

ISSN 2588-0519
eISSN 2618-8473

КАЧЕСТВЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

25 ЛЕТ
журналу

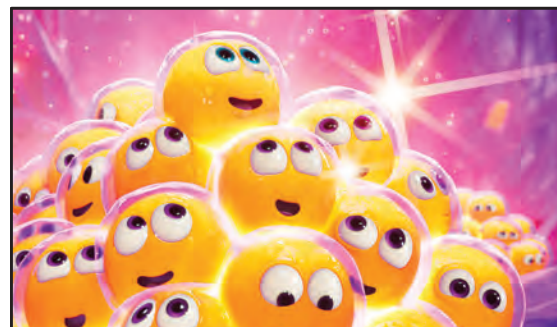


№ 1 2026

БОЛЬШЕ БЕТА – МЕНЬШЕ ДИАБЕТА¹⁻¹²



**СОХРАНЕНИЕ
ОСТАТОЧНОЙ
ФУНКЦИИ
БЕТА-КЛЕТОК
МЕНЯЕТ
ТРАЕКТОРИЮ
ЗАБОЛЕВАНИЯ¹⁻¹²**



Даже при небольшой остаточной функции бета-клеток при СД1 выше вероятность достижения целевых показателей HbA1c и снижения риска развития тяжелой гипогликемии, ДКА и микрососудистых осложнений.¹⁻¹²
Узнайте больше на сайте.



СД1 – сахарный диабет 1 типа.

1. Steffes MW, Sibley S, Jackson M, et al. Diabetes Care. 2003;26(3):832-836; **2.** Sørensen JS, Johannesen J, Pociot F, et al. Diabetes Care. 2013;36(11):3454-3459; **3.** Gubitosi-Klug RA, Braffett BH, Hitt S, et al. J Clin Invest. 2021;131(3): e143011; **4.** Jeyam A, Colhoun H, McGurnaghan S, et al. Diabetes Care. 2021;44(2):390-398; **5.** Lachin JM, McGee P, Palmer JP, DCCT/EDIC Research Group. Diabetes. 2014;63(2):739-748; **6.** Latres E, Greenbaum CJ, Oyaski ML, et al. Diabetes. 2024;73(6):825-833; **7.** Snethlage CMF, McDonald TJ, Oram RD, et al. Diabetes Care. 2024;47(7):1114-1121; **8.** Palmer JP, Fleming GA, Greenbaum CJ, et al. J. Shaw JAM, et al. Ann N Y Acad Sci. 2021;1495(1):40-54. Diabetes. 2004;53(1):250-264; **9.** Nathan DM. Diabetologia. 2021;64(5):1049-1058; **10.** Flatt AJS, Greenbaum CJ, Shaw JAM, et al. Ann N Y Acad Sci. 2021;1495(1):40-54. **11.** Duca LM, Wang B, Rewers M, Rewers A. Diabetes Care. 2017;40(9):1249-1255. **12.** Mortensen HB, et al. Pediatr Diabetes. 2010 Jun;11(4):218-26.

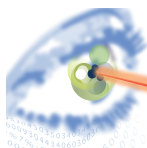
МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ РАБОТНИКОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

ВОЗМОЖНЫ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ. МАТЕРИАЛ ПОДГОТОВЛЕН КОМПАНИЕЙ САНОФИ.

ИНФОРМАЦИЯ О ПРОГРАММЕ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ДОКЛИНИЧЕСКИХ СТАДИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА.
По вопросам материала обращаться к: АО «Санофи Россия», адрес: 125375, Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: +7 (495) 721-14-00, www.sanofi.ru

MAT-RU-2600112-1.0-01/2026

sanofi



**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Зырянов С. К.**

**Зам. главного редактора
Колбин А. С.**

**Научный редактор:
Белоусов Д. Ю.**

Редколлегия:

Ахмадьяр Н. С.	Крысанов И. С.
Ашихмин Я. И.	Морозова Т. Е.
Батурин В. А.	Незнанов Н. Г.
Верлан Н. В.	Омельяновский В. В.
Вольская Е. А.	Решетко О. В.
Гуревич К. Г.	Спаский А. А.
Елисеева Е. В.	Сычев Д. А.
Звартау Э. Э.	Фитилёв С. Б.
Зурдинова А. А.	Фролов М. Ю.
Карпов О. И.	Хохлов А. Л.
Кетова Г. Г.	Чеберда А. Е.
Красильникова А. В.	Явелов И. С.

Выпускающая группа:

Афанасьева Елена Владимировна

Генеральный директор
ООО «Издательство ОКИ»
Подписка
+7 (916) 986-04-65
e-mail: eva88@list.ru
сайт: www.izdat-okl.ru

Дизайн и вёрстка: **Магомедова Милана Руслановна**

NEICON (лаборатория Elpub) — создание и поддержка сайта www.clinvest.ru на платформе Elpub.
Подписано в печать: 30.03.2026
Типография ООО «Буки Веди», www.bukivedi.com
117393, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Обручевский, ул. Профсоюзная, д. 56, этаж 3, помещение XIX, ком. 321.

Учредитель: ООО «Издательство ОКИ»
Журнал выходит с 2001 г.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций, номер свидетельства о регистрации ПИ № Ф77-80351

ISSN 2588-0519

Журнал включён в перечень ВАК

Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции.

Тираж: 3700 экз. Свободная цена.

Редакция не несёт ответственности за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах.

Сайты

Pharmacokinetica.ru
ClinVest.ru
Antibiotics-Chemotherapy.ru
Pharmacogenetics-Pharmacogenomics.ru
Patient-Oriented.ru

Журналы

Фармакокинетика и Фармакодинамика
Качественная клиническая практика
Антибиотики и химиотерапия
Фармакогенетика и Фармакогеномика
Пациентоориентированная медицина и фармация

Web-порталы

HealthEconomics.ru
Izdat-Okli.ru
Центр фармакоэкономических исследований
Издательство ОКИ

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Зырянов С.К. 3

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Место препаратов из группы моноклональных антител в профилактике инфицирования вирусом ковид-19 и роль в терапии пациентов с осложнёнными формами инфекционного заболевания: обзор литературы
Варданян А.Г., Теплова Н.В., Евсиков Е.М., Чобанян М.А., Белоусова Л.Б. 4

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Псориаз в контексте коморбидностей: анализ клинического случая
Вихрева М.Н., Мартынов А.А., Сычев Д.А., Орлова Е.А. 17
Описание серии клинических случаев совместного применения вальпроевой кислоты и меропенема у детей
Костылева М.Н., Строк А.Б., Теплова Н.В., Умуткузина Д.А. 23

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Анализ фармакотерапии у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек 4 стадии в реальной клинической практике: применение критериев STOPP/START
Ших Е.В., Еремина С.С., Остроумова О.Д., Литвинова С.В., Пиксина Г.Ф., Эбзеева Е.Ю. 32
Тактика и особенности применения инструментальных и медикаментозных методов лечения у госпитализированных пациентов с COVID-19 и инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST: обзор литературы
Варданян А.Г., Теплова Н.В., Евсиков Е.М., Еришов А.С., Белоусова Л.Б. 45

ПАЛЛИАТИВНАЯ МЕДИЦИНА

К вопросу о принятии решений в паллиативной медицине на основе изучения непосредственных причин смерти, механизмов развития фатальных патологических процессов у онкологических больных
Введенская Е.С., Мольков А.М. 65

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Регистр пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника: клинко-демографические и фармакоэпидемиологические аспекты
Москаленко А.С., Елисеева Е.В., Чеснокова О.В., Переломова О.В. 78

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ

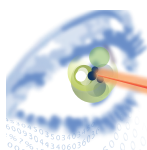
Оборот маркированных лекарственных препаратов в клинических исследованиях с использованием цифровых инструментов
Соколова О.В., Лилеева Е.Г., Исаева И.Ю., Алексеева К.С. 89
Фармакоэкономика и клинко-экономический анализ, стандартизации и оценка медицинских технологий в развитии системы лекарственного обеспечения населения России
Воробьев П.А. 97

ОЦЕНКА ТЕХНОЛОГИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Применение мосунетузамаба при рецидивирующей или рефрактерной фолликулярной лимфоме: анализ влияния на бюджет в условиях реальной клинической практики
Крысанов И.С., Крысанова В.С., Ермакова В.Ю., Куркин Д.В., Колосов Ю.А., Смольянинова А.К., Пластинина Л.В., Звонков Е.Е. 110
Влияние рационального назначения инновационных схем фармакотерапии неходжжкинских лимфом на достижение ключевых показателей национальных проектов
Дьяков И.Н., Бушкова К.К. 124

БИОМЕДИЦИНСКАЯ ЭТИКА

Будущее развитие этики научных исследований в эпоху конвергентных технологий
Белоусов Д.Ю. 134



EDITOR-IN-CHIEF
Zyryanov S. K.

Deputy Editor-In-Chief
Kolbin A. S.

Scientific editor:
Belousov D. Yu.

Editorial Board

Akhmadyar N. S.	Morozova T. E.
Ashikhmin Y. I.	Neznanov N. G.
Baturin V. A.	Omelyanovskii V. V.
Cheberda A. E.	Reshetko O. V.
Fitilev S. B.	Spassky A. A.
Frolov M. Yu.	Sychev D. A.
Gurevich K. G.	Verlan N. V.
Karpov O. I.	Volskay E. A.
Ketova G. G.	Zvartau E. E.
Krasilnikova A. V.	Zuridinova A. A.
Khokhlov A. L.	Yavelov I. S.
Krysanov I. S.	Yeliseyeva E. V.

Issuing group

Afanasyeva Elena
CEO in LLC "Publishing house OKI"
subscription
+7 (916) 986-04-65
e-mail: eva88@list.ru
site: www.izdat-okii.ru

Design and layout: **Milana Magomedova**

NEICON (Elpub lab) — www.clinvest.ru creation
and support on the Elpub Platform.

Signed in print: 30.03.2026
Printed by the printing office LLC Buki Vedi
115093, Moscow, Partiyinyj pereulok, 1/58, bld. 3, office 11
Founder: LLC "Publishing house OKI"
Published since 2001.

The journal is registered by the Federal service for supervision
of communications, information technology, and mass media.
The number of the certificate of registration ПИ № ФС77-80351.

ISSN 2588-0519

**The journal is included in the list of Higher Attestation
Commission (HAC) of the Russian Federation.**

Circulation 3700 copies. Free price.

Copyright material does not necessarily reflect the views
of the publisher. We take no responsibility
for the information contained in promotional materials.

