабораторных показателей и постепенного восстановления функции дыхания.

**С.В. Моисеев.** Протоколы клинических исследований ингибиторов ИЛ-6 у больных с COVID-19 допускали их повторное введение в случае недостаточного ответа на первую дозу. Если пациент не ответил на первое введение олокизумаба, имеет ли смысл заменить его на блокатор рецепторов ИЛ-6 при повторном применении?

**П.И. Новиков.** Уровень блокады ИЛ-6 (рецептор или сам цитокин), вряд ли, имеет принципиальное значение при лечении синдрома выделения цитокинов, вызванного SARS-CoV-2. У части больных с тяжелым острым респираторным дистресс-синдромом однократное введение любых ингибиторов ИЛ-6 оказывается недостаточным для достижения эффекта. В таких случаях эти препараты вводят повторно на фоне продолжения внутривенного введения глюкокортикостероидов в высоких дозах. При этом заменять один ингибитор ИЛ-6 на другой препарат этой группы смысла нет.

**С.В. Моисеев.** На третьем году пандемии COVID-19 эпидемиологическая ситуация изменилась. С одной стороны, во многих странах, включая Россию, значительная часть населения иммунизирована против SARS-CoV-2 за счет вакцинации/ревакцинации и/или перенесенной инфекции. С другой стороны, в этиологической структуре SARS-CoV-2 инфекции преобладает штамм омикрон, который фактически вытеснил другие штаммы, прежде всего дельта вариант, доминировавший в середине прошлого года. Влияют ли эти изменения на тактику лечения COVID-19 у госпитализированных пациентов?

**М.Ю. Бровко.** Сегодня стало очевидным, что наличие защитного иммунитета, обусловленного вакцинацией или перенесенной ранее инфекцией, не исключают заражение вирусом и развитие COVID-19, в том числе тяжелого течения. Этому способствуют многочисленные мутации штамма омикрон, которые позволяют ему "избежать" сформировавшегося у человека иммунного ответа. Тем не менее, частота госпитализаций пациентов с COVID-19 снижается или по крайней мере не увеличивается даже при резком увеличении числа инфицированных за счет более легкого течения инфекции, вызванной штаммом омикрон. Однако в апреле 2022 г. в Российской Федерации ежедневно госпитализировались около 1500 человек, инфицированных SARS-CoV-2, т.е. около 50000 за месяц, что не позволяет говорить о завершении пандемии COVID-19. Патогенность вируса гипотетически может отразиться на сроках развития синдрома выделения цитокинов, в то время как его механизмы, факторы риска, клинические проявления и подходы к лечению не зависят от варианта вируса. В связи с этим нет оснований ожидать

снижения эффективности глюкокортикостероидов и ингибиторов ИЛ-6 по мере появления и распространения новых штаммов SARS-CoV-2, чего нельзя сказать об эффективности вакцин или моноклональных антител, взаимодействующих с определенными этитопами вируса. Некоторые препараты моноклональных антител, такие как бамланивимаб/этесевимаб или касиривимаб/имдевимаб, оказались неактивными в отношении штамма омикрон. Однако, в отличие от ингибиторов ИЛ-6, эти препараты предназначены для подавления репликации вируса, а не лечения синдрома гипервоспалительного ответа.

**С.В. Моисеев.** Наряду с глюкокортикостероидами ингибиторы ИЛ-6 остаются ведущими средствами в лечении синдрома гипервоспалительного ответа у госпитализированных пациентов с COVID-19. За время пандемии накоплен большой опыт клинического применения этих препаратов, подтверждающий их эффективность и безопасность. Важное значение имеют разработка и внедрение в клиническую практику отечественных препаратов этой группы, таких как олокизумаб, которые позволили обеспечить возросшую потребность в ингибиторах ИЛ-6 на фоне большого количества госпитализаций больных с COVID-19.

**Конфликт интересов:** нет.


1. Bager P, Wohlfahrt J, Bhatt S, et al; Omicron-Delta study group. Risk of hospitalisation associated with infection with SARS-CoV-2 omicron variant versus delta variant in Denmark: an observational cohort study. Lancet Infect Dis 2022 Apr 22:S1473-3099(22)00154-2.
2. Abdullah F, Myers J, Basu D, et al. Decreased severity of disease during the first global omicron variant COVID-19 outbreak in a large hospital in Tshwane, South Africa. Int J Infect Dis 2022;116:38–42.
3. Hammond J, Leister-Tebbe H, et al; EPIC-HR Investigators. Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with Covid-19. N Engl J Med 2022;386(15): 1397-408.
4. Бобкова С.С., Жуков А.А., Проценко Д.Н. и др. Сравнительная эффективность и безопасность применения препаратов моноклональных антител к ИЛ-6 упациентов 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.)].
5. 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):31-7 [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.)].
6. Моисеев С.В., Авдеев С.Н., Тао Е.А. и др. Эффективность тоцилизумаба у пациентов с COVID-19, госпитализированных в ОРИТ: ретроспективное когортное исследование. Клин фармакол тер 2020;29(4):17-25 [Moiseev S, Avdeev S, Tao E, et al. Efficacy of tocilizumab in the intensive care unit patients with COVID-19: a retrospective cohort study. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(4):17-25 (In Russ.)].
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;383(24):2333-44.
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. Насонов Е.Л., Лисицына Т.А., Зонова Е.В., Кузькина С.М. Влияние олокизумаба на исходы, оцениваемые пациентом с ревматоидным артритом: результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового исследования III фазы (CREDO 1). Научно-практическая ревматология 2021;59(1):62–9 [Nasonov EL, Lisitsyna TA, Zonova EV, Kuzkina SM. The effect of olokizumab on rheumatoid arthritis patient's reported outcomes: results of a double-blind randomized placebo-controlled multicenter phase III trial (CREDO 1). Nauchcno-Practicheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice. 2021;59(1):62–9 (in Russ.)].
14. 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.)].
15. 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.)].
16. Munblit D, Nekliudov NA, Bugaeva P, et al. StopCOVID cohort: An observational study of 3,480 patients admitted to the Sechenov University hospital network in Moscow city for suspected COVID-19 infection. Clin Infect Dis 2021;7 3(1)1-11.
17. Chen U-I, Xu H, Krause TM, et al. Factors Associated With COVID-19 Death in the United States: Cohort Study. JMIR Public Health and Surveillance 2022. 01/04/2022:29343.
18. 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.
19. Caricchio R, Gallucci M, Dass C, et al. Preliminary predictive criteria for COVID-19 cytokine storm. Ann Rheum Dis 2021 80(1):88-95.
20. Nasonov E, Fatenejad S, Feist E, et al. Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin 6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by methotrexate: efficacy and safety results of a randomised controlled phase III study. Ann Rheum Dis 2022;81(4):469-79.


## Efficacy and safety of olokizumab, interleukin-6 inhibitor, in hospitalized patients with COVID-19

**P. Novikov[1], M. Brovko[1], L. Akulkina[1], V. Nadtocheeva[2], P. Potapov[1,2], S. Moiseev[1,2]**

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

Olokizumab is a new humanised monoclonal antibody targeting interleukin 6 ligand. Olokizumab was developed for treatment of rheumatoid arthritis. In Russia, it was also approved for treatment of COVID-19-associated hyperinflammatory syndrome. This article presents two case reports of COVID-19 patients and reviews the indications for olokizumab administration.

**Key words.** *COVID-19, hyperinflammatory syndrome, cytokine storm, IL-6 inhibitors, olokizumab.*

**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, Akulkina L, et al. Efficacy and safety of olokizumab, interleukin-6 inhibitor, in hospitalized patients with COVID-19. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(2):51-56 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2022-2-51-56.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

# Клинико-фармакологические особенности и место ирбесартана в лечении сердечно-сосудистых заболеваний

Е.В. Реброва[1], Е.В. Ших[1], А.Ю. Рязанова[2]

[1]Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, [2]Кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград

**Для корреспонденции:** Е.В. Реброва. Москва, 119991, ул. Трубецкая, 8, стр. 2. katrina1987@rambler.ru.

**Для цитирования:** Реброва Е.В., Ших Е.В., Рязанова А.Ю. Клинико-фармакологические особенности и место ирбесартана в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Клин фармакол тер 2022;31(2):57-62 [Rebrova EV, Shikh EV, Ryazanova AYu. Clinical and pharmacological features and place of irbesartan in the treatment of cardiovascular diseases. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022; 31(2):57-62 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2022-2-57-62.

Ирбесартан относится к блокаторам рецепторов ангиотензина II и используется для лечения пациентов с артериальной гипертонией, в том числе страдающих сахарным диабетом 2 типа и/или нарушением функции почек. Ирбесартан можно применять отдельно или в комбинации с другими антигипертензивными препаратами (например, гидрохлоротиазидом). Механизм действия ирбесартана в основном связан с селективной блокадой $AT_1$-рецепторов и подавлением вазопрессорного эффекта ангиотензина II. В обзоре литературы систематизированы фармакокинетические и фармакодинамические свойства и результаты клинических исследований ирбесартана.

**Ключевые слова.** *Ирбесартан, блокаторы рецепторов ангиотензина, артериальная гипертония.*

Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА, сартаны) относят к основным классам препаратов для лечения артериальной гипертонии (АГ). Долгосрочные эффекты применения сартанов, в том числе снижение риска развития сердечно-сосудистых событий и смерти, замедление прогрессирования осложнений сахарного диабета, благоприятное влияние на массу миокарда и сократимость левого желудочка, качество жизни, нефропротективное действие, сопоставимы с таковыми ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), однако риск развития кашля значительно ниже при лечении БРА [1]. Сартаны были внедрены в клиническую практику почти три десятилетия назад. Первым из них стал лозартан (1994 г.) [2]. В последующем в течение непродолжительного времени было предложено около двух десятков оригинальных БРА. В Российской Федерации в настоящее время зарегистрировано 9 препаратов из этой группы: лозартан, валсартан, ирбесартан, кандесартан, олмесартан, телмисартан, эпросартан, азилсартан и фимасартан [3]. Ирбесартан, одобренный для применения в 1997 г. [2], по сравнению с другими БРА, обладает наибольшей биодоступностью при приеме внутрь и длительным периодом полувыведения, позволяющим принимать его один раз в сутки. Большая часть препарата выводится через желудочно-кишечный тракт, что повышает безопасность применения его у пациентов с умеренными нарушениями функции почек [3]. Более того, по аффинности к рецептору ангиотензина II 1 типа ($AT_1$) ирбесартан превосходит олмесартан, кандесартан, эпросартан, телмисартан, валсартан, лозартан и его активный метаболит [4]. В 2019 г. в США ирбесартан находился на четвертом месте по частоте применения среди всех БРА, уступая только лозартану, валсартану и олмесартану [5], в то время как в Российской Федерации данный препарат не так хорошо известен.

При подготовке данного обзора был проведен поиск отечественных и зарубежных публикаций в российских и международных системах поиска (PubMed, eLibrary и др.), анализ информации в государственном реестре лекарственных средств (ГРЛС), а также в реестре фармацевтических субстанций и лекарственных средств [6].

В Российской Федерации в настоящее время зарегистрированы как оригинальные препараты ирбесартана и его фиксированных комбинаций, так и четыре воспроизве-

**ТАБЛИЦА 1. Препараты ирбесартана, разрешенные к медицинскому применению в Российской Федерации [3]**

| МНН | Торговое наименование | Производитель | Дозировка (таблетки) мг |
|---|---|---|---|
| Ирбесартан | Апровель® | АО “Санофи-авентис груп”, Франция | 150, 300 |
| | Ирбесартан Канон | ЗАО “Канонфарма продакшн”, Россия | 150, 300 |
| | Ирбесартан | ООО “Атолл”, Россия | 150, 300, 75 |
| | Ирбис | “Хетеро Лабс Лимитед”, Индия | 150, 300, 75 |
| | Ирбесартан | “Керн Фарма С.Л.”, Испания | 150, 300, 75 |
| Ирбесартан + гидрохлортиазид | Коапровель® | АО “Санофи-авентис груп", Франция | 150+12,5, 300+12,5, 300+25 |
| Ирбесартан + амлодипин | Апроваск® | Санофи-Авентис де Мексико С.А. де С.В., Мексика | 150+5, 300+5, 150+10, 300+10 |

денных препарата, в том числе отечественного производства (табл. 1).

## Фармакокинетика ирбесартана

Среди БРА ирбесартан обладает наибольшими биодоступностью при приеме внутрь и объемом распределения и одним из самых длительных периодов полувыведения. Препарат окисляется в печени под действием изофермента CYP2C9 до неактивных метаболитов и выводится из организма преимущественно через желудочно-кишечный тракт (табл. 2).

Влияние пола на фармакокинетику ирбесартана у пациентов с АГ оценивалось в нескольких исследованиях. $C_{max}$, AUC и период полувыведения ирбесартана не зависели от пола, хотя у женщин значения этих показателей, как правило, были выше, чем у мужчин [7]. Необходимости в коррекции дозы в зависимости от пола не обнаружено [8]. Возраст также не оказывал существенного влияния на фармакокинетику ирбесартана. Значения AUC и $C_{max}$ ирбесартана у здоровых пожилых мужчин и женщин (в возрасте 65-80 лет) были примерно на 20-25% выше, чем у здоровых людей молодого возраста (18-40 лет), однако это не требовало коррекции дозы [7,8]. В фармакокинетическом исследовании после однократного приема ирбесартана средние значения AUC и периода полувыведения у афроамериканцев были на 25% и 21%, соответственно, выше, чем у представителей европеоидной расы, однако эти различия были статистически не значимы [7].

Нарушение функции почек, включая терминальную стадию хронической почечной недостаточности, требующую гемодиализа, не влияло на фармакокинетику ирбесартана [9]. В открытом параллельном исследовании $C_{max}$, AUC и период полувыведения ирбесартана достоверно не отличались у пациентов с циррозом и нормальной функцией печени после однократного или многократного приема препарата [10]. Наконец, в открытом рандомизированном двустороннем перекрестном исследовании средние значения $C_{max}$ ирбесартана были сходными у пациентов, страдавших и не страдавших сердечной недостаточностью [11].

Таким образом, ирбесартан обладает рядом отличий от других БРА: высокие биодоступность и объем распределения, длительность периода полувыведения, отсутствие необходимости в коррекции дозы в зависимости от пола, возраста, функции почек и печени, сопутствующей сердечной недостаточности.

## Фармакодинамика и эффективность ирбесартана

Ангиотензин II является мощным вазоконстриктором, главным активным гормоном ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а также основным патофизиологическим звеном развития АГ. Ангиотензин II избирательно связывается с $AT_1$-рецепторами, находящимися во многих тканях, и выполняет несколько важных функций, включая вазоконстрикцию и секрецию альдостерона. Ангиотензин II также стимулирует рост гладкомышечных клеток. Химическая модификация молекул БРА может оказывать влияние на силу связывания и скорость диссоциации лекарственного вещества из комплекса с рецептором. В литературе много противоречивых данных об аффинности БРА, что объясняется использованием разных лабораторных моделей и других условий эксперимента [12]. Тем не менее, в настоящее время считается, что все БРА (или их активные метаболиты) конкурентно и необратимо связываются с рецептором, переводя его в неактивное состояние [6,13].

Ирбесартан является селективным антагонистом $AT_1$-рецептора и блокирует все эффекты ангиотензина II, опосредованные этими рецепторами, независимо от источника или пути синтеза ангиотензина II. В нескольких исследованиях была показана способность ирбесартана ингибировать прессорный ответ на экзогенный ангиотензин II у людей с нормальным АД [6,14-16]. Ирбесартан ингибировал прессорное действие ангиотензина II до 100% на пике через 4 ч после приема внутрь в дозе 25-300 мг [6,15,16]. В двойном слепом, плацебо-контролируемом, рандомизированном четырехстороннем перекрестном исследовании степень и продолжительность блокады рецепторов ангиотензина II, индуцированной 150 мг ирбесартана, были значимо больше, чем при применении 50 мг лозартана или 80 мг валсартана [6,14].

Эффективность блокады рецепторов ангиотензина II ирбесартаном проанализирована на основе результатов клинических исследований, в которых изучали его антигипертензивное действие и органопротективные свойства. В двух рандомизированных двойных слепых исследованиях была сопоставлена антигипертензивная эффективность ирбесартана и эналаприла у пациентов с АГ [17-19]. Оба препарата вызывали статистически значимое снижение АД, однако ирбесартан превосходил эналаприл по переносимости. В рандомизированном, двойном слепом, плацебоконтролируемом исследовании K. Kassler-Taub и соавт. [20] сравнили

**ТАБЛИЦА 2. Сравнительная фармакокинетика сартанов [4]**

| МНН | F (%) | Влияние пищи | Vd (л) | $T_{max}$ (ч) | $T_{1/2}$ (ч) | Метаболизм | Активный метаболит | Элиминация моча/ЖКТ, % | Кратность приема | Дозы (мг/сут) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Лозартан/ EXP-3174 | 33 | Да | 34 | 1/3-4 | 2/6-9 | CYP2C9 | EXP-3174 | 35/58 | 1-2 | 25-100 |
| Ирбесартан | 60-80 | Нет | 53-93 | 1,5-2 | 11-15 | CYP3A4, CYP2C9 | Нет | 2/98 | 1 | 75-300 |
| Валсартан | 23 | Да | 17 | 2-4 | 1, 9 | - | Нет | 13/83 | 1 | 80-320 |
| Кандесартана цилексетил | 14 | Нет | 7 | 3-4 | 9 | - | Кандесартан | 33/66 | 1-2 | 8-32 |
| Телмисартан | 50 | Нет | 10 | 2-5 | 20 | Конъюгация с глюкуронатом | Нет | 2/98 | 1 | 40-80 |
| Олмесартана медоксомил | 25,6 | Нет | 16-29 | 2 | 10-15 | Гидролиз | Олмесартан | 40/60 | 1 | 10-40 |
| Эпросартан | 13 | Да | 13 | 1-2 | 5-9 | Конъюгация с глюкуронатом незначительная | Нет | 10/90 | 1-2 | 600 |
| Азилсартана медоксомил | 60 | Нет | 16 | 1,5-3 | 11 | CYP2C9, деалкилирование, лекарбоксилирование | Азилсартан | 42/55 | 1 | 20-80 |
| Фимасартан | 19 | - | - | 0,5-3 | 5-16 | CYP3A4 | Нет | 5/95 | 1 | 60-120 |

Примечание: F – биодоступность, Vd – объем распределения, $T_{max}$ – время достижения максимальной концентрации, $T_{1/2}$ – период полувыведения, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт. У всех препаратов степень связывания с белками крови >90%

антигипертензивную эффективность ирбесартана и лозартана. Средняя степень снижения АД и частота достижения целевых значений АД при приеме ирбесартана превышали таковые при лечении лозартаном. G. Mancia и соавт. [21] показали, что ирбесартан по антигипертензивной эффективности имел преимущество перед валсартаном.