Sites	Journals
Pharmacokinetics.ru	Pharmacokinetics and Pharmacodynamics
ClinVest.ru	Good Clinical Practice
Antibiotics-Chemotherapy.ru	Antibiotics and Chemotherapy
Patient-Oriented.ru	Patient-Oriented Medicine and Pharmacy
PharmacoGenetics-	Pharmacogenetics and
PharmacoGenomics.ru	Pharmacogenomics

Web-portals	Center for PharmacoEconomics Research
HealthEconomics.ru	Publisher OKI
izdat-Okii.ru	

CONTENTS

FROM EDITOR-IN-CHIEF

Zyryanov SK 3

CLINICAL PHARMACOLOGY

The role of monoclonal antibody drugs in the prevention of COVID-19
infection and their role in the treatment of patients with complicated
forms of the infectious disease: a literature review

Vardanyan AG, Teplova NV, Evsikov EM, Chobanyan MA, Belousova LB 4

CLINICAL CASE

Psoriasis in the context of comorbidities: a clinical case

Vikhreva MN, Martynov AA, Sychev DA, Orlova EA 17

Description of a clinical case series on the concomitant
use of valproic acid and meropenem in children

Kostyleva MN, Strok AB, Teplova NV, Umutkuzina DA 23

INTERNAL MEDICINE

Analysis of pharmacotherapy in patients with atrial fibrillation
and stage 4 chronic kidney disease in real-world clinical practice:
application of STOPP/START criteria

*Shikh EV, Eremina SS, Ostroumova OD, Litvinova SV, Piksina GF,
Ebzeeva EYu* 32

Tactics and features of the use of instrumental and drug treatment
methods in hospitalized patients with COVID-19 and myocardial
infarction with ST segment elevation: a literature review

Vardanyan AG, Teplova NV, Evsikov EM, Ershov AS, Belousova LB 45

PALLIATIVE MEDICINE

To the issue of decision-making in palliative medicine based
on the study of immediate causes of death, mechanisms
of fatal pathological processes in cancer patients

Vvedenskaya ES, Molkov AM 65

PHARMACOEPIDEMOLOGY

Registry of patients with inflammatory bowel diseases: clinical,
demographic and pharmacoepidemiological aspects

Moskalenko AS, Eliseeva EV, Chesnokova OV, Perelomova OV 78

PROVISION OF DRUGS

Circulation of labeled medicinal products in clinical trials using digital tools

Sokolova OV, Lileeva EG, Isaeva IYu, Alekseeva KS 89

PharmacoEconomics and clinical-economic analysis, standardization
and evaluation of medical technologies in the development of the drug
provision system for the population of Russia

Vorobyov PA 97

HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

Mosunetuzumab in relapsed or refractory follicular lymphoma:
a budget impact analysis in real-world clinical practice

*Krysanov IS, Krysanova VS, Ermakova VYu, Kurkin DV,
Kolosov YuA, Smolyaninova AK, Plastinina LV, Zvonkov EE* 110

Impact of rational prescribing of innovative pharmacotherapy regimens
for non-Hodgkin lymphomas on achieving key performance indicators
of national projects

Dyakov IN, Bushkova KK 124

BIOMEDICAL ETHICS

Future developments of research ethics in the age of converging technologies

Belousov DYU 134

Уважаемые коллеги, дорогие друзья!



Перед вами первый выпуск журнала «Качественная клиническая практика» в 2026 году. Но этот номер — не просто очередное издание. Сегодня мы отмечаем важный юбилей: ровно 25 лет назад, в 2001 году, вышел первый номер нашего журнала.

Четверть века — срок значимый. За это время «Качественная клиническая практика» прошла путь от небольшого специализированного издания до одного из ведущих научно-практических журналов в области клинических исследований, фармакоэкономики, стандартизации и оценки медицинских технологий. И сегодня, оглядываясь назад, я с гордостью могу сказать: всё это время мы оставались верны своим принципам — публиковать только качественные, рецензируемые материалы, которые помогают врачам, исследователям и организаторам здравоохранения принимать обоснованные решения.

Юбилейный номер продолжает традицию публикации научных и клинических материалов, отражающих современные подходы в диагностике, лечении и фармакотерапии. Он посвящён актуальным вопросам медицины, объединяющим инновационные методы терапии и оптимизацию ведения пациентов с множественными коморбидными состояниями.

В центре внимания выпуска находится клиническая фармакология, в частности, применение моноклональных антител в профилактике и лечении COVID-19. В обзоре литературы, подготовленном коллективом авторов из РНИМУ им. Н.И. Пирогова, анализируется терапевтическая ценность препаратов на основе моноклональных антител, их эффективность в снижении вирусной нагрузки, частоты госпитализаций и смертности у пациентов из групп риска. Особое внимание уделяется вопросам безопасности, эффективности в отношении новых штаммов вируса и интеграции данных препаратов в клиническую практику.

Также в номере представлены клинические случаи, иллюстрирующие успешное долгосрочное применение гуселькумаба у пациента с тяжёлым псориазом и множественными сопутствующими заболеваниями. Этот пример подтверждает возможность достижения стойкого контроля над заболеванием даже в сложных клинических ситуациях. Другой случай посвящён анализу взаимодействия вальпроевой кислоты и меропенема у детей, что подчёркивает важность терапевтического лекарственного мониторинга для обеспечения безопасности фармакотерапии в педиатрической практике.

В разделе, посвящённом внутренним болезням, приведены результаты исследования применения критериев STOPP/START у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек 4 стадии. Полученные данные указывают на необходимость дальнейшей оптимизации фармакотерапии у полиморбидных больных и важность использования подобных инструментов в реальной клинической практике.

Отдельное внимание уделяется вопросам фармакоэпидемиологии и лекарственного обеспечения, включая организацию регистров пациентов, цифровизацию клинических исследований, а также фармакоэкономические аспекты развития системы лекарственного обеспечения в России. В этом контексте особенно ценной представляется историческая статья о становлении фармакоэкономики и клинико-экономического анализа в нашей стране — живое свидетельство того, как формировалась отечественная профессиональная школа.

Кроме того, в выпуске затрагиваются вопросы биомедицинской этики в эпоху конвергентных технологий, что особенно актуально в условиях быстрого развития биомедицинских инноваций.

Юбилей — это не только дата, но и повод сказать спасибо. Благодарю членов редакционной коллегии, рецензентов, авторов и, конечно, наших читателей. Без вашей поддержки, доверия и активного участия журнал не состоялся бы. Этот выпуск наглядно демонстрирует, как современные научные данные могут быть интегрированы в повседневную клиническую практику для повышения качества медицинской помощи.

Мы надеемся, что материалы этого номера окажутся полезными для врачей, исследователей и организаторов здравоохранения. Желаем вам продуктивного чтения, новых профессиональных открытий и оставаться с нами в следующие 25 лет!

*С уважением,
Сергей Кенсаринович Зырянов
Главный редактор журнала
«Качественная клиническая практика»*



Место препаратов из группы моноклональных антител в профилактике инфицирования вирусом ковид-19 и роль в терапии пациентов с осложнёнными формами инфекционного заболевания: обзор литературы

Варданян А. Г., Теплова Н. В., Евсиков Е. М., Чобанян М. А., Белоусова Л. Б.

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова»,
Москва, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Глобальная пандемия COVID-19 стимулировала интенсивную разработку новых методов иммунопрофилактики и терапии, среди которых особое место занимают моноклональные антитела (мАТ), нейтрализующие вирус SARS-CoV-2.

Цель. Определить место и терапевтическую ценность препаратов на основе моноклональных антител для профилактики инфицирования и лечения пациентов с COVID-19, включая осложнённые формы заболевания.

Основные положения. В обзоре представлены иммунологические основы создания мАТ, нацеленных преимущественно на спайковый (S) белок вируса, в частности на домен связывания с рецептором АПФ2. Проанализированы результаты ключевых доклинических исследований и международных рандомизированных клинических исследований (BLAZE-1, REGEN-COV, PROVENT, TACKLE) таких препаратов, как бамланивимаб/этесевимаб, касиривимаб/имдеви-маб, тиксагевимаб/цилгавимаб. Показано, что применение мАТ, особенно в виде комбинированных коктейлей, у амбулаторных пациентов из групп высокого риска приводит к достоверному снижению вирусной нагрузки, сокращению частоты госпитализаций, прогрессирования в тяжёлые формы и смертности. Обсуждаются вопросы безопасности, эффективности против новых вариантов вируса и перспективы интеграции мАТ в клиническую практику.

Заключение. Препараты моноклональных антител представляют собой эффективный инструмент для профилактики и раннего лечения COVID-19, демонстрируя значимую клиническую пользу у уязвимых групп пациентов.

Ключевые слова: COVID-19; SARS-CoV-2; моноклональные антитела; профилактика; лечение; нейтрализующие антитела; амбулаторные пациенты; клинические исследования; бамланивимаб; касиривимаб/имдеви-маб; тиксагевимаб/цилгавимаб

Для цитирования: Варданян А. Г., Теплова Н. В., Евсиков Е. М., Чобанян М. А., Белоусова Л. Б. Место препаратов из группы моноклональных антител в профилактике инфицирования вирусом ковид-19 и роль в терапии пациентов с осложнёнными формами инфекционного заболевания: обзор литературы. *Качественная клиническая практика*. 2026;(1):4–16. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0010>. EDN: UDKQFW.

Поступила: 12.12.2025. **В доработанном виде:** 16.01.2026. **Принята к печати:** 17.01.2026. **Опубликована:** 30.03.2026.

The role of monoclonal antibody drugs in the prevention of COVID-19 infection and their role in the treatment of patients with complicated forms of the infectious disease: a literature review

Argishti G. Vardanyan, Natalia V. Teplova, Evgeny M. Evsikov, Margarita A. Chobanyan, Ludmila B. Belousova
Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Abstract

Relevance. The global COVID-19 pandemic has spurred the intensive development of new immunoprophylaxis and treatment methods, among which monoclonal antibodies (mAbs) neutralizing the SARS-CoV-2 virus hold a special place.

Objective. To determine the place and therapeutic value of monoclonal antibody-based drugs for the prevention of infection and treatment of patients with COVID-19, including complicated forms of the disease.

Main points. The review presents the immunological rationale for developing mAbs targeting primarily the viral spike (S) protein, specifically the receptor-binding domain (RBD) interacting with ACE2. The results of key preclinical studies and inter-

national randomized clinical trials (BLAZE-1, REGEN-COV, PROVENT, TACKLE) of drugs such as bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab, tixagevimab/cilgavimab are analyzed. It is shown that the use of mAbs, especially as combined cocktails, in high-risk outpatients leads to a significant reduction in viral load, hospitalization rates, progression to severe forms, and mortality. Issues of safety, efficacy against new viral variants, and prospects for integrating mAbs into clinical practice are discussed.

Conclusion. Monoclonal antibody drugs represent an effective tool for the prevention and early treatment of COVID-19, demonstrating significant clinical benefit in vulnerable patient groups.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; monoclonal antibodies; prevention; treatment; neutralizing antibodies; outpatients; clinical trials; bamlanivimab; casirivimab/imdevimab; tixagevimab/cilgavimab

For citation: Vardanyan AG, Teplova NV, Evsikov EM, Chobanyan MA, Belousova LB. The role of monoclonal antibody drugs in the prevention of COVID-19 infection and their role in the treatment of patients with complicated forms of the infectious disease: a literature review. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2026;(1):4–16. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0010>. EDN: UDKQFW.

Received: 12.12.2025. **Revision received:** 16.01.2026. **Accepted:** 17.01.2026. **Published:** 30.03.2026.

Актуальность / Actuality

Последствия пандемии коронавирусной болезни, или COVID-19 (CoronaVirus Disease 2019), тяжело отразились на здоровье населения и состоянии системы здравоохранения во всём мире и вызвали значительные изменения в стратегии, подходах к лечению и в профилактике вирусных заболеваний. По состоянию на конец марта 2022 г., когда наметился существенный спад заболеваемости, по данным статистики Всемирной организации здравоохранения в мире было уже зарегистрировано 500 269 744 случая заражения и 6 192 488 смертей от COVID-19 [1].

Глобальное распространение заболевания во многих регионах мира инициировало разработку и совершенствование методов иммунологической профилактики и лечения этой патологии и создание целого ряда эффективных противовирусных вакцин [2, 3]. Увеличение заболеваемости населения во время пандемии стимулировало проведение в ряде научных центров исследований по разработке новых методов лечения, включая введение антител с плазмой крови переболевших пациентов, способствовало разработке новых технологий получения большого количества моноклональных антител, нейтрализующих коронавирус тяжёлого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2). За короткие сроки в разгар эпидемии было разработано шесть моноклональных антител, получивших разрешение на экстренное применение (EUA) от контролирующих внедрение лекарственных средств в медицинскую практику организаций в США и Южной Корее [4, 5].

Создание новых эффективных средств иммунной терапии для смягчения последствий пандемии COVID-19 явилось насущной глобальной потребностью во всех странах мира. В многочисленных исследованиях было установлено, что нейтрализующие

антитела являются эффективными противовирусными средствами, поскольку их можно быстро использовать для предотвращения прогрессирования заболевания и они могут ускорить выздоровление пациента без необходимости полностью развитого иммунитета хозяина (*Tuccori M et al.*, 2020 г.; *Kumar S и соавт.*, 2021 г.) [6, 7].

Лекарственные препараты, представляющие собой моноклональные антитела (мАТ), по данным ряда научных публикаций, произвели революцию в лечении ряда заболеваний человека, включая рак, аутоиммунные и воспалительные состояния. Их широкое использование в медицинской фармакотерапии представляет собой новый этап в лечении инфекционных заболеваний. В течении последнего десятилетия инновационные методы иммунологии позволили быстро изолировать антитела от выздоравливающих субъектов, гуманизированных животных или библиотек, собранных *in vitro* и доказали, что мАТ могут быть эффективным средством против новых высоковирулентных патогенов и их мутантных форм. За прошедшее с начала эпидемии ковид-19 пятилетие было разработано очень большое количество мАТ для борьбы с COVID-19 [8].

Терапия моноклональными антителами открывает существенные перспективы для предупреждения и лечения COVID-19. Уже в марте 2020 года в регионе первоначальной вспышки этой вирусной инфекции и в США было создано Китайское общество антител для координации мероприятий по иммунологической защите населения от опасности распространения ковид-19, которое в сотрудничестве с Обществом антител инициировало программу «COVID-19 Antibody Therapeutics Tracker» («Tracker») для отслеживания проводимых вмешательств на основе антител в доклинических и клинических научных разработках во всём мире (Китайское общество антител,

Кембридж, Массачусетс, США). В работе общества и создании новых мАТ активное участие приняли общество антител США (Фрамингем, Массачусетс), национальный институт рака, национальный институт здравоохранения (Бетесда, Мэриленд, США) [9].

Созданная в Европе членами Оксфордской группы белковой информатики и экспертами кафедры статистики Оксфордского университета (Великобритания) новая база данных с названием CoV-AbDab содержала данные о более чем 1400 опубликованных или запатентованных антителах и нанотелах, связывающихся как минимум с одним бета-коронавирусом. являясь первой библиотекой антител, связывающихся как с SARS-CoV-2, так и с другими бета-коронавирусами, такими как SARS-CoV-1 и MERS-CoV (*Raybould MIJ et al.*, 2021 г.) [10]. Экспертами этих организаций и структур было установлено, что большинство белковых соединений из числа кандидатов на антитела против SARS-CoV-2, по-видимому, нацелены на вирусный спайковый белок (белок S) и многие из них представляют собой полноразмерные моноклональные антитела (*Yang L et al.*, 2020 г.) [11]. В число антител, блокирующих S белок коронавируса-19 SARS-CoV-2, были внесены сведения по клиническим исследованиям, включавшие мАТ LY-CoV555, REGN-COV2, JS016, TY027, CT-P59, BRII-196, BRII-198 и SCTA01. Предполагалось, что клинические оценки и проведённые испытания нейтрализующих антител SARS-CoV-2 помогут определить полезность этих антител как нового класса терапевтических средств для лечения COVID-19 и прогнозируемых видов коронавирусных инфекций [11].

Уже в августе 2020 года в США база данных исследований противовирусных препаратов для борьбы с коронавирусами (CoV-RDB; covdb.stanford.edu) содержала данные о более 2800 экспериментов с культурами клеток, анализов проникновения и биохимических экспериментов, а также свыше 250 исследований на животных моделях и 70 клинических исследований из более чем 400 опубликованных статей. Этот комплекс научной информации более чем на 80% содержал данные о вирусах SARS-CoV-2, SARS-CoV и MERS-CoV. По данным сотрудников отделения инфекционных заболеваний медицинской школы Стэнфордского университета (Стэнфорд, Калифорния, США), примерно в 75% экспериментов использовались новые соединения, включая моноклональные антитела и ингибиторы связывания рецепторов, ингибиторы вирусной протеазы, ингибиторы действующие на организм, и ингибиторы полимеразы, вещества класса интерферонов, ингибиторы слияния и ингибиторы протеаз клеток животных

или человека. Из более 970 соединений с установленными или предполагаемыми механизмами действия свыше 14% были лицензированы в США по другим показаниям, а в 60% случаев это были доклинически исследуемые препараты или соединения [12, 13].

В число работ по поиску антител, блокирующих S белок коронавируса-19 SARS-CoV-2, были включены сведения по целому ряду клинических исследований, характеризующие препараты мАТ LY-CoV555, REGN-COV2, JS016, TY027, CT-P59, BRII-196, BRII-198 и SCTA01. Предполагалось, что клинические испытания этих нейтрализующих SARS-CoV-2 антител помогут определить их полезность как нового класса терапевтических средств для лечения COVID-19 и прогнозируемых, в том числе мутирующих, видов коронавирусных инфекций [11]. За этот период времени применение различных вируснейтрализующих АТ для лечения коронавирусной инфекции было одобрено американской организацией по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) в 2020–2021 гг. [4, 5].

Иммунологические и биохимические основы и предпосылки для создания препаратов моноклональных антител и их использования для профилактики и лечения пациентов с ковид-19.

Согласно исследованиям проведенным специалистами по биохимии, иммунологии, вирусологии, фармакологии и в области организации здравоохранения человеческие моноклональные антитела (мАТ), нейтрализующие тяжёлый острый респираторный синдром коронавируса 2 (SARS-CoV-2) и его варианты, представляют собой перспективную возможность профилактики вирусного поражения и инфицирования, как и лечения уже развившегося заболевания и устранения постковидных органических изменений у выздоровевших индивидуумов [7]. Большинство человеческих моноклональных антител (мАТ, mAbs), нейтрализующих SARS-CoV-2, распознают домен связывания рецептора белка спайка (S) и блокируют взаимодействие вируса с клеточным рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2, ангиотензина II типа сопряжённого с G-белком (GPCR) (*Suryadevara N et al.*, 2021 г.) [14]. Белок шипа (S) вируса-CoV-2 может быть основной целью нейтрализующих антител (нАТ, Nabs). Они по большей части нацелены либо на домен связывания рецептора (RBD), либо на N-концевой домен (NTD) гликопротеина шипа [10, 12].

По данным метаанализа проведённого британскими авторами из Оксфордского университета (Оксфордская группа белковой информатики), из 1400 антител и нанотел против коронавируса

1130 связывается с SARS-CoV-2 посредством этих структур (Raybould MIJ *et al.*, 2021 г.) [10]. Американские иммунологи из Отделения биологии и биологической инженерии калифорнийского технологического института (Пасадена, Калифорния, США) Barnes CO *et al.* (2020 г.), подразделяют RBD-специфические NAbs на 4 основных класса (I, II, III и IV) [8, 15, 16]. Антитела NAbs (nAT) класса I и II взаимодействуют с область связывания ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2) или область «рецептор-связывающего мотива» (RBM) RBD на гликопротеине шипа [15]. Проведённые структурные сравнения позволили исследователям классифицировать антитела по следующим категориям: нейтрализующие антитела, кодируемые сегментом гена VH3–53 с короткими петлями CDRH3, которые блокируют ACE2 и связываются только с «верхними» RBD [12], нейтрализующие антитела, блокирующие ACE2, которые связываются как с верхними, так и с «нижними» RBD и могут связываться с соседними RBD [15], нейтрализующие антитела, которые связываются вне сайта ACE2 и распознают как восходящие, так и нисходящие RBD и ранее описанные антитела, которые не блокируют ACE2 и связываются только с нисходящими RBD [16]. Область RBM отвечает за первичный контакт с рецептором ACE2 хозяина для инициирования проникновения вируса [17]. Антитела IV класса, зависящие от региона ядра I, NAbs обладают широкой нейтрализующей активностью против SARS-CoV-2, его вариантов и других родственных коронавирусов [10, 12, 15, 18]. Сравнительно недавно были идентифицированы NAbs, нацеленные на новые эпитопы на домене S2 (регион спирали ствола) шипа, которые обладают широкой нейтрализующей активностью, т.е. нейтрализуют связанные с SARS и другие человеческие коронавирусы (hCoV) [19–22]. Сотрудники отдела иммунологии и микробиологии научно-исследовательского институт Скриппса (Калифорния, США) представили доказательства предсуществующих перекрёстно-реактивных сывороточных антител к SARS-CoV-2 у предпандемических доноров и наличие предсуществующих перекрёстно-реактивных В-клеток памяти, которые активируются во время инфекции SARS-CoV-2. Согласно полученным ими данным, моноклональные антитела имеют различную степень перекрёстной реактивности с бета-коронавирусами, включая SARS-CoV-1 и эндемичные коронавирусы [19–22].

В исследованиях иммунологов было установлено, что большинство человеческих моноклональных антител (mAT, mAbs), нейтрализующих SARS-CoV-2, распознают домен связывания рецептора

белка спайка (S) и блокируют взаимодействие вируса с клеточным рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 [14]. Большинство человеческих моноклональных антител (mAbs), нейтрализующих SARS-CoV-2, распознают домен связывания рецептора спайкового белка (S) и блокируют взаимодействие вируса с клеточным рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2. Анализируя панель человеческих mAT (mAbs), связывающихся с различными эпитопами на N-концевом домене (NTD) белка S, полученных от реконвалесцентных доноров SARS-CoV-2, исследователи из центра вакцинации и медицинского центра Университета Вандербильта (Нэшвилл, Теннесси, США) обнаружили, что большинство из них обладает нейтрализующей активностью. При этом только два mAT (mAbs COV2–2676 и COV2–2489) ингибировали инфекцию аутентичных вирусов SARS-CoV-2 и рекомбинантных вирусов VSV/SARS-CoV-2. Авторы картировали их связывающие эпитопы с помощью аланинового сканирующего мутагенеза и отбора функциональных вариантов избегания нейтрализации S SARS-CoV-2. Данные исследования показали, что эти антитела нейтрализуют частично, ингибируя этап после присоединения в цикле инфекции, COV2–2676 и COV2–2489, обеспечивая возможность как профилактики, так и терапии, а для оптимальной защиты требовались эффекторные функции Fc. Исследователями был сделан вывод, что вирусная инфекция обуславливает синтез в организме мощных моноклональных антител, специфичных к NTD, которые используют нейтрализующую и Fc-опосредованную активность для защиты от инфекции SARS-CoV-2 [14].