В двойном слепом, рандомизированном исследовании SILVHIA [22] при лечении ирбесартаном на протяжении 48 недель значимое снижение индекса массы миокарда наблюдалось значительно чаще, чем в группе атенолола.

В программе PRIME (Program for Irbesartan Mortality and Morbidity Evaluation), включавшем два крупных международных исследования – IRMA 2 (The Irbesartan in Type 2 Diabetes With Microalbuminuria 2) и IDNT (The Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial), было доказано нефропротективное действие ирбесартана у пациентов с АГ и сахарным диабетом [19,23,24].

В последние годы органопротективные свойства ирбесартана изучались у пациентов с синдромом Марфана. Основной причиной смерти при этом заболевании являются сердечно-сосудистые осложнения, связанные с дилатацией корня аорты, – расслоение и разрыв аорты. В многоцентровом двойном слепом, плацебоконтролируемом исследовании лечение ирбесартаном в течение 5 лет, по сравнению с плацебо, привело к значимому снижению частоты расширения аорты у детей и молодых людей с синдромом Марфана, что, по мнению авторов, может снизить частоту осложнений со стороны аорты [25].

Сартаны, в том числе ирбесартан, способны связываться и оказывать влияние и на другие рецепторы, такие как рецепторы пролифераторов пероксисом – PPAR. Последние относятся к суперсемейству ядерных рецепторов, функционируют как лиганд-активируемые транскрипционные факторы и являются мишенью действия таких препаратов, как тиазолидиндионы и фибраты. Стимуляция PPARγ-рецепторов в адипоцитах вызывает продукцию адипонектина, который, в свою очередь, влияет на активность клеток эндотелия, ангиомиоцитов, лейкоцитов, скелетных мышц, печени. В эндотелиальных клетках адипонектин увеличивает образование оксида азота – эндотелиального вазодилатирующего фактора. В ангиомиоцитах адипонектин сдерживает чрезмерную пролиферацию и миграцию клеток, т.е. оказывает антиатеросклеротическое действие. Он также подавляет деление фибробластов и синтез белков межклеточного пространства (деремоделирование). Активация PPARγ-рецепторов в лейкоцитах вызывает снижение продукции цитокинов, хемокинов и молекул адгезии (противовоспалительный эффект), увеличивает выведение холестерина (антиатеросклеротическое действие). В скелетных мышцах, печени и жировой ткани активаторы PPARγ-рецепторов снижают синтез глюкозы, триацилглицеридов, повышают чувствительность тканей к инсулину и образование липопротеидов высокой плотности (гипогликемическое, антиатеросклеротическое действие). Таким образом, активация PPARγ-рецепторов обеспечивает противовоспалительный, антиоксидантный, антипролиферативный эффекты в сосудистой стенке и в совокупности снижает риск развития атеросклероза [12].

Протективные свойства ирбесартана как агониста PPARγ-рецепторов изучались в доклинических исследованиях на модели эстрадиола бензоат-индуцированной гиперплазии и атипии эндометрия. Ирбесартан в значительной степени предотвращал вызванные эстрадиола бензоатом биохимические и гистопатологические изменения в матке подопытных животных [26].

He Juan и соавт. [27] изучали молекулярные механизмы гиполипидемического и противовоспалительного эффекта ирбесартана *in vitro* на модели неалкогольной жировой дистрофии печени в культуре клеток. Препарат вызывал значительное уменьшение отложения липидов, индуцированное ангиотензином II, и митохондриальную дисфункцию, восстанавливал выработку АТФ и мембранный потенциал митохондрий, а также снижал уровни активных форм кислорода и маркеров воспаления в гепатоцитах.

В исследовании S. Afzal и соавт. [28] изучалось влияние ирбесартана в виде монотерапии и в комбинации с

адипонектином на АД, параметры почечной гемодинамики и реакцию сосудов на введение ангиотензина II и адреномиметиков у крыс со спонтанной АГ. Полученные данные указывали на наличие взаимосвязи между PPARγ-рецепторами, α-адренорецепторами и рецепторами ангиотензина II в почечной сосудистой сети крыс. Авторы пришли к выводу, что показатели кортикальной перфузии и функции почек на фоне комбинированной терапии адипонектином с ирбесартаном были значительно лучше, чем при монотерапии ирбесартаном. Кардиопротективные эффекты ирбесартана, опосредованные именно стимуляцией PPARγ-рецепторов, были продемонстрированы также на модели генно-модифицированных мышей с дефицитом АПФ2 [29].

Результаты клинических исследований БРА у больных, находящихся на разных этапах сердечно-сосудистого и почечного континуумов, определили различия показаний для применения разных препаратов. Так, в США и Европе олмесартан, эпросартан и азилсартан имеют лишь одно показание – лечение АГ. Это связано с тем, что их эффективность в профилактике сердечно-сосудистых осложнений и нефропатии не доказана. Ирбесартан, телмисартан и лозартан применяют для профилактики прогрессирования поражения почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией [12]. Также перспективным направлением применения ирбесартана является профилактика дилатации аорты при синдроме Марфана [25] и лечение хронической сердечной недостаточности (ХСН) [29]. В настоящее время в связи с отсутствием доказательной базы ирбесартан не рекомендован для лечения ХСН. Для лечения ХСН среди БРА следует выбирать кандесартан, валсартан, телмисартан или лозартан [3,12]. В официальной инструкции по применению ирбесартана указано два основных показания – АГ и нефропатия при АГ и сахарном диабете 2 типа.

### Безопасность и переносимость ирбесартана

Высокий уровень безопасности БРА подтверждается результатами более чем 20-летнего применения в клинической практике [12]. В 2012 г. был опубликован мета-анализ 11 исследований, в которых сравнивали безопасность ингибиторов АПФ и БРА [30]. Лечение БРА сопровождалось снижением риска развития кашля по сравнению с ингибиторами АПФ (относительный риск [ОР] 0,37; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,28, 0,48). Частота кашля и ангионевротического отека при назначении БРА, а также их отмены была сопоставимой с таковыми при приеме плацебо. По сравнению с плацебо при назначении БРА чаще встречались артериальная гипотензия (ОР 2,63; 95% ДИ 1,77, 3,92), нарушение функции почек (ОР 2,07; 95% ДИ 1,45, 2,95) и гиперкалиемия (ОР 3,37; 95% ДИ 1,60, 7,11) [30]. В исследованиях K. Kassler-Taub и соавт. [20] и S. Oparil и соавт. [31] частота побочных эффектов существенно не отличалась между группами ирбесартана и лозартана. При этом в первом исследовании частота досрочного прекращения приема ирбесартана в дозе 300 мг из-за нежелательных лекарственных реакций (НЛР) была сопоставимой с таковой в группе плацебо.

В нескольких исследованиях изучали безопасность и переносимость комбинированной антигипертензивной терапии ирбесартаном и гидрохлортиазидом. По сравнению с плацебо/гидрохлортиазидом частота НЛР в течение первых 24 часов после начала лечения была одинаковой в группах сравнения [32]. Наиболее распространенными нежелательными явлениями были головная боль, усталость и тошнота/рвота. Их частота была несколько выше при применении комбинации ирбесартана и гидрохлортиазида по сравнению с плацебо и гидрохлортиазидом [33].

В исследовании, в котором оценивали эффективность фиксированных комбинаций ирбесартана/гидрохлортиазида и лозартана/гидрохлортиазида, не выявлено различий между двумя методами лечения в отношении частоты побочных эффектов или переносимости. Наиболее распространенными НЛР были симптомы простуды и боль в горле при приеме ирбесартана/гидрохлортиазида и головная боль при приеме лозартана/гидрохлортиазида. По данным суточного мониторирования ЭКГ, при применении комбинации ирбесартана/гидрохлортиазида частота сердечных сокращений в дневное и ночное время существенно не отличалась от исходной, в то время как при применении лозартана/гидрохлортиазида среднесуточная и среднедневная частота сердечных сокращений значительно увеличилась по сравнению с исходной [34].

В последние годы все больше внимания уделяют возможным канцерогенным эффектам лекарственных препаратов, в том числе БРА. В 2011 г. I. Sipahi и соавт. [35] опубликовали мета-анализ 5 исследований, в которых более чем у 60000 пациентов регистрировали новые случаи развития рака на фоне применения БРА (преимущественно телмисартана) и контрольных препаратов. Авторы сообщили о возможном увеличением частоты развития злокачественных опухолей, особенно легких и простаты, на фоне применения БРА по сравнению с контролем (7,2% и 6,0%, соответственно; ОР 1,08, 95% ДИ 1,01, 1,15) [35]. Однако длительность наблюдения за пациентами в данных исследованиях была достаточно небольшой (от 1 до 5 лет) для адекватной оценки канцерогенных эффектов. Кроме того, в исследованиях отсутствовали данные о других факторах риска, таких как рак в анамнезе, и использовались разные препараты сравнения.

В том же году сотрудники ARB Trialists опубликовали анализ данных многоцентровых двойных слепых клинических исследований с участием более 130000 пациентов, которые получали телмисартан, ирбесартан, валсартан, кандесартан или лозартан. В данной работе не было обнаружено увеличения риска образования новых опухолей при применении изучаемых БРА по сравнению с контрольной группой [36]. Сходные результаты были получены и S. Bangalore и соавт. [37], которые включили в мета-анализ 70 рандомизированных клинических исследований БРА и ингибиторов

АПФ более чем у 300000 пациентов.

Впоследствии в крупном когортном исследовании, которое проводилось в США и включало более миллиона участников, наблюдение в течение примерно 5 лет исключило какую-либо связь между раком легкого и терапией БРА. Более того, относительный риск развития рака легких при лечении БРА был достоверно ниже (на 0,30 на 1000 человеко-лет) по сравнению с контрольной группой [38].

С патофизиологической точки зрения роль ангиотензина II и его рецепторов в развитии новообразований представляется сложной. Многие злокачественные опухоли экспрессируют $AT_1$-рецепторы. Соответственно, ангиотензин II может играть роль в прогрессировании, васкуляризации и метастазировании опухоли, а ингибиторы АПФ и БРА могут давать противоопухолевый эффект. Предполагаемые механизмы противоопухолевой активности ингибиторов АПФ и БРА включают в себя также ингибирование матриксных металлопротеаз и снижение экспрессии фактора роста эндотелия сосудов. Однако роль стимуляции рецепторов ангиотензина 2 типа при терапии БРА неясна, как и роль повышения активности ренина плазмы [39].

В последние годы потенциальный канцерогенный эффект БРА связывают с наличием примесей нитрозаминов, которые могут оказывать канцерогенное действие. Впервые об обнаружении примесей нитрозамина в препаратах, содержащих валсартан, было сообщено в июле 2018 г. В дальнейшем примеси нитрозаминов были обнаружены в других сартанах. Нитрозамины могут образовываться при синтезе сартанов, производных тетразола, к которым относится и ирбесартан [40]. В Европейском союзе в 2019 г. производителям было предложено внести изменения в процессы производства БРА для снижения содержания в продукции примесей нитрозаминов настолько, насколько это практически осуществимо. На внесение этих изменений установлен срок в два года. Если содержание нитрозамина в препарате превышает допустимые пределы, или в препарате присутствует более одного нитрозамина, такой препарат не должен быть допущен к обращению. Эти ограничения касались валсартана, лозартана, олмесартана, кандесартана и ирбесартана [41].

Наиболее частыми побочными эффектами ирбесартана наряду с гипотензией и гиперкалиемией являются головокружение, головная боль и диспептические реакции.

## Заключение

Несмотря на многие сходные свойства БРА, особенности фармакокинетических параметров разных представителей данного класса обусловливают и различия в их клинических эффектах. Ирбесартан обладает наибольшей биодоступностью при приеме внутрь по сравнению с другими БРА и более длительным периодом полувыведения. Большая часть препарата выводится через желудочно-кишечный тракт, что повышает безопасность применения его у пациентов с умеренным нарушением функции почек. Высокая антигипертензивная эффективность ирбесартана и нефропротективный эффект представляют несомненное практическое значение для применения препарата и его фиксированных комбинаций с целью лечения АГ и диабетической нефропатии и снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности. Высокий уровень безопасности БРА подтверждается результатами более чем 20-летнего применения в клинической практике. Хотя ирбесартан относится к производным тетразола, предпринятые меры по контролю содержания примесей нитрозамина и данные мета-анализов исследований БРА позволяют сделать выводы о безопасности этого препарата.

**Конфликт интересов:** нет.


1. Wu HY, Peng CL, Chen PC, et al. Comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors versus angiotensin II receptor blockers for major renal outcomes in patients with diabetes: A 15-year cohort study. Plos One 2017;12(5): e0177654.
2. Fischer J, Ganellin CR. Analogue-based Drug Discovery. John Wiley & Sons; 2006: p.470.
3. https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx
4. Miura S, Karnik SS, Saku K. Review: angiotensin II type 1 receptor blockers: class effects versus molecular effects. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2011;12(1):1-7.
5. https://clincalc.com/DrugStats/Drugs/Irbesartan
6. Darwish IA, Darwish HW, Bakheit AH, et al. Irbesartan (a comprehensive profile). Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol 2021;46:185-272.
7. Marino M, Vachharajani N. Pharmacokinetics of irbesartan are not altered in special populations. J Cardiovasc Pharmacol 2002;40:112–22.
8. Vachharajani NN, Shyu WC, Smith RA, et al. The effects of age and gender on the pharmacokinetics of irbesartan. Br J Clin Pharmacol 1998;46:611–3.
9. Sica DA, Marino MR, Hammett JL, et al. The pharmacokinetics of irbesartan in renal failure and maintenance hemodialysis. Clin Pharmacol Ther 1997;6:610–8.
10. Marino M, Langenbacher K, Raymond RH. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of irbesartan in patient with hepatic cirrhosis. J Clin Pharmacol 1998;4:347–56.
11. Kostis JB, Vachharajani N, Hadjilambris OW. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of irbesartan in heart failure. J Clin Pharmacol 2001;9:935–42.
12. Карева Е.Н. Эволюция сартанов или все ли сартаны одинаковы? Клин фармакол тер 2016;25(3):11-21 [Kareva YeN. Evolution of sartans – are they identical? Klinicheskaya farmakologiya i terapiya 2016;25(3):11-21 (In Russ.)].
13. Abraham HM, White CM, White WB. The comparative efficacy and safety of the angiotensin receptor blockers in the management of hypertension and other cardiovascular diseases. Drug Saf 2015;38(1):33-54.
14. Mazzolai L, Maillard M, Rossat J, et al. Angiotensin II receptor blockade in normotensive subjects: a direct comparison of three AT1 receptor antagonists. Hypertension 1999;33:850–5.
15. Ribstein J, Picard A, Armagnac C, et al. Full antagonism of pressor response to exogenous angiotensin II (AII) by single-dose irbesartan in normotensive subjects. J Hypertens 1997;15:S117.
16. Ribstein J, Sissmann J, Picard A, et al. Effects of the angiotensin-II antagonist SR47436 (BMS 186295) on the pressor response to exogenous angiotensin-II and the renin-angiotensin system in sodium replete normal subjects. J Hypertens 1994;12:131.
17. Mimran A, Ruilope L, Kerwin L et al. A randomised, double-blind comparison of the angiotensin II receptor antagonist, irbesartan, with the full dose range of enalapril for the treatment of mild-to-moderate hypertension. J Hum Hypertens 1998;12(3):203-8.
18. Larochelle P, Flack JM, Marbury TC, et al. Irbesartan Multicenter Investigators. Effects and tolerability of irbesartan vs enalapril in patients with severe hypertension. Am J Cardiol 1997;80(12):1613-5.
19. Подзолков В.И., Тарзиманова А.И. Значение ирбесартана в клинической практике. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014;10(6):659-664 [Podzolkov VI, Tarzimanova AI. Role of irbesartan in clinical practice. Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii. 2014;10(6):659-664. (In Russ.)].
20. Kassler-Taub K, Littlejohn T, Elliot W, et al. Irbesartan. Losartan Study Investigators. Compaative efficacy of two angiotensin II receptor antagonists, irbesartan and losartan, in mild-to-moderate hypertension. Am J Hypertens 1998;11(4-1):445-53.
21. Mancia G, Korlipara K, van Possum P et al. An ambulatory blood pressure monitoring study of the comparative antihypertensive efficacy of two angiotensin II receptor antagonists, irbesartan and valsartan. Blood Press Monit 2002;7(2):135-42.
22. Malmqvist K, Kahan T, Edner M. et al. Comparison of actions of irbesartan versus atenolol on cardiac repolarization in hypertensive left ventricular hypertrophy: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation Versus Atenolol (SILVHIA). Am J Cardiol 2002;90(10):1107-12.
23. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, et al. Irbesartan in Patients with

Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2001;345(12):870-8.
24. Lewis EJ et al. Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001;345(12):851-60.
25. Mullen M, Jin XY, Child A, et al. Irbesartan in Marfan syndrome (AIMS): a double-blind, placebo-controlled randomised trial. Lancet 2019;394(10216):2263-70.
26. Morsy MA, Abdelraheem WM, El-Hussieny M, et al. Protective effects of Irbesartan, an angiotensin receptor blocker with PPARγ agonistic activity, against estradiol benzoate-induced endometrial hyperplasia and atypia in female rats via modulation of TNFα/survivin pathway. Pharmaceuticals 2021;14(7):649.
27. Juan H, Jian D, Qiuhua L, et al. Irbesartan ameliorates lipid deposition by enhancing autophagy via PKC/AMPK/ULK1 axis in free fatty acid induced hepatocytes. Front Physiol 2019;10.
28. Afzal S, Abdul Sattar MZ, Qureshi J, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-ϒ agonist, irbesartan and adiponectin ameliorate blood pressure, renal excretory function and vasoactive responses to adrenergic agonists and angiotensin II in spontaneously hypertensive rats. Front Pharmacol. International Conference on Drug Discovery and Translational Medicine 2018 (ICDDTM '18) https://doi.org/10.3389/conf.fphar.2019.63.00015.
29. Zhang ZZ, Shang QH, Jin HY, et al. Cardiac protective effects of irbesartan via the PPAR-gamma signaling pathway in angiotensin-converting enzyme 2-deficient mice. J Transl Med 2013;11:229.
30. Caldeira D, David C, Sampaio C. Tolerability of angiotensin-receptor blockers in patients with intolerance to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a systematic review and meta-analysis. Am J Cardiovasc Drugs 2012;12(4):263-77.
31. Oparil S, Guthrie R, Lewin AJ, et al. An elective-titration study of the comparative effectiveness of two angiotensin II-receptor blockers, irbesartan and losartan. Clin Ther 1998;20:398–409.
32. Rosenstock J, Rossi L, Lin CS, et al. The effects of irbesartan added to hydrochlorothiazide for the treatment of hypertension in patients non-responsive to hydrochlorothiazide alone. J Clin Pharm Ther 1998;23:433–40.
33. Howe P, Phillips P, Saini R, Kassler-Taub K. The antihypertensive efficacy of the combination of irbesartan and hydrochlorothiazide assessed by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. Irbesartan Multicenter Study Group. Clin Exp Hypertens 1999;21:1373–96.
34. Neutel JM, Smith D. Ambulatory blood pressure comparison of the anti-hypertensive efficacy of fixed combinations of irbesartan/hydrochlorothiazide and losartan/hydrochlorothiazide in patients with mild-to-moderate hypertension. J Int Med Res 2005;33:620–31.
35. Sipahi I, Debanne SM, Rowland DY, et al. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet Oncol 2010 Jul;11(7):627-36.
36. ARB Trialists Collaboration. Effects of telmisartan, irbesartan, valsartan, candesartan, and losartan on cancers in 15 trials enrolling 138,769 individuals. J Hypertens 2011;29(4):623-35.
37. Bangalore S, Kumar S, Kjeldsen SE, et al. Antihypertensive drugs and risk of cancer: network meta-analyses and trial sequential analyses of 324,168 participants from randomised trials. Lancet Oncol 2011;12(1):65-82.
38. Rao GA, Mann JR, Shoaibi A, et al. Angiotensin receptor blockers: are they related to lung cancer? J Hypertens 2013;31(8):1669-75.
39. Battistoni A, Volpe M. Recent warnings about antihypertensive drugs and cancer risk: Where do they come from? Europ Cardiol Rev 2020;15:e21.
40. https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/update-nitrosamine-impurities-ema-continues-work-prevent-impurities-medicines_en.pdf.
41. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/angiotensin-ii-receptor-antagonists-sartans-article-31-referral-sartan-medicines-companies-review_en.pdf.

## Clinical and pharmacological features and place of irbesartan in the treatment of cardiovascular diseases

**E.V. Rebrova[1], E.V. Shikh[1], A.Yu. Ryazanova[2]**

[1]Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, [2]Department of Clinical Pharmacology and Intensive Therapy, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Irbesartan belongs to a group of angiotensin II receptor blockers that are used worldwide for the treatment of patients with hypertension, type 2 diabetes, and impaired renal function. Irbesartan can be administered alone or in combination with other antihypertensive drugs (for example, hydrochlorothiazide), if blood pressure control cannot be achieved with monotherapy. The mechanism of action of Irbesartan is mainly due to the selective blockade of $AT_1$ receptors and, as a consequence, a decrease in the vasopressor effect of angiotensin II. The review article summarizes pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and clinical data on the tolerability and safety of Irbesartan.

**Keywords.** *Irbesartan, angiotensin receptor blockers, arterial hypertension.*

**Conflict of interest:** none declared.

**Correspondence to:** E. Rebrova. Trubetskaya 8/2, Moscow 119882, Russia. katrina1987@rambler.ru.

**To cite:** Rebrova EV, Shikh EV, Ryazanova AYu. Clinical and pharmacological features and place of irbesartan in the treatment of cardiovascular diseases. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(2):57-62 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2022-2-57-62.

# Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1: возможности применения для лечения больных сахарным диабетом 2 типа

О.Е. Супрун[1], А.Э. Багрий[2], Е.С. Михайличенко[2], М.Е. Кривущева[2]

[1]Дорожная клиническая больница станции Донецк, [2]Кафедра внутренних болезней №2, ГБОУ ВПО "Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького", Донецк, ДНР

**Для корреспонденции:** Е.С. Михайличенко. ДНР, Донецк, 83048, ул. Университетская 60/3, klassiki@inbox.ru.

**Для цитирования:** Супрун О.Е., Багрий А.Э., Михайличенко Е.С., Кривущева М.Е. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1: возможности применения для лечения больных сахарным диабетом 2 типа. Клин фармакол тер 2022;31(2):63-68 [Suprun O, Bagriy A, Mykhailichenko E, Krivushcheva M. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(2):63-68 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2022-2-63-68.

Обзор посвящен основным аспектам использования агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) в лечении больных с сахарным диабетом 2 типа, сопровождающимся высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка и диабетической нефропатией. Рассматриваются механизмы действия агонистов рецепторов ГПП-1, их преимущества (значимый сахароснижающий эффект, органопротективные свойства и благоприятное влияние на риск сердечно-сосудистых и почечных осложнений) и побочные эффекты.

**Ключевые слова.** *Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, хроническая ИБС, хроническая сердечная недостаточность, диабетическая нефропатия, заболевания кишечника.*

Одним из серьезных достижений не только эндокринологии, но и внутренней медицины в целом являются разработка и внедрение в лечение пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа нескольких новых классов сахароснижающих препаратов [1-4]. К их числу относят агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2 (НГЛТ-2) и ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) [1,5]. При изучении первых двух из них в целой серии крупных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) были отмечены снижение общей смертности, сердечно-сосудистой смертности, риска развития почечных осложнений и ряд других благоприятных эффектов у пациентов с СД 2 типа [1,3,6-11]. Более широкому применению этих препаратов препятствуют недостаточная информированность практикующих врачей, относительно высокая стоимость, а для агонистов рецепторов ГПП-1 – необходимость в парентеральном введении [2,3,5].

Агонисты рецепторов ГПП-1 (лираглутид, дулаглутид, эксенатид, семаглутид) являются аналогами ГПП-1, одного из гормонов класса инкретинов, которые продуцируются в кишечнике после приема пищи и стимулируют выработку инсулина. Будучи инкретиномиметиками, агонисты рецепторов ГПП-1 связываются с рецепторами ГПП-1 в различных тканях и активируют глюкозозависимую секрецию инсулина β-клетками поджелудочной железы. Препараты этой группы оказывают стойкое сахароснижающее действие [5,13,14], а также дают ряд дополнительных благоприятных, в том числе органопротективных, эффектов. Подавляя избыточную секрецию глюкагона, они замедляют опорожнение кишечника, что приводит к снижению аппетита и массы тела [5,11-14]. При применении агонистов рецепторов ГПП-1 степень снижения уровня гликозилированного гемоглобина достигает 1,5% по сравнению с исходным (для сравнения при лечении метформином и препаратами сульфонилмочевины степень снижения этого показателя составляет до 2,0%, ингибиторами ДПП-4 и НГЛТ-2 – до 1,0%) [1]. Терапия агонистами рецепторов ГПП-1 сопровождается небольшим снижением АД и массы тела. Риск гипогликемии при их назначении низкий [5,13,14].

Агонисты рецепторов ГПП-1 сегодня считают приоритетными сахароснижающими препаратами для пациентов с СД 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском (особенно с хронической ишемической болезнью сердца – ИБС), а также с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с низкой фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), у которых они отчетливо улучшают прогноз [2,3,6,8,15,16]. Агонисты рецепторов ГПП-1 с успехом применяют и при диабетической нефропатии (ДНП) для улучшения сердечно-сосудистого и почечного прогноза [7,12,15]. Имеются данные об их благоприятных эффектах на клинические проявления поражения кишечника, сопут-

**ТАБЛИЦА 1. Данные крупных РКИ, в которых изучалось влияние агонистов рецепторов ГПП-1 на сердечно-сосудистые и почечные исходы у пациентов с СД 2 типа**

| Препарат | РКИ | СКФ, мл/мин/1,73 м$^2$ | Снижение риска первичной конечной точки | Снижение альбуминурии (ACR) | Замедление темпа снижения СКФ |
|---|---|---|---|---|---|
| Ликсизенатид | ELIXA, n=6068 | ⩾30 | Нет | -20%* | Нет |
| Лираглутид | LEADER, n=9340 | ⩾15 | -13%* | -22%* | Нет |
| Семаглутид | SUSTAIN-6, n=3297 | ⩾30 | -26%* | -36%* | ? |
| Эксенатид | EXCEL, n=14752 | ⩾30 | Нет | ? | ? |
| Албиглутид | HARMONY, n=9463 | ⩾30 | -22%* | ? | ? |
| Дулаглутид | REWIND, n=9901 | ⩾15 | -12%* | -23%* | -15%* |

Примечания: РКИ – рандомизированные контролируемые исследования; СКФ – скорость клубочковой фильтрации, первичная конечная точка – инфаркт миокарда, инсульт и смерть от сердечно-сосудистых причин; *статистически достоверно; ACR – отношение альбумин/креатинин мочи; ? – нет данных.

ствующего СД 2 типа [17]. До настоящего времени нет доказательств наличия у агонистов рецепторов ГПП-1 отчетливых протективных эффектов в отношении диабетической ретинопатии, периферической и вегетативной нейропатии, периферических сосудистых нарушений (диабетическая стопа) [1,15].

Побочные эффекты агонистов рецепторов ГПП-1 включают дозо-зависимые желудочно-кишечные нарушения (тошнота, рвота, боль в животе, диарея); возможно также развитие кожных реакций гиперчувствительности в месте введения [3,14,15]. На фоне их приема описаны обострения хронического панкреатита и желчекаменной болезни. Агонисты рецепторов ГПП-1 не применяют при гастропарезе, противопоказаны при медуллярных опухолях щитовидной железы, множественной эндокринной неоплазии 2 типа [1,3,14,15].

Ограничивать широкое применение агонистов рецепторов ГПП-1 могут относительно высокая стоимость и необходимость для многих из них в подкожном введении, что часть больных может находить некомфортным [1,2,15].

## Агонисты рецепторов ГПП-1 при хронической ИБС и ХСН с низкой фракцией выброса левого желудочка

Сердечно-сосудистые осложнения являются ведущей причиной смерти больных с СД 2 типа, а СД считают важнейшим независимым фактором риска сердечно-сосудистых исходов [1,6,9,18]. Присущие СД 2 типа гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, повышение уровней конечных продуктов гликирования способствуют развитию и прогрессированию эндотелиальной дисфункции, атеросклеротического сосудистого поражения, тромботических нарушений, что значительно повышает риск коронарных осложнений [2,19]. Гипертрофия ЛЖ, нарушение энергетики миокардиоцитов, дефекты сократимости и расслабления ЛЖ определяют развитие патофизиологического феномена “диабетической кардиомиопатии”, которая в сочетании с нередко сопутствующей ей ишемической кардиомиопатией значительно повышает скорость развития и прогрессирования ХСН [2].

В целом ряде масштабных РКИ у пациентов с СД 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями, связанными с атеросклерозом, или высоким риском их развития, а также с ХСН и низкой ФВ ЛЖ применение агонистов рецепторов ГПП-1 привело к достоверному снижению риска различных неблагоприятных исходов (табл. 1) [2,4,6]. В качестве примеров более подробно приводятся результаты трех из них.

**LEADER (2016 г., лираглутид).** В исследование были включены 9340 больных (средний возраст – 68 лет) с СД 2 типа (средняя давность – 12,7 лет, среднее содержание $HbA_{1C}$ – 8,7%) с высоким сердечно-сосудистым риском (у 72% был установлен диагноз хронических сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе хронической ИБС) [3]. Все больные получали полноценную сахароснижающую и вазокардиопротективную терапию в соответствии с имеющимися стандартами. Пациенты были рандомизированы на две группы (1:1): ежедневное подкожное введение плацебо или лираглутида (1,8 мг/сут или максимально переносимая доза в пределах указанной). Длительность наблюдения составила в среднем 3,8 лет. Первичная конечная точка – сердечно-сосудистая смерть + несмертельный инфаркт миокарда + несмертельный инсульт. Ниже приведены результаты исследования в группе лираглутида по сравнению с группой плацебо:

- первичная конечная точка – снижение риска на 13% (p=0,01);
- общая смертность – снижение риска на 15% (p=0,02);
- сердечно-сосудистая смертность – снижение риска на 22% (p=0,007);
- частота инфаркта миокарда – снижение на 14% (p=0,046);
- почечные исходы (появление макроальбуминурии + удвоение сывороточного уровня креатинина + необходимость в диализе + смерть от почечных причин) – снижение риска на 22% (p=0,003);
- тенденция к снижению частоты мозгового инсульта и транзиторных ишемических атак (на 14-20%) и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (на 13%);
- общая частота побочных эффектов, в том числе серьезных, между группами значимо не различалась; в группе лираглутида была выше частота тошноты, рвоты, диареи и снижения аппетита; из-за побочных эффектов препарат был отменен у 9,5% пациентов из группы лираглутида и 7,3% – из группы плацебо (p<0,001).

**SUSTAIN-6 (2016 г., семаглутид).** В исследовании принимали участие 3297 больных (средний возраст – 65 лет) с СД 2 типа (средняя давность – 14 лет, средний уровень $HbA_{1C}$ – 8,7%) и высоким риском сердечно-сосудистых исходов (хроническая ИБС – 60%; перенесенный инфаркт миокарда – 32%; перенесенный ишемический инсульт – 11%; геморрагический инсульт – 3%; ХСН – 24%, артериальная гипертония – 93%). Пациенты были рандомизированы на 4 группы (1 : 1 : 1 : 1) и в дополнение к стандартной сахароснижающей и органопротективной терапии получали еженедельно плацебо или семаглутид (0,5 или 1,0 мг) [20]. Длительность наблюдения составила в среднем 104 недели. Первичная конечная точка – сердечно-сосудистая смерть + несмертельный инфаркт миокарда + несмертельный инсульт. Результаты в группе семаглутида по сравнению с группой плацебо:

- первичная конечная точка – снижение риска на 26% (p=0,02);
- частота коронарных реваскуляризаций – снижение на 35% (p=0,003);
- частота несмертельного инсульта – снижение на 39% (p=0,04);
- сердечно-сосудистая и общая смертность, а также частота госпитализаций по поводу ХСН достоверно не различались между группами;
- почечные исходы (появление макроальбуминурия + удвоение сывороточного уровня креатинина + необходимость в диализе + смерть от почечных причин) – снижение риска на 36% (p=0,005);
- тенденция к снижению частоты инфаркта миокарда на 26% и госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии на 18%;
- повышение частоты осложнений диабетической ретинопатии (кровоизлияний в стекловидное тело, слепоты, необходимости в фотокоагуляции или интравитреальном введении препаратов) на 76% (p=0,02);
- общая частота нежелательных явлений между группами значимо не различалась; частота серьезных нежелательных явлений была несколько выше в группе плацебо; в группах семаглутида была выше частота тошноты, рвоты, диареи, снижения аппетита; из-за побочных эффектов исследуемый препарат был отменен у 11,5-14,5% пациентов из групп семаглутида и у 5,7-7,6% – из групп плацебо (p<0,001).

**HARMONY OUTCOMES (2018 г., албиглутид).** В исследование были включены 9463 больных (средний возраст – 64 года) с СД 2 типа (средняя давность – 14,1 года, средний $HbA_{1C}$ – 8,7%) с высоким сердечно-сосудистым риском (хроническая ИБС – 71%, перенесенный инфаркт миокарда – 47%, перенесенные процедуры коронарного стентирования – 43%, аортокоронарного шунтирования – 19%, перенесенный ишемический инсульт – 18%, ХСН – 20%, артериальная гипертония – 86%, диабетическая нефропатия – 19%, диабетическая ретинопатия – 21%). Все больные получали адекватную сахароснижающую (метформин – 73%, препараты сульфонилмочевины – 29%, инсулины – 60%) и органопротективную терапию (статины – 84%, ингибиторы АПФ или сартаны – 81%, аспирин – 77%, ингибиторы $P2Y_{12}$ рецепторов тромбоцитов – 26%). Рандомизированным на две группы (1 : 1) пациентам назначали еженедельно подкожно плацебо или албиглутид (30 или 50 мг на усмотрение врача). Длительность наблюдения составила в среднем 1,6 года. Первичная конечная точка – сердечно-сосудистая смерть + несмертельный инфаркт миокарда + несмертельный инсульт [21]. Результаты в группе албиглутида по сравнению с группой плацебо:

- первичная конечная точка – снижение риска на 22% (p<0,0001);
- частота коронарных реваскуляризаций – снижение на 35% (p=0,003);
- частота смертельного и несмертельного инфаркта миокарда – снижение на 25% (p=0,04);
- сердечно-сосудистая и общая смертность, частота инсульта и госпитализаций по поводу ХСН достоверно не различались;
- общая частота нежелательных явлений была сходной, как и частота острого панкреатита, рака поджелудочной железы, медуллярного тиреоидного рака, а также других серьезных нежелательных явлений; в группе албиглутида была выше частота желудочно-кишечных побочных реакций и кожных реакций в месте введения препарата.

Для более четкого определения места агонистов рецепторов ГПП-1 среди сахароснижающих препаратов приведем в заключение данные мета-анализа [10], в котором суммированы результаты наиболее крупных РКИ у пациентов с СД 2 типа, имеющих высокий сердечно-сосудистый риск. В целом в него были включены более 56000 таких больных. Лечение агонистами рецепторов ГПП-1 сопровождалось следующими эффектами:

- снижение риска развития основных сердечно-сосудистых осложнений на 12% (p<0,001);
- снижение сердечно-сосудистой смертности на 12% (p=0,003);
- снижение частоты смертельного и несмертельного инсульта на 16% (p<0,001);
- снижение частоты смертельного и несмертельного инфаркта миокарда на 9% (p=0,043);
- снижение общей смертности на 12% (p=0,001);
- снижение частоты госпитализаций по поводу ХСН на 9% (p=0,028);
- снижение риска развития почечных осложнений (преимущественно за счет уменьшения альбуминурии) на 17% (p<0,01);
- не было отмечено существенного повышения риска развития тяжелой гипогликемии, панкреатита и рака поджелудочной железы.