На основании полученных сведений было создано несколько нейтрализующих моноклональных антител (mAbs) к тяжёлому острому респираторному синдрому коронавируса 2 (SARS-CoV-2), которые были признаны эффективными в профилактике ковид-19, а FDA США выдало разрешения на экстренное их использование для нейтрализации mAT (mAbs) у амбулаторных, негоспитализированных пациентов с лёгкой и средней степенью тяжести COVID-19 [4, 5].

В специальной литературе большое внимание уделяется возможностям замены противовирусной терапии нейтрализующими моноклональными антителами, где дозирование для обеспечения надлежащей нейтрализующей способности антител может быть более точным. В аналитическом обзоре английских авторов из исследовательского центра Ботнара (Оксфордский университет, Оксфорд, Великобритания), Taylor PC *et al.* (2021 г.), было отмечено, что

процесс массового производства рекомбинантных моноклональных антител уже стал полноценным и адекватным для удовлетворения спроса и конкурентоспособным по эффективности и по стоимости с другими методами лечения. С помощью применения нейтрализующих моноклональных антител возможно преодолевать ограничения, характерные для реконвалесцентной плазматической терапии (СРТ) (в том числе снижать риск заболеваний, передающихся с компонентами крови, уменьшать период времени необходимый для продукции высокоаффинных антител и риск недостаточной выработки антител). Помимо этого, высокий титр нейтрализующих антител, который необходим для достаточной эффективности терапии донорской плазмой, присутствующим нейтрализующим моноклональным антителам. Исследователи проблемы и эксперты считают, что имеется необходимость эффективного внедрения в клиническую практику, в том числе применения нейтрализующих мАТ и реконвалесцентной плазмы для лечения SARS-CoV-2 [23].

Данные современной иммунологии, опирающиеся на составленные универсальные библиотеки мАТ полученных от здоровых доноров-людей обладают тем преимуществом, что антитела можно генерировать быстро, независимо от доступности материала, от выздоравливающих пациентов в условиях пандемии. Сотрудники Брауншвейгского института биохимии, биотехнологий и биоинформатики (Германия) представили данные по использованию фогового дисплея для отбора антител к спайкам против SARS-CoV-2 из библиотек генов нативных человеческих антител HAL9/10 и последующую идентификацию более 300 уникальных полностью человеческих антител против S1. Ими установлено, что 17 антител связываются с RBD, демонстрируя ингибирование связывания спайка с клетками, экспрессирующими ACE2 как scFv-Fc, и нейтрализуют активную инфекцию вируса SARS-CoV-2 клеток VeroE6. Исследователи показали, что антитело STE73-2E9 обладает свойством нейтрализации активного SARS-CoV-2 как IgG и связывается с интерфейсом ACE2-RBD *in vitro* [24].

Китайские авторы из лаборатории микробной физиологической и метаболической инженерии CAS института микробиологии китайской академии наук (Пекин, Китай) сообщили о выделении двух специфических человеческих моноклональных антител (обозначенных CA1 и CB6) от пациента, выздоравливающего от COVID-19. CA1 и CB6 продемонстрировали их мощную активность для нейтрализации, специфичную для SARS-CoV-2 *in vitro*. Введение

мАТ CB6 ингибировало заражение вирусом SARS-CoV-2 у макак-резусов и было эффективно при применении в лечебных целях. Ими были проведены структурные исследования, которые показали, что CB6 распознает эпитоп, который перекрывается с сайтами связывания ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) в домене связывания рецептора SARS-CoV-2, и тем самым препятствует взаимодействию вируса с рецептором, как через механизм стерического препятствия, так и при прямой конкуренции за остатки интерфейса. По мнению авторов мАТ CB6 заслуживает дальнейшего изучения в качестве кандидата для клинического применения [25].

Высокая противовирусная активность ряда полученных препаратов мАТ была показана в работе сотрудников секции вирусологии отделения инфекционных заболеваний и иммунологии Утрехтского университета (Утрехт, Нидерланды). В публикации Wang C *et al.* уже в 2020 г. сообщалось о человеческом моноклональном антителе, которое нейтрализует SARS-CoV-2 (и SARS-CoV) в клеточной культуре [26]. Для идентификации нейтрализующих антител SARS-CoV-2 исследователями была проведена оценка ИФА-(перекрёстной) реактивности супернатантов, содержащих антитела, из коллекции 51 гибридомы SARS-S, полученной от иммунизированных трансгенных мышей H2L2, которые кодируют химерные иммуноглобулины с переменными тяжёлыми и лёгкими цепями человека и константными областями крысиного происхождения. Четыре мАТ из 50 супернатантов гибридомы SARS-S отличались ИФА-перекрёстным взаимодействием с субъединицей SARS2-S1, из которых у одного 47D11 имелась нейтрализующая активность против SARS-S и псевдотипированной инфекции SARS2-S VSV. Химерное антитело 47D11 H2L2 было модифицировано исследователями в полностью человеческий иммуноглобулин, за счёт клонирования переменных участков тяжёлой и лёгкой цепи человека в изотипическую структуру человеческого иммуноглобулина G1. Рекombинантно экспрессированное человеческое антитело 47D11 исследователи использовали для проведения дальнейшей оценки. По мнению авторов, это клонированное перекрёстно нейтрализующее антитело тропно к общему эпитопу таких вирусов и может иметь достаточный потенциал для профилактики и лечения COVID-19 [26].

Su SC *et al.* (2021 г.) из института клеточной и органной биологии Academia Sinica (Тайбэй, Тайвань) сообщили о создании и привели характеристики серии химерных антител против домена связывания рецепторов (RBD) спайкового белка тяжёлого

острого респираторного синдрома коронавируса 2 (SARS-CoV-2) [27]. Отдельные синтезированные антитела способны проявлять исключительно мощную нейтрализующую активность *in vitro* и *in vivo*, а самые активные из них нацелены на три различных неперекрывающихся эпитопа в пределах домена связывания спайкового белка рецептора (RBD), рецептор-связывающий домен спайкового белка (S) коронавируса SARS-CoV-2 (вируса, вызвавшего эпидемию COVID-19), который расположен на S1-субъединице S-белка [27]. Криоэлектронно-микроскопические анализы двух высокоэффективных антител в комплексе с спайковым белком SARS-CoV-2 показали, что они могут быть особенно полезны при объединении в коктейльную терапию. Эффективность этого коктейля антител была подтверждена исследователями на моделях мышей и хомяков, инфицированных SARS-CoV-2, в качестве профилактического и постинфекционного лечения. По их данным, при появлении более инвазивных, мутантных вариантов SARS-CoV-2, терапия с помощью коктейля антител открывает большие перспективы для контроля заболевания и предотвращения развития лекарственной устойчивости [27].

Таким образом, изучение иммунологической структуры вируса ковид-19 и данных из составленных универсальных библиотек мАТ, полученных от здоровых доноров-людей, позволило в короткие сроки идентифицировать молекулярные структуры домена связывания рецептора белка спайка (S) и с их помощью получить антитела направленно связывающие с клеточным рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 и блокирующие процессы взаимодействия вируса с этими белковыми структурами в различных клетках и тканях экспериментальных животных. Эффективность этих мАТ и коктейля антител была подтверждена на клеточных и органных моделях мышей и хомяков, инфицированных SARS-CoV-2, как в качестве профилактического, так и постинфекционного лечения, но имеется необходимость клинических доказательств их эффективности и безопасности для внедрения в широкую практику.

Клинические исследования по оценке эффективности применения препаратов моноклональных антител (мАТ) у амбулаторных пациентов, с целью первичной профилактики инфицирования вирусом ковид-19.

С появлением инновационных технологий в этиотропной терапии COVID-19 для лечения пациентов с иммунодефицитными состояниями и с высоким риском тяжёлого течения коронавирусной инфекции в лечении заболевания открылись новые перспекти-

вы. Применение различных вируснейтрализующих мАТ для лечения коронавирусной инфекции было одобрено FDA в 2020–2021 гг. [4, 5].

Препарат бамланивимаб был первым разрешённым моноклональным антителом для лечения COVID-19 (9 ноября 2020 г.) и получил санкцию на использование (EUA) для лечения лёгкой и средней степени тяжести COVID-19 у взрослых и детей в возрасте 12 лет (более 40 кг) и старше, в тех случаях, когда имеется положительный результат теста на COVID-19 и у пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания до тяжёлых форм COVID-19 и/или необходимости госпитализации [28]. Препарат мАТ бамланивимаб (bamlanivimab, LY-CoV555, LY3819253) — представляет собой нейтрализующее моноклональное антитело, нацеленное на рецептор-связывающий домен белкового шипа на поверхности вируса SARS-CoV-2, а принцип его действия основан на возможном блокировании входа вируса в клетку [29]. Он прошёл клинические испытания в качестве лекарственного средства против вируса COVID-19 [28].

В Российской Федерации действует разрешение на временное обращение в условиях пандемии комбинированных мАТ (бамланивимаб/этесивимаб, касиривимаб/имдевивимаб, цилгавимаб/тиксагевимаб) и однокомпонентных (сотровивимаб, регданвивимаб) препаратов, созданных на основе рекомбинантных моноклональных АТ (МАТ) человека класса IgG1 с прямым противовирусным действием. Все мАТ к SARS-CoV-2 показаны для лечения взрослых и детей (старше 12 лет) с COVID-19 лёгкой и средней степени тяжести, предназначены для применения в амбулаторных или стационар-замещающих условиях и наиболее эффективны при как можно более раннем назначении [30].