Суммируя эти данные, авторы мета-анализа делают вывод о том, что у пациентов с СД 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском применение агонистов рецепторов ГПП-1 вызывает снижение риска развития сердечно-сосудистых и почечных исходов, а также при-

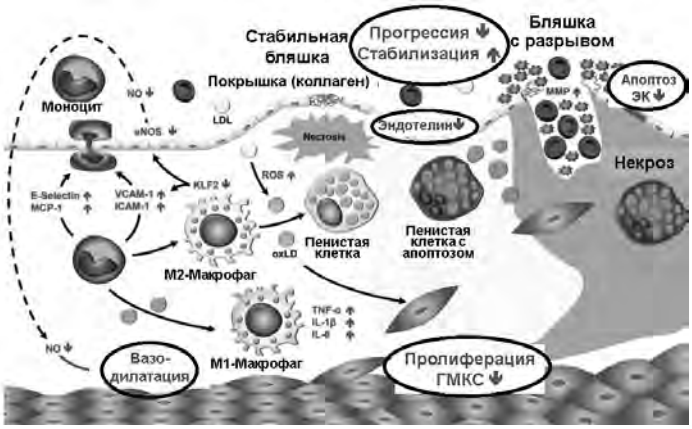



**Рис. 1. Механизмы действия агонистов рецепторов ГПП-1 на прогрессирование атеросклероза (адаптировано из Nauck M et al., 2021) [18].** ↑ – увеличение; ↓ - уменьшение. Сокращения в тексте.

водит к уменьшению смертности [10].

Данные РКИ и их мета-анализов [8,10] послужили основанием для внесения агонистов рецепторов ГПП-1 в качестве приоритетных сахароснижающих средств для пациентов с СД 2 типа в современные рекомендации по лечению больных хронической ИБС и ХСН с низкой ФВ ЛЖ [6,16].

## Механизмы антиатеросклеротического действия агонистов рецепторов ГПП-1

Для рассмотрения антиатерогенных эффектов агонистов рецепторов ГПП-1 кратко напомним об основных механизмах атерогенеза при СД (рис. 1) [13]. Атерогенный холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) транспортируется через интиму артерии, в структурах ее стенки частично окисляется при участии свободных кислородных радикалов, преобразуясь в окисленные частицы ХС ЛНП. Контактируя с окисленными ЛНП и свободными кислородными радикалами, моноциты/макрофаги увеличивают секрецию молекул адгезии, таких как протеин, усиливающий адгезию сосудистых клеток-1 (VCAM-1), протеин, стимулирующий хемотаксис моноцитов-1 (MCP-1), молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) и Е-селектин. Все это усиливает проникновение моноцитов в сосудистую стенку, а окисленные ЛНП стимулируют трансформацию моноцитов в макрофаги. М1-макрофаги (относящиеся к провоспалительной популяции макрофагов) продуцируют провоспалительные цитокины, включая фактор некроза опухоли (ФНОα), интерлейкин (ИЛ)-6 и ИЛ-1β. М2-макрофаги (обладающие противовоспалительными эффектами) захватывают липидные частицы посредством фагоцитоза и подавляют образование Крюппель-подобного фактора 2 (KLF-2). Это приводит к подавлению эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), снижению образования мощного эндогенного вазодилататора NO и уменьшению возможностей вазодилатации. При высоких концентрациях свободных кислородных радикалов и окисленных ЛНП М2-макрофаги трансформируются в богатые липидами пенистые клетки, которые могут подвергаться апоптозу с последующим высвобождением липидного содержимого в ядре липидной бляшки. Стабильные атеросклеротические бляшки характеризуются наличием плотной фиброзной “покрышки”, снижающей риск механического повреждения (разрыва, трещины, изъязвления) бляшки. При прогрессировании атеросклероза в бляшке формируются участки некроза, эндотелиальные клетки подвергаются апоптозу, а активация матриксных металлопротеиназ (ММП) приводит к протеолизу фиброзной “покрышки”. Результатом этих процессов является разрыв бляшки, формирование тромба и кровоизлияния в участки некроза, находящиеся в бляшке [13,15,22].

Рецепторы ГПП-1 имеются на эндотелиальных клетках, моноцитах, макрофагах и гладкомышечных клетках сосудов. Стимуляция этих рецепторов при использовании агонистов рецепторов ГПП-1 может влиять на прогрессирование атеросклеротической бляшки и риск ее разрыва. Ниже представлены данные об эффектах различных агонистов рецепторов ГПП-1, которые могут определять их антиатеросклеротическое действие (рис. 1) [11,13,14]:

- уменьшение продукции свободных кислородных радикалов (эксенатид, лираглутид, семаглутид);
- снижение обусловленной окисленными ЛНП активации моноцитов/макрофагов и уменьшение последующей активации молекул адгезии, включая VCAM-1, MCP-1, ICAM-1, Е-селектин (эксенатид, дулаглутид, лираглутид), что приводит к уменьшению накопления моноцитов в сосудистой стенке (эксенатид);
- увеличение экспрессии eNOS эндотелиальными клетками, усиление образования NO, подавление продукции вазоконстрикторов (эндотелина-1), что суммарно обеспечивает расслабление гладкомышечных клеток сосудов и усиление эндотелий-зависимой вазодилатации (эксенатид, лираглутид);
- преимущественное образование из моноцитов не провоспалительных М1-макрофагов, а противовоспалительных М2-макрофагов (ликсизенатид, лираглутид), подавление формирования KLF-2 (ликсизенатид, лираглутид, дулаглутид);
- замедление процесса образования богатых липидами пенистых клеток (лираглутид) и уменьшение их апоптоза (семаглутид), а также некроза в ядре атеросклеротической бляшки (ликсизенатид);
- ослабление пролиферации гладкомышечных клеток сосудов (эксенатид, лираглутид) и уменьшение их миграции в структуры бляшки (лираглутид);
- стабилизация эндотелиальных клеток и уменьшение их апоптоза (эксенатид);
- уменьшение кровоизлияний в бляшку (семаглутид);
- уменьшение экспрессии ММП, сохранение плотности фиброзной “покрышки” бляшки и уменьшение риска ее разрыва (эксенатид, семаглутид).

Результатом перечисленных выше эффектов является

замедление прогрессирования атеросклеротических бляшек и их стабилизация. В свою очередь, снижение уязвимости бляшек приводит к уменьшению риска развития острого коронарного синдрома и улучшению сердечно-сосудистого прогноза. Важное значение имеет тот факт, что отмеченные теоретические построения, находящие подтверждение в экспериментальных и клинических условиях, также реализуются в существенном уменьшении риска сердечно-сосудистых осложнений в крупных РКИ [11,13,14,20,21].

### Агонисты рецепторов ГПП-1 при диабетической нефропатии

ДНП – одно из классических микрососудистых осложнений СД. Частота ее у пациентов с СД 2 типа достигает 40%. В экономически развитых странах ДНП является ведущей причиной развития хронической почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии [1,7,12,15]. Лечение ДНП представляет сложную задачу, а любое совершенствование лечебной тактики, способное замедлить прогрессирование поражения почек у таких больных, рассматривается как важное достижение. Недавно обнадеживающие результаты в этом отношении были продемонстрированы для агонистов рецепторов ГПП-1 [7,10,12,15]. В качестве примера нефропротективного потенциала одного из представителей класса агонистов рецепторов ГПП-1 приведем более подробно данные исследования AWARD-7. В это 52-недельное РКИ были включены 576 больных с СД 2 типа и ДНП, у которых расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) находилась в пределах 15-60 мл/мин/1,73 м$^2$. Все больные получали инъекционную сахароснижающую терапию. Пациенты были рандомизированы на три группы и получали в качестве базального сахароснижающего препарата дулаглутид (в дозах 0,75 или 1,5 мг/неделю) или инсулин гларгин. Во всех группах в качестве постпрандиального препарата применяли инсулин лизпро. Целевые уровни гликемии натощак составляли 5,6-8,3 ммоль/л. Результаты исследования были следующими:

- сахароснижающий эффект дулаглутида и инсулина гларгин оказался сравнимым, доля пациентов, достигших целевых значений гликемии, а также уровней $HbA_{1C}$ <7% и <8%, была сходной;
- в группе инсулина гларгин масса тела увеличилась в среднем на 1 кг, в группах дулаглутида – снизилась в среднем на 2-3 кг (p<0,001);
- частота эпизодов гипогликемии (<3,9 ммоль/л) в группах дулаглутида 0,75 и 1 мг/нед (50,0% и 59,8%, соответственно) была ниже, чем в группе инсулина гларгин (75,0%), сходные результаты были получены при анализе частоты клинически явной гипогликемии (40,5%, 48,1% и 63,4% в трех группах, соответственно), ночной гипогликемии (20,5%, 23,8% и 47,9%), тяжелой гипогликемии, развивавшейся обычно при уровне глюкозы в крови <2,8 ммоль/л и сопровождавшейся нарушением ментальных функций и необходимостью в посторонней помощи (0%, 2,6% и 6,7%) (все p<0,02);
- в группах дулаглутида 0,75 и 1 мг/нед отмечено уменьшение соотношения альбумин/креатинин мочи на 26,7 и 27,7 мг/г, соответственно, которое было сопоставимым с таковым в группе сравнения;
- в группах дулаглутида СКФ снизилась на 0,4 и 0,1 мл/мин/1,73 м$^2$, соответственно, а в группе инсулина гларгин – на 1,9 мл/мин/1,73 м$^2$ (p<0,001).

### Агонисты рецепторов ГПП-1 при заболеваниях кишечника, сопутствующих СД 2 типа

Этот аспект применения агонистов рецепторов ГПП-1 изучен существенно меньше, чем рассмотренные выше, но также выглядит перспективным. Данные масштабных РКИ пока отсутствуют, однако имеющиеся результаты экспериментальных работ на животных, а также результаты небольших исследований у человека вполне обнадеживающие [17]. Известно, что ГПП-1 секретируется энтероэндокринными клетками кишечника; рецепторы к нему локализуются в интраэпителиальных лимфоцитах, а также в ряде других клеток стенки тонкого и толстого кишечника. Стимулирование этих рецепторов под действием агонистов рецепторов ГПП-1 сопровождается локальными и системными противовоспалительными эффектами, благоприятным воздействием на функцию слизистой оболочки кишечника с улучшением ее барьерных свойств, противодействием ишемическому повреждению, позитивным влиянием на кишечный микробиом, улучшением абсорбции питательных веществ [19,20].

Перечисленные кишечные эффекты послужили основанием для применения агонистов рецепторов ГПП-1 при воспалительных заболеваниях кишечника (болезни Крона и язвенном колите), синдроме короткого кишечника и функциональных кишечных расстройствах, таких как синдром раздраженного кишечника (СРК). Авторы настоящего сообщения располагают небольшим собственным опытом применения представителей агонистов рецепторов ГПП-1 лираглутида и эксенатида у 18 больных с СРК на фоне СД 2 типа. Использование этих препаратов в составе комплексного лечения СРК наряду с устойчивым сахароснижающим эффектом и умеренным уменьшением массы тела и АД сопровождалось отчетливым снижением выраженности абдоминального болевого синдрома и улучшением моторики кишечника – по шкале GSRS у 13 (72,2%) больных. В настоящее время запланирован или уже проводится ряд РКИ агонистов рецепторов ГПП-1 у пациентов с СД 2 типа и сопутствующими воспалительными и функциональными заболеваниями кишечника.

### Основные принципы назначения агонистов рецепторов ГПП-1 пациентам с СД 2 типа

- Агонисты рецепторов ГПП-1 обладают доказанными в РКИ кардио-, вазо- и нефропротективными эффектами и включены в отечественные и международные рекомендации по лечению больных с СД 2 типа, сопровождающимся хронической ИБС, ХСН с

низкой ФВ ЛЖ и ДНП.

- Благоприятные эффекты агонистов рецепторов ГПП-1 на сердечно-сосудистый и почечный прогноз делают их приоритетными перед другими сахароснижающими препаратами (такими как ингибиторы ДПП-4, препараты сульфонилмочевины, акарбоза, инсулин, тиазолидиндионы) у пациентов с СД 2 типа, сопровождающимся хронической ИБС, ХСН с низкой ФВ ЛЖ и ДНП. Возможно, препараты этого класса благоприятно влияют на клинические проявления сопутствующих СД 2 типа воспалительных и функциональных поражений кишечника.
- Обычно агонисты рецепторов ГПП-1 назначают пациентам СД 2 типа в дополнение к метформину, а при ХСН с низкой ФВ ЛЖ и ДНП – к метформину и ингибиторам НГЛТ-2, если на фоне их приема не удается достичь целевых значений гликемии. Агонисты рецепторов ГПП-1 также рекомендуются при непереносимости этих препаратов (например, при СКФ 15-30 мл/мин/1,73 м$^2$).
- При выборе агониста рецепторов ГПП-1 следует отдавать предпочтение препаратам с доказанным в РКИ органопротективным потенциалом, таким как лираглутид, инъекционный семаглутид и дулаглутид.
- Для уменьшения желудочно-кишечных побочных эффектов агонистов рецепторов ГПП-1 лечение следует начинать с низких доз, которые затем повышают путем медленного титрования.
- Не следует использовать агонисты рецепторов ГПП-1 в комбинации с ингибиторами ДПП-4, так как последние уменьшают их выведение. Наличие у агонистов рецепторов ГПП-1 доказанного кардиопротективного потенциала может быть основанием для замены ингибиторов ДПП-4 у пациентов, получающие эти препараты, на агонисты рецепторов ГПП-1.
- Монотерапия агонистами рецепторов ГПП-1 сопровождается низким риском гипогликемии, однако он может увеличиться при их совместном использовании с другими сахароснижающими средствами, особенно препаратами сульфонилмочевины и инсулином. При назначении агонистов рецепторов ГПП-1 пациентам, получающим препараты сульфонилмочевины и/или инсулин, может потребоваться снижение их дозы или отмена.

**Конфликт интересов:** нет.


1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Сахарный диабет. 2020;23(2S):4-102 [Dedov I, Shestakova M, Mayorov A, et al. Diabetes mellitus type 2 in adults. Diabetes mellitus 2020; 23(2S):4-102. (In Russ.)].
2. Багрий А.Э., Супрун Е.В., Михайличенко Е.С. и др. Хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет 2 типа: состояние проблемы. Российский кардиологический журнал 2020;25(4):79□85 [Bagriy A, Suprun Y, Mykhailichenko Iet al. Chronic heart failure and type 2 diabetes: state of the problem. Russian Journal of Cardiology 2020;25(4):3858. (In Russ.)].
3. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375(4):311-22.
4. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J 2020;41(2):255-323.
5. Drucker DJ. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. Cell Metab 2018;27(4):740-56.
6. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Diabetes Care 2020;43(4):111–34.
7. de Boer IH, Caramori ML, Chan JCN, et al. Executive summary of the 2020 KDIGO Diabetes Management in CKD Guideline: evidence-based advances in monitoring and treatment. Kidney Int 2020;98(4):839-48.
8. Ghosh-Swaby OR, Goodman SG, Leiter LA, et al. Glucose-lowering drugs or strategies, atherosclerotic cardiovascular events, and heart failure in people with or at risk of type 2 diabetes: an updated systematic review and meta-analysis of randomised cardiovascular outcome trials. Lancet Diabetes Endocrinol 2020;8(5): 418-35.
9. Kalyani RR. Glucose-lowering drugs to reduce cardiovascular risk in type 2 diabetes. N Engl J Med 2021;384(13):1248–60.
10. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet Diabetes Endocrinol 2019;7(10):776-85.
11. Müller TD, Finan B, Bloom SR, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). Mol Metab 2019;30:72-130.
12. Багрий А.Э., Хоменко М.В., Шверова О.И. и др. Подходы к лечению диабетической нефропатии (обзор литературы). Нефрология 2021;25(1):18-30 [Bagriy A, Khomenko M, Shverova O, et al. Therapy approaches in diabetic nephropathy (review of literature). Nephrology (Saint-Petersburg) 2021;25(1):18-30 (In Russ.)].
13. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, et al. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. Mol Metab 2021;46:101102.
14. Zatorski H, Sałaga M, Fichna J. Role of glucagon-like peptides in inflammatory bowel diseases - current knowledge and future perspectives. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2019;392(11):1321-30.
15. Лекции по внутренним болезням в период пандемии COVID-19. Учебное пособие. Под ред. Игнатенко Г.А., Багрий А.Э., Оприщенко А.А. Донецк; 2021 [Lectures on internal diseases during the COVID-19 pandemic. Ed. Ignatenko G.A., Bagriy A.E., Oprishchenko A.A. Donetsk; 2021 (In Russ.)].
16. Arnold SV, Bhatt DL, Barsness GW, et al. Clinical management of stable coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation 2020;141(19):e779-806.
17. Hunt JE, Holst JJ, Jeppesen PB, et al. GLP-1 and intestinal diseases. Biomedicines 2021;9(4):383.
18. Ferrannini G, De Bacquer D, De Backer G, et al. Screening for glucose perturbations and risk factor management in dysglycemic patients with coronary artery disease – a persistent challenge in need of substantial improvement: A Report From ESC EORP EUROASPIRE V. Diabetes Care 2020;43(4):726-33.
19. Ferrannini G, Norhammar A, Gyberg V, et al. Is Coronary artery disease inevitable in type 2 diabetes? From a glucocentric to a holistic view on patient management. Diabetes Care 2020;43(9):2001-9.
20. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375(19):1834-44.
21. Green JB, Hernandez AF, D'Agostino RB, et al. Harmony Outcomes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the effect of albiglutide on major cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus-Rationale, design, and baseline characteristics. Am Heart J 2018;203:30-8.
22. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J 2020;41(3):407-77.


## Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus

**O. Suprun[1], A. Bagriy[2], E. Mykhailichenko[2], M. Krivushcheva[2]**

[1]Donetsk Railroad Station Clinical Hospital,

[2]M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk

An article reviews the use of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for treatment of patients with type 2 diabetes mellitus associated with high cardiovascular risk, chronic heart failure with low left ventricular ejection fraction and diabetic nephropathy. The authors discuss the mechanisms of action of GLP-1 receptor agonists, their main advantages (significant hypoglycemic effect, organoprotection and improved cardiovascular and renal outcomes) and dose-dependent side effects.

**Key words.** *Glucagon-like peptide-1 receptor agonists, coronary artery disease, chronic heart failure, diabetic nephropathy, intestinal diseases.*

**Conflict of interest:** none declared.

**Correspondence to:** E. Mykhailichenko. 16 Illicha Ave, 83003, Donetsk. klassiki@inbox.ru.

**To cite:** Suprun O, Bagriy A, Mykhailichenko E, Krivushcheva M. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(2):63-68 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2022-2-63-68.

# Возможности использования иммуносупрессоров и их аэрозольной доставки в легкие при лечении тяжелой бронхиальной астмы

В.И. Кобылянский

ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России

**Для корресопнденции:**
В.И. Кобылянский.
115682, Москва,
Ореховый б-р, 28.
kobylyansky@mail.ru.

Ключевым звеном в лечении бронхиальной астмы (БА) остаются глюкокортикостероиды, основным недостатком которых являются системные побочные эффекты. Риск их развития значительно повышается при тяжелой БА, когда часто возникает потребность в высоких дозах глюкокортикостероидов, длительном и системном их применении. На протяжении последних 50 лет у пациентов с неконтролируемой БА предпринимались попытки использования различных препаратов, уменьшающих потребность в глюкокортикостероидах, т.е. оказывающих стероидосберегающее действие. Эффективность некоторых из них, в частности цитостатиков и ингибитиров кальциневрина, в том в виде аэрозолей, не была подтверждена в клинических исследованиях, поэтому сегодня они не используются в клинической практике. Более перспективными для лечения пациентов с тяжелой БА являются моноклональные антитела, которые блокируют действие IgE или основных цитокинов, участвующих в патогенезе заболевания.

**Ключевые слова.** *Тяжелая бронхиальная астма, фенотипы, эндотипы, иммуносупрессоры, стероидосберегающий эффект, аэрозоль.*

**Для цитирования:**
Кобылянский В.И. Возможности использования иммуносупрессоров и их аэрозольной доставки в легкие при лечении тяжелой бронхиальной астмы. Клин фармако тер 2022; 31(2):69-75 [Kobylaynsky V. Immunosuppressive agents and their aerosol delivery in severe bronchial asthma. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(2):69-75 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2022-2-69-75.

Важную роль в лечении бронхиальной астмы (БА) играют ингаляционные глюкокортикостероиды, эффективность и относительная безопасность которых при легком и среднетяжелом течении заболевания убедительно доказаны [1]. Однако при тяжелой БА, которая наблюдается у 5-20% пациентов, эффект глюкокортикостероидов часто оказывается недостаточным, что требует их длительного применения в более высоких суточных дозах, а также назначения внутрь [2]. Это увеличивает частоту и тяжесть системных побочных эффектов и вызывает ухудшение качества жизни пациентов и рост затрат на лечение [3-5]. Соответственно, перед медициной стоит проблема, как повысить эффективность противоастматической терапии и одновременно свести к минимуму применение глюкокортикостероидов и их побочные эффекты.

Считается, что воспаление, лежащее в основе дисфункции дыхательных путей при БА, возникает в результате нарушения иммунного ответа на антигены окружающей среды у генетически предрасположенного человека [6,7]. Иммунный ответ формируется CD4+ Т-хелперными клетками (Th2), дифференцировка и многие эффекторные функции которых опосредуются различными цитокинами, играющими ключевую роль в развитии БА. В настоящее время существуют стероидосберегающие препараты, которые оказывают положительное влияние на функцию иммунной системы и Th2 воспаление и благодаря этому позволяют снизить эффективную дозу глюкокортикостероидов или даже полностью отказаться от их применения [8]. Некоторые из них используются off-label, т.е. без официально зарегистрированных показаний, как правило, в дополнение к стандартным средствам, в то время как другие предназначены для таргетной терапии и могут применяться как в составе комбинированного лечения, так и по отдельности.

Целью настоящего обзора был анализ эффективности стероидосберегающих препаратов и возможности их аэрозольной доставки в легкие при лечении БА. Поиск оригинальных исследований и обзоров проводился в базах данных PubMed, Cochrane и Index Medicus по ключевым словам тяжелая бронхиальная астма, фенотипы, эндотипы, иммуносупрессоры, строидосберегающий эффект, аэрозоль. Большинство работ были опубликованы в 2015-2022 гг.

**ТАБЛИЦА 1. Иммуносупрессивные препараты при тяжелой БА**

| | Цитостатики с антипролиферативным действием | Цитостатики с антиметаболическим действием | Ингибиторы кальциневрина | Моноклональные антитела |
|---|---|---|---|---|
| Учет фенотипа, эндотипа | - | - | - | + |
| Кортикостероидосберегающий эффект | ± | ± | ± | ++ |
| Возможность отмены ГКС | - | - | - | + |
| Цитотоксическое действие | + | + | + | - |
| Другие побочные эффекты | ++ | ++ | ++ | + |
| Период исследования, годы | 1950-2000 | 1950-2000 | 1950-2000 | 2000-наст. время |
| Официальные показания и рекомендации | - | - | - | + |
| Перспективы | - | - | - | + |

## Иммуносупрессивные препараты в лечении тяжелой БА

БА – это неоднородное заболевание, при лечении которого необходимо учитывать его фенотипы и эндотипы, чтобы обеспечить стратифицированный и персонализированный подход к противоастматической терапии и, следовательно, ее максимальную эффективность. Это касается и возможного применения иммуносупрессивных препаратов, оказывающих действие на Th2 воспаление [9]. В зависимости от характера воспаления дыхательных путей выделяют эозинофильный и нейтрофильный фенотипы БА [10]. Первый характеризуется хорошим ответом на глюкокортикостероиды, в то время как второй обычно ассоциируется с тяжелым течением заболевания и относительной резистентностью к препаратам этой группы. Данные о взаимосвязи между клеточным воспалением и течением БА подтверждают концепцию о том, что пациенты с БА, несмотря на сходство клинических проявлений, могут быть распределены на определенные группы, имеющие некоторые специфические особенности. Эозинофильный и нейтрофильный варианты БА не являются взаимоисключающими подтипами [11,12]. Нейтрофилы накапливаются в дыхательных путях у пациентов с более тяжелой бронхиальной обструкцией, но одновременно в клеточных инфильтратах может содержаться большое количество и эозинофилов. Кроме того, количество нейтрофилов в бронхиальном секрете значительно увеличивается во время тяжелых обострений БА [13]. Эозинофильное воспаление также бывает устойчивым к глюкокортикостероидам, а комбинированное эозинофильное/нейтрофильное воспаление может рассматриваться как основа тяжелой БА [14].

В настоящее время выделяют также два эндотипа БА – Т2-эндотип, обусловленный воспалением Т2-типа, и не-Т2-эндотип, который не связан с воспалением Т2-типа (Т2-high and Т2-low, соответственно) [15-17]. Т2-эндотип характеризуется повышенной секрецией интерлейкина (ИЛ)-4, ИЛ-5 и ИЛ-13, которые выделяются Th2-клетками и врожденными лимфоидными клетками 2-го типа, а также увеличением содержания общего IgE, количества эозинофилов в крови и мокроте, фракции NO в выдыхаемом воздухе. При не-Т2-эндотипе БА наблюдаются нормальные количество эозинофилов и тучных клеток в подслизистом слое дыхательных путей и толщина субэпителиальной базальной мембраны, нейтрофильное или пауцигранулоцитарное воспаление и неконтролируемое течение БА [15,17,18]. При этом может отсутствовать ответ даже на адекватную стандартную схему лечения, включающую глюкокортикостероиды [16,19]. Установить наличие не-Т2-эндотипа БА в клинической практике позволяет отсутствие указанных выше биомаркеров (например, недостаток NO в выдыхаемом воздухе), а также увеличение содержания продуктов нейтрофилов, таких как нейтрофильная эластаза, $\alpha_1$-антитрипсин, ИЛ-8 и ИЛ-17 [18,20]. Определение фенотипа БА и доминирующего типа воспаления и его биологических маркеров необходимо для планирования эффективной стратегии противоастматической терапии [21,22].

Необходимо иметь в виду, что неконтролируемое течение БА может быть связано с действием многих других факторов, в том числе сопутствующих заболеваний (воспалительные заболевания верхних и нижних дыхательных путей, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ожирение, апноэ во время сна и др.), курения, нарушения режима аэрозольной терапии, взаимоотношений между пациентом и врачом, психологических отклонений и др. [22].

Ключевым звеном в лечении БА остаются глюкокортикостероиды, которые оказывают иммунорегуляторное, противовоспалительное и противоаллергическое действие. Однако гюкокортикостероиды вызывают различные системные нежелательные эффекты, которые максимально выражены при тяжелой БА, когда их суточные дозы и продолжительность приема значительно увеличиваются и требуется системное применение препаратов этой группы. В связи с этим представляют интерес другие иммуносупрессивные препараты (табл. 1), которые можно было бы использовать при тяжелом течении заболевания с целью ограничения применения глюкокортикостероидов и повышения эффективности лечения. С их помощью можно влиять на различные звенья воспалительного процесса, чтобы обеспечивать контроль над ним при терапии тяжелой БА. Иммуносупрессивной активностью обладают цитостатики, которые оказывают алкилирующее действие (циклофосфамид, мелфалан) или являются антиметаболитами фолиевой кислоты (метотрексат), и ингибиторы кальциневрина, действующие на иммунофилины (например, циклоспорин). К иммуносупрессивным средствам можно также отнести генно-инженерные биологические препараты, которые представляют собой

моноклональные антитела, целенаправленно нейтрализующие те или иные цитокины и другие биологически активные вещества и тем самым блокирующие Т2-воспаление, играющее центральную роль в патогенезе персистирующей БА [23]. Предполагается, что применение подобных препаратов позволит не только повысить эффективность противоастматической терапии, но и улучшить ее безопасность [24].

### Иммуносупрессивные препараты и их аэрозольная доставка в легкие при лечении БА

Попытки применения цитостатиков и ингбиторов кальциневрина, которые традиционно использовали для лечения злокачественных заболеваний и в трансплантологии, для лечения тяжелой БА предпринимались с 70-х годов прошлого столетия [25,26]. Результаты этих исследований оказались весьма противоречивыми. Данные некоторых небольших исследований, проводившихся в 80-90-х годах прошлого века, выглядели обнадеживающими [27-29], однако другие исследования не подтверждали пользу применения подобных препаратов [30,31]. По мнению исследователей, потенциал иммуносупрессивных препаратов был явно недостаточным и не позволял компенсировать побочные эффекты, которые наблюдались примерно у двух третей пациентов, хотя и были менее выраженными, чем при химиотерапии злокачественных опухолей [32-34]. При этом подобные исследования согласно рекомендациям по работе с цитотоксическими средствами в силу их летучести и возможности воздействия на слизистую оболочку дыхательных путей и кожу, например, мелфалана, сопряжены с необходимостью соблюдать определенные условия. Особенно это касается применения данных препаратов в виде аэрозолей, требующего специального оборудования (вытяжные шкафы, отдельное помещение и т.п.) [35]. Необходимо учитывать, что алкирующие цитостатики, такие как циклофосфан или мелфалан, обладают канцерогенной активностью, а отдаленные эффекты их применения в низких дозах изучены далеко недостаточно [36,37].

С целью снижения эффективной дозы иммуносупрессивных препаратов и побочных эффектов были разработаны технологии их аэрозольной доставки в легкие для повышения локальных концентраций лекарственных средств в патологическом очаге и снижения эффективных доз. Например, путем создания комплекса с циклодекстрином циклоспорин и мелфалан были переведены из гидрофобного состояния, характеризующегося низкой биодоступностью, в гидрофильное состояние, обеспечивающее проникновение действующего вещества через клеточные мембраны [27,38]. С той же целью применяли и другие солюбилизаторы, такие как пропиленгликоль или этанол [39]. Однако солюбилизаторы могут оказывать раздражающее действие на слизистую оболочку дыхательных путей и вызывать ее гипергидратацию [40], а также могут подавлять активность ресничек [38,40]. Эти два фактора, ухудшающие, соответственно, слизистое и цилиарное звенья мукоцилиарной системы, имеют важное значение, так как нарушения мукоцилиарного клиренса вносят вклад в развитие бронхолегочной патологии [38,41]. Поэтому были предложены и другие составы аэрозолей на водной основе, в том числе предусматривающие применение липосом [42]. Оптимизация доставки лекарственных веществ может осуществляться также с помощью наноносителей. Использование подобных аэрозолей способствует улучшению степени проникновения и равномерному распределению лекарственного вещества в дыхательных путях, пролонгированному высвобождению и действию препарата, а также снижению частоты дозирования и повышению приверженности к лечению [43]. При этом отсутствует чрезмерная гидратация слизистой оболочки эпителиальной выстилки дыхательных путей, которая оказывает негативное влияние на мукоцилиарный клиренс. Эффективность аэрозолей может быть повышена путем предварительного восстановления бронхиальной проходимости и/или выбора режима ингаляции на основании параметров дыхания пациента и работы ингалятора [44,45].

Однако, несмотря на усовершенствования аэрозольной терапии, до сих пор нет исследований, убедительно подтверждающих эффективность ингаляционного применения иммуносупрессивных препаратов и/или их значимое стероидосберегающее действие у пациентов с БА. Более того, некоторые исследователи отмечают негативное их влияние на мукоцилиарный клиренс в результате уменьшения продукции как кислой, так и нейтральной слизи бокаловидными клетками, что может ухудшить течение БА [46,47].

С начала 2000-х годов исследования иммуносупрессивных препаратов в виде аэрозолей у пациентов с БА были прекращены в силу их бесперспективности. Исключение составили единичные исследования, которые имели существенные ограничения, в том числе отсутствие адекватной группы сравнения, учета ключевых факторов, влияющих на эффективность аэрозоля, отраженных выше, обоснования использованных доз и их значительный разброс, использование слишком низких доз и др. [48-50].

Таким образом, анализ результатов исследований иммуносупрессивных препаратов, в том числе в виде аэрозолей, у пациентов с тяжелой БА свидетельствует об их низкой эффективности на фоне риска побочных эффектов (табл. 1) [51]. В связи с этим на протяжении последних двух десятилетий исследования подобных препаратов при БА не проводились, а возврат в единичных отечественных работах за этот период к исследованию подобных препаратов не оправдан.

### Генно-инженерные биологические препараты в лечении БА

Расширение знаний о патогенезе тяжелой БА с учетом ее фенотипов и эндотипов послужило основой для разработки инновационных методов лечения, основанных на использовании генно-инженерных биологических препаратов (моноклональных антител). Их применение

представляет собой новый этап в лечении пациентов с БА. Моноклональные антитела оказывают действие на специфические механизмы развития заболевания путем блокады действия провоспалительных интерлейкинов и уменьшения Т2-воспаления. Лечение генно-инженерными биологическими препаратами позволяет не только улучшить течение БА и предупредить ее обострения, но и существенно снизить эффективные дозы глюкокортикостероидов или даже отменить их [52]. Результаты ряда фармакоэкономических исследований показали и экономическую целесообразность таргетной противоастматической терапии [53,54].

Для лечения тяжелой БА одобрены 5 препаратов на основе моноклональных антител, в том числе омализумаб, меполизумаб, реслизумаб, бенрализумаб и дупиломаб. Омализумаб – это рекомбинантное моноклональное антитело, взаимодействующее с IgE, который занимает центральное место в патогенезе аллергического воспаления при БА [55,56]. Омализумаб применяют у пациентов с БА, сопровождающейся высоким уровнем IgE. Связываясь с IgE, омализумаб снижает его содержание на 88-99% [57]. Более того, препарат снижает экспрессию рецептора IgE на воспалительных клетках, тучных клетках и базофилах, тем самым нивелируя аллергический ответ, что способствует предотвращению обострений БА. Высокая эффективность и хорошая переносимость омализумаба подтверждены в многочисленных клинических исследованиях, в том числе предполагавших изучение различных биомаркеров, включая определение общего и антигенспецифического IgE, количества эозинофилов в крови и NO в выдыхаемом воздухе.

Меполизумаб, реслизумаб и бенрализумаб применяют у пациентов с тяжелой БА, сопровождающейся эозинофилией крови. Они блокируют действие ИЛ-5, который регулирует дифференцировку, рост, активацию, выживание и рекрутирование эозинофилов в дыхательные пути и, следовательно, играет ключевую роль в патогенезе эозинофильной БА [58,59]. Эти препараты снижают число обострений БА и улучшают параметры функции легких, а также оказывают стероидосберегающее действие независимо от количества эозинофилов в периферической крови [60-62]. Меполизумаб и реслизумаб непосредственно взаимодействуют с ИЛ-5, а бенрализумаб – с рецептором цитокина.

Дупиломаб представляет собой моноклональное антитело, которое связывается с рецептором ИЛ-4 и блокирует пути передачи сигналов ИЛ-4 и ИЛ-13 [63,64]. Эффективность и безопасность длительной терапии дупиломабом были подтверждены в исследовании TRAVERSE, проводившемся в 362 клинических центрах 27 стран [65]. В международном многоцентровом исследовании Liberty Asthma VOYAGE лечение дупиломабом вызывало снижение частоты тяжелых обострений БА и улучшало функцию легких и контроль над БА у детей в возрасте 6-11 лет с неконтролируемой БА средней и тяжелой степени [66]. Кроме того, дупиломаб оказался эффективным в лечении полипоза носа и атопического дерматита, которые могут сопуствовать БА [67,68].

Следует отметить, что все перечисленные препараты предназначены для лечения эозинофильной БА (Т2-эндотипа), в то время как подходы к диагностике и лечению не-Т2-эндотипа заболевания лишь разрабатываются. В качестве возможных мишеней рассматриваются ИЛ-8, ИЛ-17, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-23 и другие цитокины [69,70].

В последние годы изменились представление о роли эпителия дыхательных путей в патогенезе БА. Если первоначально ему придавали в основном барьерную функцию, определяющуюся мукоцилиарным клиренсом, то в настоящее время показано, что эпителий дыхательных путей принимает активное участие в иммунном ответе, инициируя ранние реакции на внешние триггеры и управляя воспалительным каскадом. В частности, установлено, что эпителий выделяет три цитокина, известные как “алармины”, в том числе тимусный стромальный лимфопоэтин (ТСЛП), ИЛ-33 и ИЛ-25 [71,72]. Эти цитокины вызывают воспалительные реакции через многочисленные нисходящие пути, включая Т2 (ИЛ-4, ИЛ-13 и ИЛ-5), а также Т1 и Т17 (ИЛ-17), которые участвуют в патогенезе БА [73]. Роль ТСЛП и ИЛ-33 в развитии воспаления 2 типа БА подтверждается достоверным повышением содержания этих медиаторов в бронхиальных смывах и биоптатах слизистой оболочки бронхов [74-76]. Эти изменения коррелировали с тяжестью заболевания у пациентов с аллергическим (эозинофильным) фенотипом БА [77,78]. В настоящее время разрабатываются генно-инженерные биологические препараты, блокирующие действие цитокинов эпителия дыхательных путей (антиалармины) [79,80]. Первым таким препаратом стал тезепелумаб – моноклональное антитело, блокирующее действие ТСЛП, которому Американская администрации по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами (FDA) присвоила статус “прорывного” (*breakthrough*) препарата для лечения пациентов с неэозинофильным фенотипом БА [81,82]. Тезепелумаб предотвращает взаимодействие ТСЛП с его гетеродимерным рецептором [83]. В рандомизированном клиническом исследовании PATHWAY лечение тезепелумабом привело к значительному снижению частоты ежегодных обострений БА вне зависимости от ее фенотипа и позволяло уменьшить суточную дозу глюкокортикостероидов.