Эффективность препарата мАТ бамланивимаба у амбулаторных пациентов с диагностированным лёгким или средне-тяжёлым течением COVID-19 оценивалась в нескольких рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, в том числе в американском исследовании BLAZE-1, проведённом сотрудниками медицинского факультета института заболеваний лёгких и медицинского центра Cedars-Sinai (Лос-Анджелес, США) [28]. Исследователями предполагалось, что вируснейтрализующие моноклональные антитела снизят вирусную нагрузку, облегчат симптомы и предотвратят прогрессирование заболевания, развитие респираторных осложнений и уменьшат потребность в госпитализации. Ими были случайным образом распределены более 450 пациентов с диагностированным лёгким

или средне-тяжёлым течением COVID-19 с целью однократного внутривенного введения нейтрализующего антитела LY-CoV555 (бамланивимаба) в трёх дозах от 700 до 7000 мг и в сравнении с назначением плацебо. В работе оценивались количественные вирусологические конечные точки и клинические исходы. Результаты сравнивали по изменению вирусной нагрузки от исходного уровня через 10 дней. Полученные в исследовании данные свидетельствовали о снижении логарифма вирусной нагрузки более чем в 3,5 раза от исходного уровня, что для всей совокупности пациентов соответствовало элиминации более 99% вирусной РНК. В зависимости от использованных дозировок мАТ, меньшие различия по сравнению с исходным уровнем наблюдались у пациентов, получавших препарат в минимальной дозе 700 мг, как и в максимальной 7,0 г. Оптимальной для профилактики вирусной инфекции оказалась доза 2,8 г. Отрицательные эффекты терапии мАТ, ухудшение состояния и необходимость в госпитализации или обращения в отделение неотложной помощи в связи с инфицированием COVID-19, составили 1,5% в группе терапии и более 6,0% в группе плацебо. Исследователями был сделан вывод, что одна из трёх доз бамланивимаба (нейтрализующего мАТ LY-CoV555), по-видимому, увеличила естественное снижение вирусной нагрузки с течением времени, тогда как другие дозы не ускорили этого эффекта к 10-му дню после применения препарата [28, 31]

В другом фрагменте этого американского исследования, проведённого сотрудниками Массачусетской больницы общего профиля и Гарвардской медицинской школы в Бостоне *Dougan M et al.* (2021 г.), BLAZE-1 фазы III у пациентов с недавно диагностированной лёгкой и средней степенью тяжести COVID-19 в амбулаторных условиях и имеющих высокий риск прогрессирования заболевания до тяжёлой формы исследовалась эффективность однократного внутривенного введения препарата 2800 мг бамланивимаба и 2800 мг этесевимаба (вводимых одновременно), либо плацебо в течение 3 дней после лабораторного подтверждения диагноза тяжёлого острого респираторного синдрома, вызванного коронавирусом 2 (SARS-CoV-2) [32]. Исследователями оценивалось общее клиническое состояние пациентов, определяемое как госпитализация в связи с COVID-19 или летальный исход от любых причин через 30 дней в выборке из более 1 тыс. рандомизированных пациентов, которым проводилась инъекция бамланивимаба-этесевимаба или назначалось плацебо. Средний возраст пациентов превышал 50 лет, но более 50% составляли подростки и жен-

щины. В конце срока наблюдения было зарегистрировано 2% случаев заболевания с необходимостью госпитализации — в группе бамланивимаба-этесевимаба, связанных с COVID-19, а в группе плацебо — 7%. Относительная разница рисков составила 70% и была достоверно большей в группе плацебо. В группе пациентов с ковид-19, получивших инъекции мАТ бамланивимаба-этесевимаба не было зарегистрированных летальных случаев, а сравниваемой она составила 1,7%. На 7-й день наблюдения, в группе пациентов, получивших инъекции бамланивимаба и этесевимаба наблюдалось более значимое изменение логарифма вирусной нагрузки по сравнению с исходным уровнем, чем у пациентов получавших плацебо. Исследователи пришли к выводу, что терапия мАТ в группе амбулаторных пациентов высокого риска комбинацией бамланивимаба и этесевимаба привела к снижению частоты госпитализаций и смертей, связанных с COVID-19, по сравнению с плацебо, а также способствовала снижению вирусной нагрузки SARS-CoV-2 [32].

Один из фрагментов американского многоцентрового рандомизированного исследования BLAZE-1 был выполнен сотрудниками медицинского центра университета Бэйлора и научно-исследовательского института Скотта и Уайта Бэйлора (Даллас, Техас, США). Авторами *Gottlieb RL et al.* (2021 г.), оценивалось влияние бамланивимаба, в качестве монотерапии или в комбинации с препаратом мАТ этесевимабом, на вирусную нагрузку у пациентов с лёгкой и умеренной формой COVID-19 [33]. Исследование ставило своей целью изучить влияние монотерапии бамланивимабом и комбинированной терапии бамланивимабом и этесевимабом на вирусную нагрузку и вызванного коронавирусом тяжёлого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2). В него было включено более 610 пациентов с лёгкой и средней степенью тяжести COVID-19. Анализировались данные исследования проводимого в 49 центрах США с участием амбулаторных пациентов, имевших положительные результаты теста на инфекцию SARS-CoV-2 и с одним или несколькими лёгкими или умеренно выраженными симптомами заболевания. На первом этапе в исследование включали пациентов, получавших монотерапию бамланивимабом или плацебо, а затем анализировали данные заболевших ковид-19, у получавших бамланивимаб и этесевимаб или плацебо. Все пациенты были рандомизированы в группах по 100 человек для получения однократной инфузии бамланивимаба в дозах 0,7, 2,8 или 7,0 г, а комбинированную терапию препаратами мАТ и инъекции 2,8 г бамланивимаба и 2,8 г этесевимаба

получили 110 пациентов. Эффект плацебо исследователи оценили у 150 инфицированных лиц. Изменение вирусной нагрузки SARS-CoV-2 определяли через 10 дней наблюдения. Изучали в динамике 9 заранее заданных вторичных показателей, путем сравнения каждой группы лечения с плацебо, а также 3-х показателей вирусной нагрузки, 5-ти симптомов и одного варианта клинического исхода (часть пациентов с госпитализацией или обращением в отделение неотложной помощи, или смертью на 29-й день от осложнений COVID-19). В результате исследователи установили, что изменение логарифма вирусной нагрузки, по сравнению с исходным значением на 11-й день от момента вмешательства, составило в группах с различной дозировкой препарата (700-2800-7000 мг) от -3,5 до -4,1 раза. Из вторичных показателей эффективности лечения различия между каждой группой лечения и группой плацебо были статистически значимыми для 10 параметров и симптомов из 84 конечных точек. Процент пациентов, направленных на госпитализацию или с обращением в отделение неотложной помощи в связи с COVID-19, составил 5,8% в группе плацебо и был достоверно ниже 0,9–2,0% в группах с различными дозировками препарата и 0,9% в группе комбинированной терапии. Среди побочных эффектов терапии мАТ исследователями была отмечена реакция гиперчувствительности немедленного типа были зарегистрированы у 9 пациентов (у 6-ти в группе бамланивимаба, у 2-х в группе комбинированной терапии и 1-го — в группе плацебо). Летальных случаев в ходе исследования не было. Авторами был сделан вывод, что среди амбулаторных пациентов с лёгкой и средней степенью тяжести COVID-19, лечение бамланивимабом и этесевимабом, по сравнению с плацебо, сопровождалось статистически значимым снижением вирусной нагрузки SARS-CoV-2, при проведении анализа через 11 дней; а при монотерапии только бамланивимабом значимой разницы в снижении вирусной нагрузки не наблюдалось. Исследователи считают перспективным проведение клинических исследований по оценке эффективности антиспайк-нейтрализующих моноклональных антител у пациентов не только для профилактики прогрессирования заболевания в амбулаторных условиях, но и в стационарных условиях у госпитализированных пациентов с тяжёлыми осложнениями COVID-19 [33].

Оценке эффективности применения комбинированной терапии препаратами мАТ у амбулаторных пациентов с ковид-19 было посвящено американское многоцентровое исследование REGN-COV2, по при-

менению нейтрализующего коктейля антител, у амбулаторных пациентов с COVID-19, организованное и координируемое компанией R. Pharmaceuticals (Тарритаун, штат Нью-Йорк, США) [34]. Для выполнения задач исследования все пациенты были рандомизированы для получения плацебо или препарата мАТ REGN-COV2 в низкой или высокой дозе. В исследование были включены лица в возрасте не моложе 18 лет и при отсутствии показаний для стационарного лечения. У всех была подтверждена инфекция SARS-CoV-2, при положительном результате теста на SARS-CoV-2 до проведения рандомизации и наличии симптомов вирусной патологии, появившихся не позднее чем за 7 дней до рандомизации. Первоначально оценивалась эффективность применения мАТ в подгруппе пациентов с отрицательным результатом теста на три антитела: IgA, IgG против S1-домена шиповидного белка и IgG против нуклеокапсидного белка. Лиц с положительным результатом теста рандомизировали как имеющих антитела к вирусу. Для лечения использовали коктейль мАТ из антител, входящих в состав препарата REGN-COV2, который содержит касирививамаб (REGN10933) и имдевивамаб (REGN10987), он вводился в равных дозах в составе смеси внутривенно. У всех исследованных выполняли тестирование сывороточных антител к SARS-CoV-2 и измерение двух компонентов REGN-COV2 в сыворотке крови. Проводили определение двух человеческих нейтрализующих моноклональных антител против спайкового белка коронавируса тяжёлого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2), используемых в комбинированном коктейле (REGN-COV2), с целью снижения риска появления мутантных вирусов, устойчивых к лечению. В анализ включали данные обследования в выборке из 275 пациентов. Установили, что в группах с применением комбинированной дозы REGN-COV2, по сравнению с данными пациентов получавших плацебо, с учётом времени лечения, изменение вирусной нагрузки составило $-0,55 \log_{10}$ копий на мл препарата, а среди пациентов с отрицательным результатом теста на антитела в сыворотке на исходном уровне оно было на 27% меньше ($-0,40 \log$). В общей группе исследования у 6% пациентов в группе плацебо и 3% пациентов в группах применения комбинированной дозы REGN-COV2 была необходимость консультации (визита) врача при появлении симптомов заболевания, таких как гипотермия и ринобронхолёгочная симптоматика, а в группе с отрицательным результатом теста на антитела в сыворотке на исходном уровне, соответствующая симптоматика и необходимость в консультативной помощи составили 15 и 6%

соответственно, при достоверности этого различия. Процент пациентов с реакциями гиперчувствительности, реакциями, связанными с инфузией, и другими нежелательными явлениями был схожим в группах комбинированной дозы REGN-COV2 и группе плацебо. Исследователями был сделан вывод, что коктейль антител REGN-COV2 снижал вирусную нагрузку, причём более выраженный эффект наблюдался у пациентов, у которых иммунный ответ ещё не был инициирован или у которых исходно наблюдалась высокая вирусная нагрузка [34].

Другой фрагмент многоцентрового американского исследования REGEN-COV был представлен в публикации его координаторов, сотрудников кафедры медицины и микробиологии Университета Пенсильвании (Филадельфия, США) *O'Brien et al.* (2021) [35]. По результатам исследования было отмечено, что комбинация моноклональных антител касирививимаба и имдевимаба значительно снижала риск госпитализации или смерти среди лиц с высоким риском заражения коронавирусной инфекцией 2019 года (COVID-19), но возможность предотвращения с помощью подкожного введения этой комбинации мАТ REGEN-COV заражения коронавирусом тяжёлого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2) и последующее развитие COVID-19 у лиц с высоким риском заражения, имевших бытовой контакт с носителем SARS-CoV-2, нуждалась в проверке и уточнении. Исследователи рандомизировали в группы пациентов в возрасте старше 12 лет, включённых в исследование в течение 96 часов после бытового контакта с лицами, у которых был диагностирован SARS-CoV-2. Пациентам по результатам рандомизации вводился препарат мАТ REGEN-COV или плацебо в подкожной инъекции. Конечными точками для оценки эффективности препарата было развитие симптоматической инфекции SARS-CoV-2 к 28-му дню у участников, не имевших инфекции SARS-CoV-2, подтверждённое результатами количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскриптазой или исходное состояние серонегативности. В этом исследовании симптоматическая инфекция SARS-CoV-2 развилась в группе пациентов, получивших терапию препаратом мАТ REGEN-COV, только у 1,5% и относительно чаще — у 7,8% в группе плацебо, при достоверном уменьшении относительного риска инфицирования на 80%. В период со 2-й по 4-ю неделю от введения мАТ относительное снижение риска заболевания составило более 90%. Коктейль REGEN-COV также позволил предотвратить симптоматическую и бессимптомную инфекцию в целом по группе, со сниже-

нием относительного риска более чем на 60%. Применение препарата у инфицированных пациентов сопровождалось сокращением сроков до исчезновения симптомов — на 2 недели короче, чем при применении плацебо, а продолжительность высокой вирусной нагрузки была достоверно короче. Нарастания токсических эффектов при увеличении дозы REGEN-COV авторы не наблюдали. Ими был сделан вывод, что введение вакцины REGEN-COV позволило предотвратить симптоматическую инфекцию COVID-19 и бессимптомную инфекцию SARS-CoV-2 у ранее не инфицированных лиц, контактировавших с инфицированными людьми в домашних условиях, а у инфицированных пациентов — сократить длительность течения болезни и продолжительность периода высокой вирусной нагрузки [35].