Моноклональные антитела, взаимодействующие с ИЛ-33 или его рецептором, находятся в стадии клинической разработки. Эффективность этокимаба, относящегося к этому классу, не была подтверждена у пациентов с атопическим дерматитом и полипозом носа [84].

Представляют интерес лебрикизумаб и тралокинумаб – моноклональные антитела, которые блокируют действие ИЛ-13, играющего важную роль в патогенезе БА. В плацебо-контролируемых исследованиях у взрослых

пациентов с БА легкой и средней степени тяжести лечение лебрикизумабом не позволило добиться снижения частоты обострений заболевания и не оказывало существенного влияния на показатели функции легких и содержание биомаркеров [85,86]. Однако результаты ингаляционного введения моноклональных антител к ИЛ-13 (например, фрагмента VR942 в форме сухой порошка) у пациентов с БА оказались обнадеживающими [87,88]. В исследовании II фазы изучается моноклональное антитело против ТСЛП (CSJ117) в виде сухого порошка. Предварительные результаты свидетельствуют о том, что препарат вызывает значительную положительную динамику показателей функции легких и биомаркеров [89].

Несомненно, таргетная терапия является эффективным и весьма перспективным направлением лечения тяжелой БА, хотя ее существенным недостатком является высокая стоимость.

В настоящее время разрабатываются конъюгированные вакцины (киноиды) против ИЛ-4 и ИЛ-13, являющихся ключевыми медиаторами воспаления примерно у половины пациентов с БА [90]. Вакцины состоят из полисахаридного антигена, конъюгированного с молекулой-носителем [90]. В экспериментальных исследованиях на мышах было показано, что антитела, образующиеся при вакцинации киноидами, обладают высокой нейтрализующей активностью в отношении указанных цитокинов и теоретически могут служить альтернативой терапевтическому введению моноклональных антител. Вакцинация вызывала также значительное снижение содержания IgE и количества тучных клеток, а ее эффект после первичной иммунизации сохранялся в течение 1 года более чем у 60% мышей. По мнению авторов исследования, двойная вакцинация против ИЛ-4 и ИЛ-13 будет более эффективной, чем вакцинация против одного из двух цитокинов, и может рассматриваться как многообещающая стратегия лечения аллергической БА, однако это предположение должно быть подтверждено в дополнительных исследованиях. Подобные исследования планируются французскими биохтенологическими компаниями [91].

## Заключение

Важное значение для улучшения результатов лечения тяжелой БА имеет использованиие различных препаратов, оказывающих стероидосберегающее действие. С этой целью пытались применять цитостатики и ингибиторы кальциневрина, которые в небольших исследованиях давали некоторый положительный эффект у пациентов с тяжелой БА, в частности позволяли снизить дозы глюкокортикостероидов. Однако побочные эффекты этих препаратов ограничивали возможность их применения. Ингаляционное введение иммуносупрессивных препаратов позволило уменьшить эффективные дозы и улучшить безопасность лечения, однако их эффективность оставалась сомнительной. Кроме того, недостаточно изучена возможная канцерогенность длительной терапии подобными препаратами в низких дозах. В связи с этим применение иммунодепрессантов для лечения БА нецелесообразно. Более перспективными для лечения пациентов с тяжелой БА являются моноклональные антитела, которые блокируют действие IgE или основных цитокинов, участвующих в патогенезе заболевания, и уже применяются в клинической практике.

**Конфликт интересов:** нет.


1. Heck S, Nguyen J, Le D, et al. Pharmacological therapy of bronchial asthma: the role of biologicals. Int Arch Allergy Immunol 2015;168:241–52.
2. Chung LP, Upham JW, Bardin PG, Hew M. Rational oral corticosteroid use in adult severe asthma: A narrative review. Respirology 2020;25(2):161–72.
3. Bourdin A, Adcock I., Berger P. How can we minimise the use of regular oral corticosteroids in asthma. Eur Respir 2020;29:190085.
4. Volmer T, Effenberger T, Trautner C, Buhi R. Consequences of long-term OCS therapy and its side effects in severe asthma in adults: a focused review of the impact data in the literature. Eur Respir J 2018;52:1800703.
5. Canonica GW, Colombo GL, Bruno GM, et al. Shadow cost of oral corticosteroids-related adverse events: a pharmacoeconomic evaluation applied to real-life data from the Severe Asthma Network in Italy (SANI) registry. World Allergy Organ J 2019;12(1):100007.
6. Wills-Karp M. Immunologic basis of antigen-induced airway hyperresponsiveness. Annu Rev Immunol 1999;17:255-81.
7. Heijink IH, Kuchibhotla VNS, Roffel MP, et al. Epithelial cell dysfunction, a major driver of asthma development. Allergy 2020;75:1902–17.
8. Canonica GW, Blasi F, Paggiaro P, Senna G. Oral corticosteroid sparing with biologics in severe asthma: A remark of the Severe Asthma Network in Italy (SANI). World Allergy Organ J 2020. https://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100464.
9. Pallet N, Fernandez-Ramos AA, Loriot M-A. Impact of immunosuppressive drugs on the metabolism of T cells. Int Rev Cell Mol Biol 2018;341:169-200.
10. Pelaia G, Vatrella A, Busceti M, et al. Cellular mechanisms underlying eosinophilic and neutrophilic airway inflammation in asthma. Mediators Inflamm 2015;879783.
11. Colas L, Hassoun D, Magnan A. Needs for systems approaches to better treat individuals with severe asthma: predicting phenotypes and responses to treatments. Front Med 2020;31 March.
12. Esteban-Gorgojo I, Antolín-Amérigo D, Dominguez-Ortega J, Quirce S. Non-eosinophilic asthma: current perspectives. J Asthma Allergy 2018;11:267-81.
13. Syabbalo N. Clinical features and management of neutrophilic asthma. J Pulm Med Respir Res 2020;6:036.
14. Wu W, Bleecker E, Moore W, et al. Unsupervised phenotyping of Severe Asthma Research Program participants using expanded lung data. J Allergy Clin Immunol 2014;133(5):1280–8.
15. Thomson N. Novel approaches to the management of noneosinophilic asthma. Ther Adv Respir Dis 2016;10(3):211-34.
16. Kuruvilla ME, Lee FE-H, Lee GB. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. Clin Rev Allergy Immunol 2019;56:219–33.
17. Van Rijt L, von Richthofen H, van Ree R. Type 2 innate lymphoid cells: at the cross-roads in allergic asthma. Semin Immunopathol 2016;38:483–96.
18. Papaioannou AI, Diamant Z, Bakakos P, et al. Towards precision medicine in severe asthma: treatment algorithms based on treatable traits. Respir Med 2018;142:15–22.
19. Ramadan A, Gaffin J, Israel E, Phipatanakul W. Asthma and corticosteroid responses in childhood and adult asthma. Clin Chest Med 2019;40(1):163-77.
20. Cosmi L, Liotta F, Maggi E, et al. Th17 cells: new players in asthma pathogenesis. Allergy 2011;66:989–98
21. Holguin F, Cardet JC, Chung K, et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. Eur Respir J 2020; 55:1900588.
22. Papaioannou AI, Kostikas K, Zervas E, et al. Control of asthma in real life: still a valuable goal? Europ Respir Rev 2015;24:361-69.
23. Wu Y, Song H. A comparative and comprehensive review of antibody applications in the treatment of lung disease. Life 2022;12:130.
24. Diehl R, Ferrara F, MЯller C. Immunosuppression for in vivo research: state-of-the-art protocols and experimental approaches. Cell Mol Immunol 2017;14(2): 146–79.
25. Немчинов Н.Н. Применение тиофосфамида при лечении больных бронхиальной астмой. Врачебное дело 1973;9:9-11 [Nemchinov NN. The use of thiophosfamide in the treatment of patients with bronchial asthma. Vrachebnoe delo 1973;9:9-11 (In Russ)].
26. Asmundsson T, KilburnM KH, Laszlo J, et al. Immunosuppressive therapy of asthma. J All Clin Immunol 1971;47(3):136-47.
27. Alexander AG, Kay AB, Barnes NC. Trial of cyclosporin in corticosteroid-dependent chronic severe asthma. Lancet 1992;339:324-8.
28. Lock SH, Kay AB, Barnes NC. Double-blind, placebo-controlled study of cyclosporin A as a corticosteroid-sparing agent in asthma. Am J Respir Crit Care Med 1996;153(2):509-14.
29. Sihra BS, Kon OM, Durham SR, et al. Effect of cyclosporin A on the allergen-induced late asthmatic reaction. Thorax 1997;52(5):447-52.
30. Erzurum CS, Leff JA, Cochran JA, et al: Lack of benefit of methotrexate in severe, steroid-dependent asthma. A double-blind, placebo-controlled study. Ann Intern Med 1991;114(5):353-60.

31. Coren M, Rosenthal M, Bush A. The use of cyclosporin in corticosteroid dependent asthma. Arch Dis Child 1997; 77:52-3.
32. Nizankowska E, Soja J, Pinis G, et al. Treatment of steroid-dependent bronchial asthma with cyclosporine. Eur Respir J 1995;8(7):1091-9..
33. Davies HR, Olson LG, Gibson PG. Methotrexate as a steroid sparing agent for asthma in adults. Cochrane Database Syst Rev 1998;3:CD000391.
34. Evans DJ, Cullinan P, Geddes DM. Cyclosporin as an oral corticosteroid sparing agent in stable asthma". Cochrane Database Syst Rev 2001; (2): CD002993. https://doi.org/10.1002/14651858.CD002993.
35. Rosiere R, Berghmans T, Vuyst P, et al. The position of inhaled chemotherapy in the care of patients with lung tumors: clinical feasibility and indications according to recent pharmaceutical progresses. Cancers 2019;11(3):329.
36. Тюландин С.А., Самойленко И.В., Измерова Н.И. Руководство для медицинского персонала по безопасности обращения с противоопухолевыми препаратами. М., 2012.
37. ICRP, 1991b. 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60, Ann. ICRP 21 (1–3).
38. Fukava H, Limura A, Hoshiko Кб et al. A cyclosporin A/maltosyl-α-cyclodextrin complex for inhalation therapy of asthma. Europ Respir J 2003;22:213-9.
39. Yuan Y, Che X, Zhao M. Development of cyclosporine A microemulsion for parenteral delivery. J Microencapsul. 2015;32(3):273-80.
40. Cyclosporine formulations for use in the prevention or treatment of pulmonary chronic graft rejection. European patent application 2015; Ep 3069711A1.
41. Bustamante-Marin XM, Ostrowski LE. Cilia and mucociliary clearance. Cold Spring Harb Perspect Biol 2017;9(4):a028241.
42. Trammer B, Amann A, Haltner-Ukomadu E, et al. Comparative permeability and diffusion kinetics of cyclosporine A liposomes and propylene glycol solution from human lung tissue into human blood ex vivo. Eur J Pharm Biopharm 2008;70(3): 758–64.
43. Ahmad J, Akhter S., Rizwanullah M, et al. Nanotechnology-based inhalation treatments for lung cancer: state of the art. Nanotechnol Sci Appl 2015;8:55–66.
44. Соколов Е.И., Стефани Д.В., Филонов В.К., Муромцев А.В. Способ лечения бронхиальной астмы. Патент. №701639.1979.
45. Кобылянский В.И., Артюшкин А.В. Способ аэрозольтерапии. Патент №1524904. 1989.
46. Silva MP, Sonia F, Soto F. Immunosuppression effects on airway mucociliary clearance: comparison between two triple therapies. Ann Thorac Surg 2013;96: 473–7.
47. Pazetti R, Pego-Fernandes PM, Ranzan OT. Cyclosporin A reduces airway mucus secretion and mucociliary clearance in rats. Clinics (Sao Paulo) 2007; 62(3):345-52.
48. Соколов Е.И., Зыков К.А., Пухальский А.Л. и др. Ингаляции ультрамалых доз алкирующих препаратов в лечении бронхиальной астмы. Пульмонология 2002;3:82-8 [Sokolov EI, Zykov KA, Pukhalsky AL, et al. Inhalation of ultra-low doses of alkaline drugs in the treatment of bronchial asthma. Pulmonology 2002;3:82-8 (In Russ)].
49. Соколов Е.И.,Зыков К.А., Шилкин Г.М. Препарат для лечения бронхиальной астмы и способ ее лечения. Патент РФ №2162322. 2000.
50. Pukhalsky AL, Shmarina GV. Stimulatory and protective effects of alkylating agents applied in ultra-low concentrations. Pharmacology 2001;62(3):129-32.
51. Inhalations of Ultra-low Doses of Melphalan for the Treatment of Non-cystic Fibrosis Bronchiectasis (SEADIB1). 2018. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04278040.
52. Busse WW. Biological treatments for severe asthma: A major advance in asthma care. Allergol Int 2019;68(2):158-66.
53. Canonica GW, Blasi F, Paggiaro P, et al. Oral corticosteroid sparing with biologics in severe asthma: a remark of the severe astma network in Italy (SANI). World Allergy Organ J 2020;13:100464.
54. Padilla-Galo A, GarcTa-Ruiz AJ, Levy Abitbol R, et al. Real-life cost-effectiveness of benralizumab in patients with severe asthma. Respir Re 2021;22:163.
55. Matucci A, Vultaggio A, Maggi E, et al. Is IgE or eosinophils the key player in allergic asthma pathogenesis? Are we asking the right question? Respir Res 2018;19:113.
56. Incorvaia C, Mauro M, Makri E, et al. Two decades with omalizumab: what we still have to learn. J Biologics Targets Ther 2018;12:135-42.
57. Kotoulas SCh, Tsiouprou I, Fouka E, et al. Omalizumab: an optimal choice for patients with severe allergic asthma. J Pers Med 2022;12:165.
58. Akdis CA, Arkwright PD, Bruggen MC, et al. Type 2 immunity in the skin and lungs. Allergy 2020;75(7):1582–605.
59. Pelaia C, Paoletti G, Puggioni F, et al. Interleukin-5 in the pathophysiology of severe asthma. Front Physiol 2019;10:1514.
60. Khurana S, Brusselle GG, Bel EH, et al. Long-term safety and clinical benefit of mepolizumab in patients with the most severe eosinophilic asthma: the COSMEX study. Clin Ther 2019;41(10):2041–56.
61. Bernstein JA, Virchow JC, Murphy K, et al. Effect of fixed-dose subcutaneous reslizumab on asthma exacerbations in patients with severe uncontrolled asthma and corticosteroid sparing in patients with oral corticosteroid- dependent asthma: results from two phase 3, randomised, double-blind, placebo. Lancet Respir Med 2020;8(5):461–74.
62. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2016;388(10056):2115–27.
63. Domingo C, Jorge R, Mario M, et al. Dupilumab reduced oral corticosteroid use and improved clinical outcomes regardless of baseline OCS dose in patients with uncontrolled, severe asthma in the Liberty Asthma VENTURE study. CHEST 2021; October 17-20, 2021; Orlando.
64. Lee YW, Kim CW. Dupilumab treatment for asthma: on the road to a new horizon beyond ethnic differences? Allergy Asthma Immunol Res 2022;14(2):147-50.
65. Wechsler ME, Ford LB, Maspero J, et al. Long-term safety and efficacy of dupilumab in patients with moderate-to-severe asthma (TRAVERSE): an open-label extension study. Lancet Respir Med 2022;10(1):11-25.
66. www.sciencedaily.com/releases/2021/12/211208182543.
67. Ricciardolo F, Silkoff PE. Perspectives on exhaled nitric oxide. J Breath Res 2017;11:047104.
68. Benzecry V, Pravettoni V, Segatto G, et al. Type 2 inflammation: atopic dermatitis, asthma, and hypereosinophilia successfully treated with dupilumab. J Investig Allergol Clin Immunol 2021;31:261–3.
69. Chris Kyriakopoulos C, Gogali A, Bartziokas K, Kostikas K. Identification and treatment of T2-low asthma in the era of biologics. ERJ Open Res 2021;7:00309-2020.
70. Syabbalo N. Role of IL-17 and IL-23 in the pathogenesis of neutrophilic asthma. Int J Immunol Immunother 2020;7:049.
71. Pelaia G, Pelaia G, Longhin F, et al. Monoclonal antibodies targeting alarmins: a new perspective for biological therapies of severe asthma. 2021;9(9):1108.
72. Albrecht M. Turning off the alarm – Targeting alarmins and other epithelial mediators of allergic inflammation with biologics. Allergol Select 2021;5:82–8.
73. Mitchell PD, O'Byrne PM. Epithelial-derived cytokines in asthma. Chest 2017; 151:1338–44.
74. Shikotra A, Choy DF, Ohri CM, et al. Increased expression of immunoreactive thymic stromal lymphopoietin in patients with severe asthma. J Allergy Clin Immunol 2012;129:104–11.
75. Kaur D, Gomez E, Doe C, et al. IL-33 drives airway hyper-responsiveness through IL-13-mediated mast cell: airway smooth muscle crosstalk. Allergy 2015;70:556–67.
76. Momen T, Ahanchian H, Reisi M, et al. Comparison of interleukin-33 serum levels in asthmatic patients with a control group and relation with the severity of the disease. Int J Prev Med 2017;363:1211–21.
77. Gasiuniene E, Janulaityte I, Zemeckiene Z, et al. Elevated levels of interleukin-33 are associated with allergic and eosinophilic asthma. Scand J Immunol 2019; 89:e12724..
78. Wang W, Li Y, Lv Z, et al. Bronchial allergen challenge of patients with atopic asthma triggers an alarmin (IL-33, TSLP, and IL-25) response in the airways epithelium and submucosa. J Immunol 2018;201:2221–31.
79. Al-Sajee D, Oliveria J, Sehmi P, Gauvreau G. Antialarmins for treatment of asthma: future perspectives. Curr Opin Pulm Med 2018;24(1):32-41.
80. Gauvreau GM, White L, Davis BE. Anti-alarmin approaches entering clinical trials. Curr Opin Pulm Med 2020;26(1):69-76.
81. Tezepelumab granted Breakthrough Therapy Designation by US FDA. 2018.https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2018/tezepelumab-granted-breakthrough-therapy-designation-by-us-fda-07092018.html#.
82. Porsbjerg CM, Sverrild A, Lloyd C, et al. Anti-alarmins in asthma: targeting the airway epithelium with next-generation biologics Eur Respir J 2020;56:2000260.
83. Pelaia C, Pelaia G, Crimi C. Tezepelumab: a potential new biological therapy for severe refractory asthma. Int J Mol Sci 2021;22(9):4369.
84. Another failure for AnaptysBio's etokimab, this time in rhinosinusitis with nasal polyps. 2020.https://www.thepharmaletter.com/article/another-failure-for-anaptysbio-s-etokimab-this-time-in-rhinosinusitis-with-nasal-polyps.
85. Korenblat P, Kerwin E, Leshchenko I, Yen K, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab in adult patients with mild-to-moderate asthma not receiving inhaled corticosteroids. Respir Med. 2018;134:143-9.
86. Hanania NA, Korenblat P, Chapman KR, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma (LAVOLTA II and I): replicate, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. Lancet Respir Med 2016;4(10):781-96.
87. Burgess G, Boyce M, Jones M. Randomized study of the safety and pharmacodynamics of inhaled interleukin-13 monoclonal antibody fragment VR942. EBioMedicine 2018;35:67-75.
88. Hufnagel S, Xu H, Sahakijpijarn S, et al. Dry powders for inhalation containing monoclonal antibodies made by thin-film freeze-drying. Int J Pharm 2022;618: 121637.
89. Study of efficacy and safety of CSJ117 in patients with severe uncontrolled asthma. ClinicalTrials.gov 2022:NCT04410523.
90. Conde E, Bertrand R, Balbino B, et al. Dual vaccination against IL-4 and IL-13 protects against chronic allergic asthma in mice. Nat Commun 2021;12:2574.
91. Dockril P. Experimental asthma vaccine works in mice, and could be trialed in humans soon. https://www.sciencealert.com/experimental-asthma-vaccine-works-in-mice-gives-new-hope-to-human-patients.