В пресс-релизе компании Roche были суммированы результаты исследования REGEN-COV 2067 с участием негоспитализированных пациентов с COVID-19 из группы высокого риска. Данные исследования показали, что препараты мАТ касирививимаб и имдевимаб в составе препарата ронапреве улучшают выживаемость у пациентов с COVID-19 высокого риска, не находящихся в стационаре, снижая риск госпитализации и смерти. Препарат ронапреве — лекарственный препарат, используемый также для лечения COVID-19 у взрослых, подростков и детей в возрасте от 2 лет и массой тела не менее 10 килограммов, которым не требуется дополнительный кислород и которые подвержены повышенному риску перехода заболевания в тяжёлую форму. Кроме того, была показана его способность сохранять активность в отношении новых вариантов вируса, включая вариант Дельта, которая была продемонстрирована в доклинических исследованиях [36].

Комитет по лекарственным препаратам для лечения людей Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA) вынес научное заключение в соответствии со статьёй 5 (3) Регламента 726/2004, поддерживающее применение касирививимаба и имдевимаба в качестве варианта лечения пациентов с подтверждённым диагнозом COVID-19, которым не требуется кислородная терапия и которые подвержены высокому риску развития тяжёлой формы COVID-19. Исследование фазы II/III показало, что препарат Ронапреве™ (касирививимаб и имдевимаб) значительно снижает вирусную нагрузку у пациентов, госпитализированных с COVID-19 [36].

В США FDA в обращении от 10 августа 2021 г. разрешило терапию моноклональными антителами REGEN-COV для профилактики (предотвращения) COVID-19 после контакта [37].

Первой страной, одоббившей применение Ронапреве™ для лечения лёгкой и средней степени тяжести COVID-19 стала Япония. Министерство здравоохранения, труда и социального обеспечения Японии (MHLW) основывало свои рекомендации на результатах глобального исследования III фазы REGN-COV 2067 с участием негоспитализированных пациентов с COVID-19 из группы высокого риска, которые показали, что касиривимаб и имдевимаб снижали госпитализацию или смертность на 70% и продолжительность симптомов заболевания на четыре дня, а также на результатах клинического исследования I фазы, в котором изучались безопасность, переносимость и фармакокинетика этого препарата мАТ у жителей Японии [38].

Препарат мАТ AZD7442, представляющий комбинацию человеческих моноклональных антител был разработан в США Медицинским центром Университета Вандербильта в Нэшвилле (штат Теннесси). AZD7442 представляет собой комбинацию двух длительно действующих антител (ДДА) тиксегвимаба и цилгавимаба, полученных из В-клеток пациентов, перенёвших инфекцию SARS-CoV-2. Он оказался эффективен у амбулаторных пациентов для профилактики и снижения тяжести заболевания при симптоматическом COVID-19 [39]. Данная комбинация моноклональных антител показала способность снижать количество симптоматических случаев COVID-19 на 77% по сравнению с плацебо в исследовании III фазы Provent, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании, в котором приняли участие более 5 тыс. человек. У пациентов, принимавших препарат, не было зарегистрировано ни одного случая тяжелой формы заболевания и летального исхода. Снижение иммунного ответа в ответ на вакцинацию было выявлено более чем у 75% участников исследования, которые страдали сопутствующими заболеваниями. В ходе этого исследования было проведено изучение эффективности препарата AZD7442 в 87 центрах в США, Великобритании, Испании, Франции и Бельгии. В ходе его проведения более 5 тыс. взрослых пациентов были рандомизированы для получения однократной дозы AZD7442 300 мг (3,5 тыс. человек) или плацебо — инъекции стерильного физраствора (1,7 тыс. человек). В группе вмешательства более 40% пациентов были в возрасте 60 лет и старше, а более 75% имели сопутствующие заболевания. Анализ, проведённый через 6 мес., показал, что одна доза препарата AZD7442 снижала риск развития симптомно протекающего COVID-19 на 80% по сравнению с плацебо. У участ-

ников, получавших препарат комбинации мАТ не было зарегистрировано ни одного случая тяжёлого COVID-19 или смерти связанной с COVID-19, ни по данным первичного, ни при шестимесячного анализа, а в группе пациентов с применением плацебо было зарегистрировано пять случаев тяжёлого COVID-19 и два случая смерти [40].

Другое международное рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование этого препарата мАТ AZD7442 (тиксегвимаб-цилгавимаб) с названием Tackle, координируемое сотрудниками кафедры первичной медико-санитарной помощи Оксфордского университета (Оксфорд, Великобритания) имело своей целью оценить безопасность и эффективность применения однократной инъекции 600 мг препарата (в исследовании Provent 300 мг препарата однократно, в два раза меньше), по сравнению с плацебо у негоспитализированных взрослых с лёгкой и средней степенью тяжести COVID-19, с симптомами заболевания менее семи дней. В исследование было включено почти 900 участников, рандомизированных для получения препарата AZD7442 или плацебо (450 человек). В группе вмешательства только около 10% участников были в возрасте 65 лет и старше, но у 90% имелись сопутствующие заболевания и состояния связанные с высоким риском развития тяжёлых вариантов COVID-19. По результатам анализа, через 30 дней после введения AZD7442 исследователи отметили снижение риска развития тяжёлой формы COVID-19 или смерти (от любой причины) больше чем на 85%, по сравнению с плацебо у пациентов, у которых симптомы сохранялись в течение трёх дней или менее на момент начала лечения [41–43].

Следует помнить, что назначение любых лекарственных средств сопряжено с серьёзными рисками, особенно без учёта фармакодинамики и лекарственных взаимодействий. Аксиомой для практического врача должны стать следующие положения:

1. медикаментозную терапию следует назначать только при установленном диагнозе и по конкретным показаниям согласно инструкции лекарственного средства;
2. необходимо строго соблюдать курсовой и суточный дозовые режимы, особенно для антигипертензивных препаратов;
3. следует принимать во внимание возможные неблагоприятные сочетания различных препаратов при одновременном приёме;
4. необходимо учитывать возраст больного и наличие сопутствующей патологии [44].

Выводы / Conclusion

Таким образом, до настоящего времени полностью патогенез вируса не изучен, но в общемировой медицинской практике доминирует теория системного воспаления как основного повреждающего фактора вирусной инфекции [45].

Применение комбинации нейтрализующих моноклональных антител касиривимаба и имдевимаба в рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях BLAZE-1 и REGEN-COV было связано

со снижением вирусной нагрузки и частоты госпитализаций в стационары и отделения неотложной помощи среди амбулаторных пациентов с коронавирусной болезнью 2019 (COVID-19). В исследованиях Provent и Tackle с применением препарата мАТ AZD7442, состоящего из двух длительно действующих антител, тиксагевимаба и цилгавимаба, наблюдалось снижение риска развития тяжёлой формы COVID-19 или смерти (от любой причины) у амбулаторных пациентов, более чем на 85%, по сравнению с плацебо, что характеризует его высокую антивирусную активность.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Варданыч Аргшти Гагикович — ассистент кафедры клинической фармакологии им. Ю. Б. Белоусова ИКМ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова», Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: argisht@mail.ru

ORCID ID: 0009-0009-2612-913X

Теплова Наталья Вадимовна — д. м. н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии им. Ю. Б. Белоусова ИКМ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова», Москва, Российская Федерация

e-mail: teplova.nv@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0003-4259-0945

РИНЦ SPIN-код: 9056-1948

Евсиков Евгений Михайлович — д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии им. Ю. Б. Белоусова ИКМ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова», Москва, Российская Федерация

e-mail: dr.Evsikov@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-1448-9077

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors state that there is no conflict of interest.

Authors' participation

All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

ABOUT THE AUTHORS

Argishti G. Vardanyan — assistant, Department of Clinical Pharmacology named after Yu. B. Belousov, Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: argisht@mail.ru

ORCID ID: 0009-0009-2612-913X

Natalia V. Teplova — Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology named after Yu. B. Belousov, Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

e-mail: teplova.nv@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0003-4259-0945

RSCI SPIN-code: 9056-1948

Evgeny M. Evsikov — Dr. Sci. (Med.), professor, Department of Clinical Pharmacology named after Yu. B. Belousov, Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

e-mail: dr.Evsikov@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-1448-9077

Чобанян Маргарита Артуровна — аспирант кафедры клинической фармакологии имени Ю. Б. Белоусова ИКМ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова», Москва, Российская Федерация

e-mail: margarita.chobanyan@gmail.com

ORCID ID: 0009-0004-9143-0993

Белоусова Людмила Борисовна — лаборант, кафедра клинической фармакологии имени Ю. Б. Белоусова ИКМ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова», Москва, Российская Федерация

e-mail: lubelousova@mail.ru

ORCID ID: 0009-0007-9130-3267

Margarita A. Chobanyan — Postgraduate Student, Department of Clinical Pharmacology named after Yu. B. Belousov, Institute of Clinical Pharmacology, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

e-mail: margarita.chobanyan@gmail.com

ORCID ID: 0009-0004-9143-0993

Ludmila B. Belousova — laboratory assistant, Department of Clinical Pharmacology named after Yu. B. Belousov, Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

e-mail: lubelousova@mail.ru

ORCID ID: 0009-0007-9130-3267

Список литературы / References

1. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. *Bangladesh Physiother J.* 2020;10(1). doi:10.46945/bpj.10.1.03.01.
2. Jackson LA, Anderson EJ, Roupheal NG, et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 — Preliminary Report. *New England J Med.* 2020; 383(20):1920–31. doi:10.1056/NEJMoa2022483.
3. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *New England J Med.* 2020;383(27):2603–15. doi:10.1056/NEJMoa2034577.
4. Megha Satyanarayana. FDA authorizes COVID-19 diagnostic that uses immune cells. *Chem Eng News.* 2021. Режим доступа: <https://cen.acs.org/analytical-chemistry/diagnostics/FDA-authorizes-COVID-19-diagnostic/99/19>.
5. Tanne JH. Covid-19: FDA authorizes Moderna vaccine as US starts vaccinating health workers. *BMJ.* 2020;m4924. doi: 10.1136/bmj.m4924.
6. Tuccori M, Ferraro S, Convertino I, et al. Anti-SARS-CoV-2 neutralizing monoclonal antibodies: clinical pipeline. *mAbs.* 2020;12(1):1854149. doi: 10.1080/19420862.2020.1854149.
7. Kumar S, Chandele A, Sharma A. Current status of therapeutic monoclonal antibodies against SARS-CoV-2. *Plos Pathog.* 2021;17(9):e1009885. doi: 10.1371/journal.ppat.1009885.
8. Corti D, Purcell LA, Snell G, Vesler D. Tackling COVID-19 with neutralizing monoclonal antibodies. *Cell.* 2021;184(12):3086–3108. doi:10.1016/j.cell.2021.05.005.
9. Yang L, Liu W, Yu X, et al. COVID-19 antibody therapeutics tracker: a global online database of antibody therapeutics for the prevention and treatment of COVID-19. *Antib Ther.* 2020;3(3):205–12. doi:10.1093/abt/tbaa020
10. Raybould MI, Kovaltsuk A, Marks C, Deane CM. CoV-AbDab: the coronavirus antibody database. *Bioinformatics.* 2021;37(5):734–5. doi:10.1093/bioinformatics/btaa739
11. Baral PK, Yin J, James MN. Treatment and prevention strategies for the COVID 19 pandemic: A review of immunotherapeutic approaches for neutralizing SARS-CoV-2. *Int J Biol Macromol.* 2021;186:490–500. doi:10.1016/j.ijbiomac.2021.07.013
12. Tzou P, Tao K, Nouhin J, et al. Coronavirus Antiviral Research Database (CoV-RDB): An Online Database Designed to Facilitate Comparisons between Candidate Anti-Coronavirus Compounds. *Viruses.* 2020;12(9):1006. doi:10.3390/v12091006
13. Tzou PL, Tao K, Pond SL, Shafer RW. Coronavirus Resistance Database (CoV-RDB): SARS-CoV-2 susceptibility to monoclonal antibodies, convalescent plasma, and plasma from vaccinated persons. *Plos One.* 2022;17(3):e0261045. doi:10.1371/journal.pone.0261045
14. Suryadevara N, Shrihari S, Gilchuk P, et al. Neutralizing and protective human monoclonal antibodies recognizing the N-terminal domain of the SARS-CoV-2 spike protein. *Cell.* 2021;184(9):2316–2331.e15. doi:10.1016/j.cell.2021.03.029
15. Barnes CO, Jette CA, Abernathy ME, et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibody structures inform therapeutic strategies. *Nature.* 2020;588(7839):682–7. doi:10.1038/s41586-020-2852-1
16. Finkelstein MT, Mermelstein AG, Parker ME, et al. Structural Analysis of Neutralizing Epitopes of the SARS-CoV-2 Spike to Guide Therapy and Vaccine Design Strategies. *Viruses.* 2021;13(1):134. doi: 10.3390/v13010134
17. Walls AC, Park Y, Tortorici MA, et al. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell.* 2020;181(2):281–292.e6. doi:10.1016/j.cell.2020.02.058
18. Pinto D, Park Y, Beltramello M, et al. Cross-neutralization of SARS-CoV-2 by a human monoclonal SARS-CoV antibody. *Nature.* 2020;583(7815):290–5. doi:10.1038/s41586-020-2349-y
19. Song G, He W, Callaghan S, et al. Cross-reactive serum and memory B-cell responses to spike protein in SARS-CoV-2 and endemic coronavirus infection. *Nat Commun.* 2021;12(1):2938. doi:10.1038/s41467-021-23074-3
20. Wang C, Van haperen R, Gutiérrez-Álvarez J, et al. A conserved immunogenic and vulnerable site on the coronavirus spike protein delineated by cross-reactive monoclonal antibodies. *Nat Commun.* 2021;12(1):1715. doi:10.1038/s41467-021-21968-w
21. Sauer MM, Tortorici MA, Park Y, et al. Structural basis for broad coronavirus neutralization. *Nat Struct Mol Biol.* 2021;28(6):478–86. doi: 10.1038/s41594-021-00596-4
22. Pinto D, Sauer MM, Czudnochowski N, et al. A human antibody that broadly neutralizes betacoronaviruses protects against SARS-CoV-2 by blocking the fusion machinery. *bioRxiv.* 2021.05.09.442808; doi: 10.1101/2021.05.09.442808
23. Taylor PC, Adams AC, Hufford MM, et al. Neutralizing monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2021;21(6):382–93. doi:10.1038/s41577-021-00542-x
24. Bertoglio F, Meier D, Langreder N, et al. SARS-CoV-2 neutralizing human recombinant antibodies selected from pre-pandemic healthy donors binding at RBD-ACE2 interface. *Nat Commun.* 2021;12(1):1577. doi:10.1038/s41467-021-21609-2
25. Shi R, Shan C, Duan X, et al. A human neutralizing antibody targets the receptor-binding site of SARS-CoV-2. *Nature.* 2020;584(7819):120–4. doi:10.1038/s41586-020-2381-y

26. Wang C, Li W, Drabek D, et al. A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun.* 2020;11(1):2251. doi:10.1038/s41467-020-16256-y
27. Su S, Yang T, Yu P, et al. Structure-guided antibody cocktail for prevention and treatment of COVID-19. *Plos Pathog.* 2021;17(10):e1009704. doi:10.1371/journal.ppat.1009704
28. Chen P, Nirula A, Heller B, et al. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *New England J Med.* 2021;384(3):229–37. doi:10.1056/NEJMoa2029849
29. Pau AK, Aberg J, Baker J, et al. Convalescent Plasma for the Treatment of COVID-19: Perspectives of the National Institutes of Health COVID-19 Treatment Guidelines Panel. *Ann Intern Med.* 2021;174(1):93–5. doi:10.7326/m20-6448
30. Временные согласительные методические рекомендации Российского общества рентгенологов и радиологов (РОРР) и Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ) “Методы лучевой диагностики пневмонии при новой коронавирусной инфекции COVID-19” (версия 2). *Ultrasound Funct Diagnostics.* 2020;(2020-1):78–102. doi:10.24835/1607-0771-2020-1-78-102 [Interim consensus guidelines of the Russian Society of Roentgenologists and Radiologists (ROSR) and the Russian Association of Ultrasound Specialists in Medicine (RASUDM) "Methods of radiological diagnostics of pneumonia in the new coronavirus infection COVID-19" (version 2). *Ultrasound Funct Diagnostics.* 2020;(2020-1):78–102.].
31. Dougan M, Nirula A, Azizad M, et al. Bamlanivimab plus Etesevimab in Mild or Moderate Covid-19. *New England J Med.* 2021;385(15):1382–92. doi:10.1056/NEJMoa2102685
32. Upadhyaya HP, Chien JY, Long AJ, et al. Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of a SARS-CoV-2 Antibody Treatment in Pediatric Participants: An Open-Label Addendum of a Placebo-Controlled, Randomized Phase 2/3 Trial. *Infect Dis Ther.* 2023;12(7):1861–73. doi:10.1007/s40121-023-00832-y
33. Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, et al. Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19. *JAMA.* 2021;325(7):632. doi:10.1001/jama.2021.0202
34. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGEN-COV Antibody Combination and Outcomes in Outpatients with Covid-19. *New England J Med.* 2021;385(23):. doi:10.1056/NEJMoa2108163
35. O'Brien MP, Forleo-Neto E, Musser BJ, et al. Covid-19 Phase 3 Prevention Trial Team. Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination to Prevent Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Sep 23;385(13):1184–1195. doi:10.1056/NEJMoa2109682.
36. Tibbetts R, Callahan K, Rofoo K, et al. Comparison of the NeuMoDX, Diasorin Simplexa, Cepheid and Roche CDC SARS-CoV 2 EUA assays using nasopharyngeal/nasal swabs in universal transport media (UTM) and sputum and tracheal aspirates. bioRxiv. 2020. DOI: 10.1101/2020.05.26.118190.
37. Ryan cross. FDA authorizes COVID-19 antibody therapy. *C&en Glob Enterp.* 2020;98(44):15–5. doi:10.1021/cen-09844-buscon3
38. Baum MS. (2021). *Unmanned Aircraft Systems Traffic Management: UTM (1st ed.)*. CRC Press. doi: 10.1201/9781003124689
39. Mahase E. Covid-19: AstraZeneca says its antibody drug AZD7442 is effective for preventing and reducing severe illness. *BMJ.* 2021:n2860. doi:10.1136/bmj.n2860
40. Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, et al. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. PROVENT Study Group Collaborators, Affiliations Expand. *Clinical Trial. N Engl J Med.* 2022 Jun 9;386(23):2188–2200. doi: 10.1056/NEJMoa2116620.
41. Richard hobbs FD, Montgomery H, Padilla F, et al. 1924. Outpatient Treatment With the SARS-CoV-2–Neutralizing Antibody Combination AZD7442 (Tixagevimab/Cilgavimab) for Preventing COVID-19 Hospitalizations in the Phase 3 TACKLE Trial. *Open Forum Infect Dis.* 2022;9(Supplement_2):ofac492.1551. doi:10.1093/ofid/ofac492.1551
42. Hobbs FD, Montgomery H, Padilla F, et al. Outpatient Treatment with AZD7442 (Tixagevimab/Cilgavimab) Prevented COVID-19 Hospitalizations over 6 Months and Reduced Symptom Progression in the TACKLE Randomized Trial. *Infect Dis Ther.* 2023;12(9):2269–87. doi: 10.1007/s40121-023-00861-7
43. Montgomery H, Hobbs FD, Padilla F, et al. Efficacy and safety of intramuscular administration of tixagevimab–cilgavimab for early outpatient treatment of COVID-19 (TACKLE): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2022;10(10):985–96. doi:10.1016/S2213-2600(22)00180-1
44. Путилина М. В., Теплова Н. В. Лекарственная безопасность как приоритетное направление отечественной медицины. *Лечебное дело.* 2019;4:7–14. DOI: 10.24411/2071-5315-2019-12152. [Putilina M. V., Teplova N. V. Drug safety as a priority area of domestic medicine. *General Medicine.* 2019; 4: 7–14. (In Russ.)].
45. Teplova NV, Grishin DV. Correction of endothelial dysfunction in COVID 19. *Med alph.* 2020;(22):56–9. doi:10.33667/2078-5631-2020-22-56-59.



Псориаз в контексте коморбидностей: клинический случай

Вихрева М. Н.¹, Мартынов А. А.², Сычев Д. А.^{2,3}, Орлова Е. А.¹

¹ Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Пенза, Российская Федерация

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Российская Федерация

³ Центр геномных исследований мирового уровня «Центр предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии», Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского, Москва, Российская Федерация

Аннотация

Многочисленными исследованиями последних лет показано, что псориаз является системным заболеванием, зачастую ассоциированным с коморбидной патологией, что обусловлено общими патофизиологическими механизмами. Сопутствующие хронические заболевания значительно осложняют течение псориаза, что связано с трудностями в подборе терапии, вызывая у врачей сомнения в эффективности и безопасности того или иного препарата.

В статье представлен клинический случай пациента с тяжёлой формой псориаза и большим количеством коморбидных состояний, находящегося на лечении гуселькумабом в течение пяти лет. Применение в терапии у данного пациента ингибитора ИЛ-23 позволило достичь снижения клинических проявлений как стороны кожи, ногтей и опорно-двигательного аппарата, несмотря на большое количество коморбидных патологий. Безопасность и высокая эффективность препарата, позволяют полностью контролировать течение заболевания и улучшают качество жизни пациентов, страдающих крупнобляшечным псориазом среднетяжёлой и тяжёлой степени тяжести, а также свидетельствуют о необходимости применения генно-инженерных биологических препаратов даже у пациентов с большим количеством сопутствующих заболеваний.