## Immunosuppressive agents and their aerosol delivery in severe bronchial asthma


**V.I. Kobylyansky**

Scientific Research Institute for Pulmonology, Moscow, Russia



Systemic side effects are the main limitation of glucocorticoids that are essential for treatment of bronchial asthma. Their risk is higher in patients with severe asthma who frequently require high doses, prolonged treatment and oral administration. Over the last 50 years, various agents with potential steroid-sparing activity were tested in clinical studies. The efficacy of cytostatics and calcineurin inhibitors was

not proven both in oral or aerosol formulations, whereas monoclonal antibodies blocking IgE or cytokins have emerged as an effective option for severe, treatment-refractory asthma.

**Key words.** *Severe bronchial asthma, phenotypes, endotypes, immunosuppressive agents, steroid-sparing activity, aerosols.*

**Conflict of interest:** none declared.

**Correspondence to:** V. Kobylyansky. Orekhoviy bd, 28, Moscow 115682, Russia. kobylyansky@mail.ru.

**To cite:** Kobylaynsky V. Immunosuppressive agents and their aerosol delivery in severe bronchial asthma. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(2):69-75 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2022-2-69-75.

# Диагностика и лечение статин-индуцированной некротизирующей аутоиммунной миопатии

А.Б. Сумароков, М.В. Ежов

ФГБУ "НМИЦ кардиологии им академика Е.И.Чазова" Минздрава России, Москва.

**Для корреспонденции:** А.Б. Сумароков, Москва, 121552, 3-я Черепковская ул., д 15а. vokoramus@mail.ru

Статин-индуцированная некротизирующая аутоиммунная миопатия (СИНАМ) – редкое заболевание, относящееся к группе идиопатических воспалительных миопатий. Характеризуется сочетанием процессов некроза и регенерации миофибрилл, приводящих к их атрофии, и отсутствием выраженной лимфоцитарной инфильтрации. Клинически проявляется прогрессирующей слабостью проксимальных мышц верхних и нижних конечностей. В отличие от токсической формы миопатии, вызванной статинами (статиновые миалгии), отмена последних не приводит к улучшению состояния больных. Диагноз СИНАМ устанавливают на основании клинических и серологических данных и результатов биопсии мышц и неинвазивных методов исследования (магнитно-резонансная томография, сонография). Своевременно начатая иммуносупрессивная терапия позволяет добиться излечения.

**Ключевые слова.** *Статины, аутоантитела, статин-индуцированная аутоиммунная некротизирующая миопатия.*

**Для цитирования:** Сумароков А.Б., Ежов М.В. Диагностика и лечение статин-индуцированной некротизирующей аутоиммунной миопатии. Клин фармакол тер 2022;31(2):76-80. [Sumarokov AB, Ezhov MV. Diagnosis and treatment of statin-induced necrotizing autoimmune myopathy. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(2):76-80 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2022-2-76-80.

В последние годы среди ревматических заболеваний выделена новая патология – статин-индуцированная аутоиммунная некротизирующая миопатия (СИНАМ), которая находится на стыке ревматологии, кардиологии и неврологии. Идиопатические воспалительные миопатии – это неоднородная группа редких приобретенных иммуно-опосредованных мышечных заболеваний, имеющих много общих черт в своей клинической картине. Аутоиммунные некротизирующие миопатии были выделены в качестве самостоятельной подгруппы и включают в себя СИНАМ [1]. Эти состояния отличаются по клиническим, серологическим и гистологическим признакам и подходам к лечению, что определяет важность их дифференциальной диагностики.

СИНАМ является чрезвычайно редким осложнением липидснижающей терапии статинами – ежегодно регистрируют всего 2-3 случая на 1 млн больных, принимающих препараты этой группы [2], которые широко используются для снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. По течению СИНАМ отличается от токсической статиновой миопатии, проявляющейся обычно миалгиями. Боли в мышцах достаточно часто встречаются у больных, получающих статины (до 10-20%), и имеют в подавляющем большинстве случаев доброкачественное течение, хотя в редких случаях возможно развитие рабдомиолиза. Участие аутоиммунного компонента в развитии СИНАМ, в отличие от статиновой миопатии, объясняет отсутствие положительного эффекта отмены препарата, склонность к рецидивам и более тяжелые последствия. Значение этой патологии выходит за рамки побочного эффекта медикаментозной терапии, поскольку ее изучение способствовало развитию представлений о других воспалительных миопатиях.

Термин "некротизирующая миопатия" подразумевает наличие некроза мышечных волокон и небольших клеточных лимфоцитарных инфильтратов. Некротические изменения приводят к прогрессирующей атрофии мышц. Низкая частота клеточных инфильтатов отличает аутоиммунные некротизирующие миопатии от воспалительных, для которых характерно присутствие в мышечной ткани преимущественно лимфоцитарных инфильтратов [1-4]. Выделению аутоиммунных некротизирующих миопатий в самостоятельную подгруппу способствовало развитие серологических методов идентификации дерматомиозита, полимиозита, антисинтетазного синдрома и других форм

**ТАБЛИЦА 1. Критерии диагностики и методы лечения СИНАМ [15]**

| | |
|---|---|
| Мышечные симптомы | Подострое течение, прогрессирующая слабость проксимальных мышц нижних и верхних конечностей |
| Креатинкиназа | Увеличение до 6000-10000 ед, которое сохраняется несмотря на отмену статинов |
| ЭМГ | Спонтанная активность в виде фибрилляции и спайков |
| МРТ | Отек мышц, выраженный некроз и атрофия, жировое замещение, отек фасций, минимальные признаки воспаления |
| Факторы риска | Прием статинов и некоторых растений (некоторые виды чая, грибы, красный рис), обладающих статиноподобным эффектом |
| Иммуногенетика | HLA-DRB1*11:01 аллель у взрослых и HLA-DRB1*07:01 аллель у детей |
| Биопсия мышц | Некротизирующая миопатия, депозиты гранул C5b-9 (МАК) на сарколемме миофибрилл, слабая экспрессия МНС-1 на ненекротизированных/регенерировавших волокнах |
| Терапия | Эффективна длительная терапия глюкокортикостероидами, иммуносупрессивными препаратами и внутривенным иммуноглобулином |

Примечание: МАК – мембраноатакующий комплекс системы комплемента, МНС-1 – главный комплекс гистосовместимости

миозита [5]. В последнее время при данной патологии отмечен взрывной рост числа выявляемых антител, среди которых выделяют миозит-специфические антитела (МС-АТ) и миозит-ассоциированные антитела (МА-АТ) [6-9]. Существует более 15 специфических антител, участвующих в патогенезе аутоиммунной некротизирующей миопатии [4,7-9]. МА-АТ имеют менее выраженную специфичность и часто обнаруживаются при других системных аутоиммунных ревматических болезнях. Наличие аутоантител к гидрокси-3-метилглютарил-КоА редуктазе (анти-HMGCR) и сигнал-распознающей частице (signal recognition particle – SRP) позволяет дифференцировать СИНАМ от других идиопатических воспалительных миопатий и включено в классификационные критерии, предложенные в 2017 году [1,10,11]. Анти-HMGCR иногда определяются у лиц, никогда не принимавших статины, в том числе у детей [7]. Формирование антител может быть вызвано потреблением растительных продуктов, содержащих вещества со статиноподобным действием, – некоторые грибы, отдельные виды чая, красный рис [12].

## Клиническая картина

СИНАМ характеризуется подострым течением и обычно развивается через несколько недель после начала приемов статина, хотя описаны случаи и более позднего дебюта заболевания (через несколько лет после назначения липидснижающей терапии) (табл. 1). У молодых людей, особенно с SRP-позитивным вариантом, заболевание протекает тяжелее [8]. Температура тела не повышается. Основным клиническим симптомом СИНАМ, характерным и для других аутоиммунных миопатий, является слабость проксимальных мышц нижних и верхних конечностей. Может наблюдаться слабость шейных мышц, поэтому больному бывает трудно держать голову. Часто (до 25% случаев) отмечается дисфагия, которая повышает риск развития аспирационной пневмонии. Слабость дыхательной мускулатуры и в редких случаях мышц гортани может привести к нарушению функции дыхания и даже потребовать искусственной вентиляции легких [13]. Лицевая мускулатура затрагивается редко. Постепенно нарастает атрофия мышц, вызванная их дегенерацией и некрозом на фоне частичной регенерации. При наличии у больного кожных изменений или интерстициальной болезни легких следует исключить другие варианты идиопатической воспалительной миопатии.

Важное значение в дифференциальной диагностике поражения мышц при лечении статинами придают анализу течения заболевания после отмены статинов. При СИНАМ прекращение терапии не приводит к нормализации симптомов на протяжении 1-1,5 мес, в то время как при токсических миопатиях, вызванных статинами, их отмена вызывает исчезновение жалоб.

Таким образом, общим клиническим признаком СИНАМ является прогрессирующая слабость проксимальных мышц конечностей, а у части больных наблюдаются также дисфагия, слабость мышц позвоночника и дыхательной мускулатуры [14].

**Серологические данные.** При СИНАМ в крови определяются анти-HMGCR и анти-SRP, хотя они могут и отсутствовать. Соответственно, выделяют три серологических варианта заболевания: анти-HMGCR-позитивный, анти-SRP-позитивный и серонегативный [6,8,9,16-19]. Титр анти-HMGCR коррелирует с тяжестью проявлений болезни [16]. Частота определения указанных антител у больных аутоиммунными некротизирующими миопатиями была изучена в работе X. Ma и соавт. [20]. У 36 (30,8%) из 117 больных в крови были обнаружены анти-SRP, у 7 (6,0%) – анти-HMGCR (6,0%), у 58 (49,5%) – другие МА-АТ и МС-АТ, а 16 (13,7%) пациентов были серонегативными [20].

Пациенты с серологическими вариантами СИНАМ отличаются друг от друга по демографическим и клиническим показателям [14,17]. Например, среди пациентов с серонегативным вариантом была выше доля женщин (3:1), при анти-SRP-негативном чаще встречались заболевания соединительной ткани и внемышечные проявления болезни [14]. Возраст больных идиопатической некротизирующей миопатией, у которых определялись анти-HMGCR, чаще находился в интервале 59-63 лет [21]. У больных с анти-SRP позитивным и негативным вариантом заболевания возраст составлял 40-50 лет, а при отсутствии анти-HMGCR – около 40 лет [4]. При отсутствии анти-SRP частота интерстициального поражения легких достигала 10-20%, а при их наличии составляла только 5% [8]. Кроме того, наличие этих антител может сопровождаться нарушениями ритма и проводимости [23]. Анти-SRP-позитивный вариант аутоиммунной некротизирующей

миопатии характеризуется более частыми экстрамышечными поражениями и дисфагией [4,8].

Известно, что идиопатические воспалительные миопатии, особенно дерматомиозит, могут быть вызваны злокачественными опухолями или сопровождаются повышенным риском их развития. По данным регистра EuroMyositis, злокачественные новообразования выявляются у 13% больных некротизирующими миопатиями и в большинстве случаев имеют тесную хронологическую связь с началом миопатии [21]. У больных с анти-HMGCR-позитивным вариантом СИНАМ также сообщается о повышенном риске развития злокачественных опухолей [12,14,21], хотя эти данные основываются на единичных работах с малым числом наблюдений. A. Oldroud и соавт. [22] провели мета-анализ клинических исследований у больных идиопатическими воспалительными миопатиями с целью оценки зависимости риска развития злокачественных опухолей от типа антитела, в том числе числе анти-HMGCR. При наличии последних достоверного увеличения риска новообразования выявлено не было. Тем не менее, этот вопрос требует дальнейшего изучения, которое затруднено не только редкостью СИНАМ, но и наличием нескольких ее серологических вариантов [6].

В настоящее время данных об особенностях клинической картины СИНАМ в зависимости от серологического варианта недостаточно, так как они были получены при анализе единичных публикаций [14,23]. Тем не менее, результаты серологического исследования позволяют окончательно подтвердить диагноз СИНАМ. Для лабораторной серологической диагностики аутоиммунных миопатий целесообразно использовать панели, включающие в себя несколько типов аутоантител [9].

**Гистологические данные.** При биопсии определяются участки диффузного некроза с рубцеванием и регенерацией мышечных волокон. Лейкоцитарные инфильтраты обнаруживатся только в незначительном количестве, что отличает эту патологию от других идиопатических воспалительных миопатий [3,4,24]. Присутствие на регенерирующих волокнах мышц аутоантител вызывает повреждение волокон, создает условия для образования новых аутоантител, способствует склонности СИНАМ к рецидивам и ее устойчивости к терапии [16,18,24].

**Биохимический анализ крови.** При биохимическом исследовании в крови обнаруживают значительно повышенное активности ферментов, отражающих повреждение мышц, в том числе креатинкиназы, лактатдегидрогеназы, аспарагиновой и аланиновой аминотрансфераз и альдолазы. Ведущим биохимическим показателем является активность креатинкиназы, которая увеличивается в десятки раз по сравнению с верхней границей нормы и отражает активность болезни. Может наблюдаться также повышение содержания тропонина, ферритина и количества лейкоцитов. Изменения активности мышечных ферментов позволяют оценить течение заболевания и, возможно, эффективность терапии [3]. Трактовка повышенной активности мышечных ферментов может быть затруднительной, так как она бывает связана с другими факторами, такими как интенсивная физическая нагрузка, гипотиреоз, травма, другие врожденные заболевания мышц, например, миотоническая дистрофия. Сывороточный уровень креатинина коррелирует с массой некротизированных мышц и может снижаться на поздних стадиях болезни при тяжелой атрофии мышц [4].

**Инструментальные методы.** Визуализирующие методы (магнитно-резонансная томография [МРТ] и ультрасонография) применяют для выявления атрофии мышечной ткани в труднодоступных участках, например, глубоких мыщцах бедра и туловища, и выявления участков возможного воспаления [25-29], а нейроэлектромиографию – для дифференциальной диагностики с нейромиогенным поражением. В отличие от биопсии, МРТ позволяет оценить состояние мышечной ткани в труднодоступных участках верхней части туловища. Участки воспаления определяются по повышенной интенсивности изображения в STIR-режиме [26], однако они более характерны для воспалительных миопатий, чем для анти-HMGCR миопатии. Даже при отсутствии жалоб необходимо провести компьютерную томографию высокого разрешения для исключения интерстициального поражения легких [8]. Оценка показателей силы рук с помощью динамометрии помогает отследить динамику состояния при длительном наблюдении.

## Дифференциальный диагноз

СИНАМ следует дифференцировать от заболеваний центральной и периферической нервной системы, мышечных дистрофий, метаболических миопатий, миастении, митохондриальных миопатий, эндокринных заболеваний, вызывающих мышечную слабость (поражение щитовидной и паращитовидных желез, синдром Конна), лекарственных и токсических миопатий, вирусного и паразитарного полимиозита. Для СИНАМ характерны мышечная слабость, повышение активности креатинкиназы в крови и указания на прием статинов. В отличие от миотоксической формы статин-индуцированной миопатии, симптомы заболевания сохраняются после прекращения приема препарата. Наличие анти-HMGCR подтверждает высокую вероятность диагноза СИНАМ, хотя этот тест мало доступен в обычной клинической практике. Важное диагностическое значение имеют результаты гистологического исследования биоптата мышцы и наличие атрофии мышечной ткани, которая может быть выявлена при МРТ или ультразвуковом исследовании. Определение титров антинейрональных антител и электронейромиография позволяют отвергнуть поражение периферических нервов.

Отличия клинической симптоматики миотоксической формы статин-индуцированной миопатии (неаутоиммунной) от таковых идиопатических воспалительных миопатий и поражения мышц при системных

заболеваниях соединительной ткани изложены в ранее опубликованных обзорах [30-32]. При последних наблюдается поражение кожи, легких, сердца и суставов, не свойственное СИНАМ, хотя оно и было отмечено в отдельных наблюдениях. Феномен Рейно и интерстициальное поражение легких, встречающиеся при анти-SRP-ассоциированном миозите, не характерны для СИНАМ. Трудности диагностики могут быть связаны с тем, что статины могут провоцировать появление и других воспалительных миопатий, в том числе дерматомиозита и полимиозита [33,34].

Связь между СИНАМ и приемом конкретных препаратов статинов в специальных исследованиях не изучалась. В описаниях клинических случаев часто встречается упоминание об аторвастатине, однако, возможно, это связано с тем, он является одним из самых широко используемых в мире статинов.

## Лечение

Лечение статин-индуцированных миопатий зависит от их типа [35]. Подходы к лечению СИНАМ базируются на отдельных клинических наблюдениях или очень небольших группах больных [19], а какие-либо рекомендации отсутствуют. Лечение СИНАМ более эффективно на ранних стадиях болезни и предполагает отмену статина и применение глюкокортикостероидов, иммуносупрессивных препаратов, внутривенного иммуноглобулина и/или ритуксимаба. Монотерапия глюкокортикостероидами позволяет достичь эффекта только у 25% больных. Более эффективна тройная терапия глюкокортикостероидами, иммуносупрессивными препаратами и внутривенным иммуноглобулином [36]. Использование внутривенного иммуноглобулина позволяет добиться хорошего эффекта при СИНАМ у больных, имеющих сопутствующий сахарный диабет [29]. Заболевание является потенциально излечимым при ранней агрессивной иммунотерапии. Обобщенные данные литературы свидетельствуют о том, что исчезновения симптомов болезни удалось достичь после лечения у 83,8% из 100 больных СИНАМ [37]. При лечении одними глюкокортикостероидами наблюдается высокая частота рецидивов [29,38]. Длительность иммуносупрессивной терапии может превышать год и более [39]. После отмены статинов для контроля дислипидемии у больных СИНАМ можно применять ингибиторы PCSK-9 [40].

## Заключение

СИНАМ – редкое осложнение липидснижающей терапии статинами. Тем не менее, кардиологи и другие врачи, назначающие липидснижающие препараты, должны быть осведомлены о возможности развития этого заболевания. Риск развития СИНАМ не может служить основанием для отказа от применения статинов, которые достоверно снижают риск сердечно-сосудистых осложнений. Лечение больного СИНАМ желательно проводить под совместным наблюдением ревматолога и кардиолога. Врач, наблюдающий больного СИНАМ, должен учитывать возможность развития злокачественных опухолей.

**Конфликт интересов:** нет.


1. Allenbach Y, Mammen AL, Benveniste O, et al. Clinico-sero-pathological classification of immune-mediated necrotizing myopathies. Neuromuscular Disorders 2018;28:87–99.
2. Mohassel P, Mammen AL. Statin-associated autoimmune myopathy and anti-HMGCR autoantibodies. Muscle Nerve 2013;48(4):477-83.
3. Benveniste O, Goebel HH, Stenzel W. Biomarkers in inflammatory myopathies – an expanded definition. Front Neurol 2019;10:554.
4. Kurashige T. Anti-HMGCR myopathy: clinical and histopatological features, and prognosis., Curr Opin Rheumatol 2021;33:554-62.
5. McGrath ER, Doughty CT, Amato AA. Autoimmune myopathies: updates on evaluation and treatment. Neurotherapeutics 2018;15:976-94.
6. McHugh NJ, Tansley SL. Autoantibodies in myositis. Nat Rev Rheumatol 2018;14:290-302.
7. Mammen A, Chung T, Christopher-Stine L, et al. Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaril-coenzyme A reductase (HMGCR) in patients with statin associated autoimmune myopathy. Arthritis Rheum 2011;63(3):713-21.
8. Pinal-Fernandez I, Maria Casal-Dominguez M, Mammen AL. Immune-mediated necrotizing myopathy. Curr Rheumatol Rep 2018;20:21.
9. Bonroy C, Piette Y, Allenbach Y, et al. Positioning of myositis-specific and associated autoantibody (MSA/MAA) testing in disease criteria and routine diagnostic work-up. J Transla Autoimm2022;5:100148.
10. Senecal J-L, Raynauld J-P, Troyanov Y. A new classification of adult autoimmune myositis. Amer Coll Rheumatol 2017:69(5):878-84.
11. Lundberg IE, TjKrnlund A, Bottai M, et al. EULAR/ACR classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. Ann Rheum Dis 2017;76(12):1955–64.
12. Mohassel P, Mammen AL. Anti-HMGCR myopathy. J Neuromuscular Dis 2018;5:11-20.
13. Mirlesse N, Egervary K, Bornand A, et al. Statin-induced autoimmune necrotizing myopathy with pharyngeal muscles involvement. Age Aging 2020;49:883-4.
14. Lim J, Rietveld A, De Bleecker JL, et al. Seronegative patients form a distinctive subgroup of immune-mediated necrotizing myopathy. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2018;6(1):e513.
15. Turrin M. Statins and immune-mediated necrotizing myopathy. CMI 2018;12(1):77-88.
16. Allenbach Y, Arouche-Delaperche L, Preusse C, et al. Necrosis in anti-SRP(+) and anti-HMGCR(+) myopathies: role of antibodies and complement. Neurology 2018;90(6):e507-17.
17. Selva-O'Callaghan A, Pinal-Fernandez I, et al. Classification and management of adult inflammatory myopathies. Lancet Neurol 2018;17:816–28.
18. Pinal-Fernandez I, Amici DR, Parks CA, et al. Myositis autoantigen expression correlates with muscle regeneration but not autoantibody specificity. Arthritis Rheumatol 2019;71(8):1371–6.
19. Opinc AH, Makowska JS. Update on malignancy in myositis — well-established association with unmet needs. Biomolecules 2022;12:111
20. Day JA, Limaye V. Immune-mediated necrosing myopathy: A critical review of current concepts. Semin Arthr Rheum 2019;49:420-9.
21. Allenbach Y, Keraen J, Bouvier A-M, et al. High risk of cancer in autoimmune necrotizing myopathies: usefulness of myositis specific antibody. Brain 2016;139(Pt8):2131-5.
22. Oldroyd AGS, Allard AB, Callen JP, et al. A systematic review and meta-analysis to inform cancer screening guidelines in idiopathic inflammatory myopathies. Rheumatology 2021;60:2615-262.
23. Ma X, Xu L, Ji M, et al. The clinicopathological distinction between seropositive and seronegative immune-mediated necrotizing myopathy in China. Front Neurol 2021;12:670784.
24. Chung T, Christopher-Stine L, Paik JJ, et al. The composition of cellular infiltrates in anti-HMG-CoA reductase-associated myopathy. Muscle Nerve 2015;52:189-95.
25. Paramalingam S, Needham M, Raymond W, et al. Muscle shear wave elastography, conventional B mode and power doppler ultrasonography in healthy adults and patients with autoimmune inflammatory myopathies: a pilot cross-sectional study. BMC Musculoskeletal Dis 2021;22:537.
26. Pinal-Fernandez I, Maria Casal-Dominguez M, Carrino JA, et al. Thigh muscle MRI in immune-mediated necrotising myopathy: extensive oedema, early muscle damage and role of anti-SRP autoantibodies as a marker of severity. Ann Rheum Dis 2017;76(4):681–7.
27. Хелковская-Сергеева А.Н., Ананьева Л.П., Казаков Д.А., Насонов Е.Л. Применение магнитно-резонансной томографии в диагностике воспалительных миопатий. Современная ревматология 2019;13(1):95-100 [Helkovskaya-Sergeeva AN, Ananyeva LP, Kazakov DA, Nasonov EL. The use of magnetic resonance imaging in the diagnosis of inflammatory myopathies. Modern rheumatology 2019;13(1):95-100 (in Russ)].
28. Malartre S, Bachasson D, Mercy G, et al. MRI and muscle imaging for idiopathic inflammatory myopathies. Brain Pathol 2021;31:e12954.
29. Webster P, Wiemer N, Al Harash A, et al. Challenges in treating statin-associated necrotizing myopathy. Case Rep Rheumatol 2021;2021:8810754.
30. Литвиненко И.В., Живолупов С.А., Бардаков С.Н. и др. Воспалительные миопатии: патогенез, клиника, диагностика, лечение. Вестник российской военно-медицинской академии 2015;3(51):217-26. [Litvinenko IV, Zhivolupov SA, Bardakov SN, et al. Inflammatory myopathies: pathogenesis, clinic, diagnosis, treatment. Bulletin of the Russian Military Medical Academy 2015;3(51):217-26. (In Russ)].
31. Basharat P, Christopher-Stine L. Immune-mediated necrotizing myopathy:

Update on diagnosis and management. Curr Rheumatol Rep 2015;17(12):72-8.
32. Oldroyd A, LillekerJ, Chinoy H. Idiopathic inяammatory myopathies – a guide to subtypes, diagnostic approach and treatment. Clin Med 2017;17(4): 322–8.
33. Borges IBP, Silva MG, Misse RG, Shinjo SK. Lipid-lowering agent triggered dermatomyositis and polimyositis: a case series and literature review. Rheumatol Int 2018;38:293-301.
34. Dehnavi S, Sohrabi N, Sadeghi M, et al. Statins and autoimmunity: State-of-the art. Pharmacol Ther 2020;214:107614.
35. Selva-O`Callaghan A, Alvarado-Cardenas M, Pinal–Fernandes I, et al. Statin-induced myalgia and myositis: an update on pathogenesis and clinical recommendations. Expert Rev Clin Immunol 2018;14(3):215-24.
36. Meyer A, Troyanov Y, Drouin J, et al. Statin-Induced anti-HMGCR myopathy: succesfull strategies for corticosteroid-free remission in 55 patients. Arthritis Res Ther 2020;22(1):5.
37. Nasir S, Lohani S, Tachamo N, et al. Statin-associated autoimmune myopathy: A systematic review of 100 cases. J Clin Rheumatology 2017;23(3):149-54.
38. Kassargian CD, Lennon VA, Alfugham NB, et al. Clinical features and treatment outcomes of necrotizing autoimmune myopathy. JAMA Neurol 2015;72:996-1003.
39. Ashton C, Junkestarff R, Bundell C, et al. Treatment and outcomes in necrotizing autoimmune myopathy: an Australian perspective. Neuromuscul Disord 2016;26(11):734-40.
40. Tiniakou E, Rivera E, Mammen A. Use of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors in statin-associated immune-mediated necrotizing myopathy: a case series. Arthritis Rheumatol 2019;71(10):1723-6.

## Diagnosis and treatment of statin-induced necrotizing autoimmune myopathy

**A.B. Sumarokov, M.V. Ezhov**

Chazov National Medical Research Centre of Cardiology, Moscow

Statin-induced necrotizing autoimmune myopathy (SINAM) is an exceptionally rare complication of statin therapy. SINAM belongs to the group of idiopathic inflammatory myopathies and is characterized by muscle cell necrosis and regeneration leading to muscle atrophy. Prominent lymphocytic infiltrates in muscle tissue are absent. Progressive muscle weakness in upper and lower extremities is the main clinical manifestation of SINAM. Autoimmune mechanism of pathogenesis explain the absense of therapeutic effect of statin discontinuation and the risk of relapses. Diagnosis of SINAM can be established by clinical and serologic data, muscle biopsy and the results on noninvasive methods (MRI, ultrasound). Early initiation of immunosuppressive treatment is essential to achieve the cure of SINAM.

**Key words.** *Statins, autoantibodies, statin-induced necrotizing autoimmune myopathy.*

**Conflict of interest:** none declared.

**Correspondence to:** A.B. Sumarokov. 3rd Cherepkovskaya str., 15a, Moscow 121552, Russia. vokoramus@mail.ru.

**To cite:** Sumarokov AB, Ezhov MV. Diagnosis and treatment of statin-induced necrotizing autoimmune myopathy. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(2):76-80 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2022-2-76-80.

Р-ФАРМ
Инновационные технологии здоровья

www.artlegia.com

Узнать больше

# АРТЛЕГИА
Олокизумаб

**Одобренное показание — патогенетическая терапия синдрома высвобождения цитокинов при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) среднетяжелого и тяжелого течения [1]**

**Артлегиа включена в рекомендованные схемы терапии госпитализированных пациентов с COVID-19 [2]:**

- **легкого течения** (пациенты с высоким индексом коморбидности)
- **среднетяжелого течения**
- **тяжелого и крайне тяжелого течения**

PROMO-040322001 РЕКЛАМА

[1] Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Артлегиа, регистрационное удостоверение ЛП-006218 от 21.05.2020.
[2] Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», Министерство Здравоохранения РФ, версия 15 от 22.02.2022

## КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА АРТЛЕГИА

АРТЛЕГИА (олокизумаб), 160 мг/мл, 0.4 мл, раствор для подкожного введения
Регистрационный номер: ЛП-006218

**Фармакотерапевтическая группа:** антитела моноклональные

**Показания к применению:**
Терапия пациентов старше 18 лет с ревматоидным артритом средней или высокой степени активности в комбинации с метотрексатом, при недостаточной эффективности монотерапии метотрексатом или ингибиторами фактора некроза опухоли (иФНО). Патогенетическая терапия синдрома высвобождения цитокинов при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) среднетяжелого и тяжелого течения.

**Противопоказания:**
Гиперчувствительность к олокизумабу, любому компоненту препарата в анамнезе. Активные инфекционные заболевания (в том числе и туберкулез). Детский возраст до 18 лет. Наследственная непереносимость фруктозы (препарат содержит сорбитол). Период грудного вскармливания.

**С осторожностью:**
У пациентов с серьезными или оппортунистическими инфекциями в анамнезе; с сопутствующими заболеваниями и состояниями, являющимися факторами риска развития инфекций (сахарный диабет, почечная недостаточность, прием иммуносупрессивных препаратов, пожилой возраст и др.)
У пациентов, контактировавших с больными туберкулезом; с дивертикулитом или перфорациями кишечника в анамнезе и другими факторами риска перфорации кишечника; с нарушениями функции печени и печеночной недостаточностью. Применение у беременных систематически не изучалось. Если пациентка, получающая олокизумаб, забеременеет, она должна немедленно прекратить применение и обратиться к врачу. Предполагается, что ИЛ-6 играет важную роль в раскрытии шейки матки, поэтому применение олокизумаба может нарушать родовую деятельность. Не следует применять олокизумаб во время беременности за исключением тех случаев, когда имеется очевидная клиническая необходимость. Проникновение олокизумаба в грудное молоко не изучалось. Клинические данные о влиянии олокизумаба на фертильность у человека отсутствуют. В исследованиях на животных отрицательного воздействия олокизумаба на фертильность самцов и самок яванских макак не обнаружено.

**Побочное действие:**
Нежелательные реакции, отмечавшиеся при терапии олокизумабом: очень часто: повышение активности АЛТ; часто: латентный туберкулез, фарингит, конъюнктивит, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения; повышение содержания липидов в крови; гипертензия; диарея, боль в животе; повышенная концентрация прямого и непрямого билирубина; повышенная активность печеночных ферментов, печеночных трансаминаз, АСТ; сыпь, дерматит; скелетно-мышечная боль; реакции в месте инъекции; повышение уровня ГГТ. нечасто: сепсис; грибковая инфекция кожи; лекарственная гиперчувствительность; мигрень; стенокардия; тромбоз глубоких вен; одышка; гастрит; миозит; мышечный спазм; почечная колика; маточное кровотечение.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами:**
Специальные клинические исследования лекарственных взаимодействий олокизумаба не проводились. Концентрация следующих препаратов может снизиться при применении с олокизумабом: статины (симвастатин, ловастатин, аторвастатин); оральные контрацептивы; блокаторы кальциевых каналов; глюкокортикоиды (дексаметазон, метилпреднизолон); варфарин; хинидин; теофиллин; тизанидин; фенитоин; пимозид; циклоспорин; сиролимус; такролимус; бензодиазепины (например, диазепам, аллразолам, триазолам, мидазолам, бромазепам).

**Особые указания:**
Анафилактические или анафилактоидные реакции; инфекции; не следует начинать терапию пациентам с инфекциями в активной фазе; туберкулезная инфекция; риск перфорации желудочно-кишечного тракта; почечная недостаточность; нарушения функции печени.

**Производитель:**
Российская Федерация, Ярославская обл., г.о. г. Ярославль, г. Ярославль, ул. Громова, д. 15. Тел./факс: +7 (4852) 40-30-20, Аджиномото Алтеа, Инк., 11040 Розелле Стрит, Сан-Диего (Калифорния), Соединенные Штаты Америки

**Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии от потребителей:**
АО «Р-Фарм», Россия, 123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1
Тел. +7 (495) 956-79-37, факс +7 (495) 956-79-38, E-mail: info@rpharm.ru

ДАННЫЙ МАТЕРИАЛ ПОДГОТОВЛЕН ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ И ПОДЛЕЖИТ РАСПРОСТРАНЕНИЮ ТОЛЬКО В МЕСТАХ ПРОВЕДЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЛИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ВЫСТАВОК, СЕМИНАРОВ, КОНФЕРЕНЦИЙ И ИНЫХ ПОДОБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ, А ТАКЖЕ В ПРЕДНАЗНАЧЕННЫХ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ПЕЧАТНЫХ ИЗДАНИЯХ

*1 раз в день*

# МИДОКАЛМ® ЛОНГ

НОВАЯ* ДОЗИРОВКА

**ПРОЛОНГИРОВАННАЯ ФОРМА оригинального толперизона[1]**

**450 мг**

**24-ЧАСОВАЯ терапия болезненного мышечного спазма[2]**

*Новая таблетированная форма Мидокалм® 450 Лонг ЛП-N(000314)-(РГ-RU)-190721. Информация для специалистов здравоохранения, с распространением на специализированных мероприятиях. Имеются противопоказания, перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией по применению препарата Мидокалм® Лонг ЛП-N(000314)-(РГ-RU)-190721 на сайте ГРЛС: http://grls.rosminzdrav.ru. **Мидокалм® Лонг ЛП-N(000314)-(РГ-RU)-190721, таблетки толперизона пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 450 мг №10 и №30. 1. Референтный толперизон. По данным реестра лекарственных средств РФ http://grls.rosminzdrav.ru. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Мидокалм® Лонг ЛП-N(000314)-(РГ-RU)-190721. Реклама.

Гедеон Рихтер

Здоровье — наша миссия

ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА»: г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8. Тел.: +7 (495) 987-18-80, e-mail: GRFarma@g-richter.ru.
Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия): г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8
Тел.: (495) 987-15-55. Факс: (495) 987-15-56. E-mail: centr@g-richter.ru. www.g-richter.ru