Ключевые слова: псориаз; псориатический артрит; гуселькумаб; сахарный диабет; сердечно-сосудистые заболевания; коморбидная патология

Для цитирования: Вихрева М. Н., Мартынов А. А., Сычев Д. А., Орлова Е. А. Псориаз в контексте коморбидностей: анализ клинического случая. *Качественная клиническая практика*. 2026;(1):17–22. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0011>. EDN: WNWUCW.

Поступила: 19.12.2025. **В доработанном виде:** 20.01.2026. **Принята к печати:** 23.01.2026. **Опубликована:** 30.03.2026.

Psoriasis in the context of comorbidities: a clinical case

Maria N. Vikhreva¹, Andrey A. Martynov², Dmitry A. Sychev^{2,3}, Ekaterina A. Orlova¹

¹ Penza Institute for Advanced Medical Training – branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Penza, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

³ World-class genomic research center “Center for Predictive Genetics, Pharmacogenetics, and Personalized Therapy,” Russian Scientific Center for Surgery named after Academician B.V. Petrovsky, Moscow, Russian Federation

Abstract

Numerous studies in recent years have shown that psoriasis is a systemic disease, often associated with comorbid pathology, which is due to common pathophysiological mechanisms. Concomitant chronic diseases significantly complicate the course of psoriasis, which is associated with difficulties in selecting therapy, causing doctors to doubt the efficacy and safety of a particular drug.

The article presents a clinical case of a patient with severe psoriasis and a large number of comorbid conditions who has been treated with guselkumab for five years. The use of an IL-23 inhibitor in the treatment of this patient has led to a reduction

in clinical manifestations affecting the skin, nails, and musculoskeletal system, despite the large number of comorbidities. The safety and high efficacy of the drug allow for complete control of the disease and improve the quality of life of patients suffering from moderate to severe plaque psoriasis, and also demonstrate the need to use genetically engineered biological drugs even in patients with a large number of concomitant diseases.

Keywords: psoriasis; psoriatic arthritis; guselkumab; diabetes mellitus; cardiovascular disease; comorbid pathology

For citation: Vikhreva MN, Martynov AA, Sychev DA, Orlova EA. Psoriasis in the context of comorbidities: a clinical case. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2026;(1):17–22. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0011>. EDN: WNWUCW.

Received: 19.12.2025. **Revision received:** 20.01.2026. **Accepted:** 23.01.2026. **Published:** 30.03.2026.

Введение / Introduction

Псориаз — хроническое заболевание мультифакториальной природы, характеризующееся ускоренной пролиферацией кератиноцитов и нарушением их дифференцировки, дисбалансом между про- и противовоспалительными цитокинами, с частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата. Согласно статистическим данным в Российской Федерации распространённость псориаза в 2024 году составила 262,8 заболевания на 100 тысяч населения; заболеваемость — 59,3 на 100 тысяч населения. Терапевтическая стратегия при псориазе определяется характеристиками пациентов (возраст, пол, сопутствующие заболевания), особенностями заболевания, (локализация, тяжесть).

Современные представления о причинах возникновения заболевания позволили разрабатывать долгосрочные лечебные кейсы, направленные на достижение эффекта от терапии, длительных ремиссий, и, как следствие, заметное улучшения качества жизни и стабилизацию психологического статуса пациента. Длительное время псориаз считался исключительно дерматологической патологией, однако к настоящему времени накоплено достаточно данных, которые свидетельствуют о системном характере поражения и сопутствующем вовлечении других органов и систем в патологический процесс.

Сложные патофизиологические механизмы взаимосвязи псориаза и метаболических нарушений обусловлены генетической предрасположенностью, воспалительным процессом и общими факторами риска [1]. Известная концепция «псориазического марша» предполагает нарастание системного хронического воспаления с плейотропным воздействием на различные процессы, такие как ангиогенез, передача сигналов инсулина, адипогенез, липидный обмен. Показано, что в основе псориаза и метаболических коморбидных состояний лежат

общие иммунологические механизмы, в частности связанные с активацией Т-хелперов 1 и Т-хелперов 17 [2]. Воспалительные медиаторы, высвобождаемые из псориазических бляшек, в том числе фактор некроза опухоли (ФНО) — α , интерферон (ИФН) — α , ИФН- γ , интерлейкин (ИЛ) — 1, ИЛ-6 и ИЛ-17, могут оказывать системное воздействие, способствуя атерогенезу. В недавнем исследовании сравнительный транскриптомный анализ выявил идентичные паттерны при псориазе и атеросклерозе [3], а также при псориазе и ожирении [4]. В последние годы обсуждается вопрос о системном воспалении с участием жировой ткани, которая содержит различные иммунные клетки, способные стимулировать развитие метаболических нарушений. Так, у пациентов с ожирением происходит нарушение регуляции провоспалительных адипоцитокинов за счёт их повышенной выработки, что способствует развитию инсулинорезистентности [5].

Воспаление, связанное с псориазом, также может провоцировать развитие неалкогольной жировой болезни печени [6], поскольку провоспалительные цитокины и адипокины играют ключевую роль в патогенезе этих заболеваний.

Исследователями подчёркивается патогенетическая связь между псориазом, рассматриваемым как преддиабетическое состояние, и диабетом. При этом инсулинорезистентность, вероятно, является одним из ключевых факторов коморбидности [7].

Наконец, у пациентов с псориазом часто наблюдаются тревожность и депрессия, являющимися общеизвестными факторами риска сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний [8].

Согласно существующим российским и зарубежным клиническим рекомендациям при средне-тяжелых и тяжелых формах псориаза показано назначение системной иммуносупрессивной терапии, таргетных и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [9]. Однако, наличие метаболических сопутствующих заболеваний существенно

влияет на выбор и эффективность фармакологического лечения.

Описание случая / Case description

Пациент А., 1971 года рождения, наблюдается в ГБУЗ «Пензенский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи» с 2004 года. Болен с конца 1999 года, когда впервые появились высыпания на коже верхних и нижних конечностей. Изначально к врачу не обращался, лечился самостоятельно наружными гормональными препаратами, на фоне проводимой терапии отмечалось ухудшение. Первоначально высыпания локализовались на локтевых сгибах и коленях, с течением времени процесс стал носить более распространенный характер и высыпания стали появляться на коже туловища и волосистой части головы. Обратился в ГБУЗ «Пензенский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи» в начале 2004 г. с жалобами на высыпания на коже волосистой части головы, туловище, верхних и нижних конечностях, разгибательных поверхностях локтевых и коленных суставов, умеренный зуд. При осмотре пациента так же отмечалось поражение всех ногтевых пластин кистей и стоп в виде подногтевого гиперкератоза. Был выставлен диагноз: псориаз бляшечный, тяжелой степени тяжести, прогрессирующая стадия, PASI >20, DLQI-15. В течение всего времени наблюдения у пациента отмечались ежегодные обострения по 2–3 раза в год, внесезонные. Последние 17 лет обострения протекают с явлениями эритродермии. Боли в крупных суставах (коленные, голеностопные, тазобедренные) беспокоят более 15 лет, эпизодические боли в области мелких суставов кистей и стоп. Консультирован врачами ревматологами, подтвержден диагноз — псориатический полиартрит. В связи с ухудшением состояния пациента диагноз изменен на: Распространенный крупнобляшечный псориаз с тенденцией к эритродермии. Прогрессирующая стадия. Псориатический полиартрит 2 ст. Псориатическая ониходистрофия. Регулярно получал амбулаторное и стационарное лечение (метотрексат 15 мг в неделю п/к, ПУВА — терапия, плазмаферез, НПВС). В течение 2018 г. длительность госпитализаций превысила 6 месяцев. Была определена 3 группа инвалидности. В 2019 году — перенес инфаркт миокарда. Особое внимание обращает на себя значительное количество коморбидных патологий у данного пациента.

Сопутствующий диагноз: ишемическая болезнь сердца. Стенокардия напряжения 3ФК. Постинфарктный кардиосклероз (2019 г.) Гипертоническая болезнь 3 ст. риск 4. Хроническая сердечная недостаточность 2 А ст. 3 ФК. Сахарный диабет 2 типа. Бронхиальная астма смешанная форма, средней степени тяжести, неконтролируемое течение. Дыхательная недостаточность 0–1 ст. Хроническая обструктивная болезнь легких, смешанный тип, средней степени тяжести. В 2020 г. с учётом жалоб, анамнеза заболевания, непрерывно-рецидивирующего течения заболевания и тотального поражение кожного покрова, не проходящие боли в суставах, отсутствия эффекта от проводимой терапии, непереносимости метотрексата (развитие аллергических реакций) пациенту показана генно-инженерная биологическая терапия. Пациент направлен на обследование и консультации узких специалистов: рентгенографию органов грудной клетки в двух проекциях; общий анализ крови; общий анализ мочи; определение HBsAg и антител к ВГС в крови; консультацию врача-фтизиатра, врача-инфекциониста, кардиолога и пульмонолога. В ходе обследования противопоказаний к генно-инженерной биологической терапии не выявлено.

Лечение: в декабре 2020 года консилиумом врачей был назначен блокатор ИЛ-23 — гуселькумаб в дозе 100 мг. в виде подкожных инъекций по классической схеме (инициация препарата, вторая инъекция через 4 недели, затем каждые 8 недель).

Исход и результаты последующего наблюдения: на фоне терапии отмечалась выраженная положительная динамика. Свежих высыпаний не было, практически исчезли инфильтрация и шелушение бляшек, боли в суставах значительно уменьшились. Через 24 недели от начала лечения достигнут почти полный регресс высыпаний, спустя 6 месяцев, у пациента отмечался рост здоровых ногтевых пластин, не пораженных псориазом, патологические изменения ногтей отмечались лишь у свободного края: индекс PASI — 8 баллов (достигнуто только PASI 90); DLQI-0. На данный момент пациент продолжает получать терапию препаратом гуселькумаб (256 недель) и находится в стадии медикаментозной ремиссии псориаза (рис. 2, декабрь 2025 г.). За время лечения препаратом гуселькумаб (с декабря 2020 по декабрь 2025 гг.) все коморбидные патологии находились в стадии компенсации. Регулярно проводились осмотры и консультации смежных специалистов для коррекции сопутствующих состояний.



Туловище, вид спереди

Рис. 1. Пациент А. До старта терапии (фото от декабря 2020 г.)
Fig. 1. Patient A. Before the start of therapy (photo from December 2020)



Кисти, тыльная поверхность и ногтевые пластинки



Туловище, вид спереди

Рис. 2. Пациент А. Динамика кожного процесса на 256 неделе терапии (фото от декабря 2025 г.)
Fig. 2. Patient A. Dynamics of the skin process at 256 weeks of therapy (photo from December 2025)



Кисти, тыльная поверхность и ногтевые пластинки

Обсуждение / Discussion

Описанный клинический случай продемонстрировал высокую эффективность и безопасность гуселькумаба в терапии пациента с эритродермической формой псориаза. Значение PASI составили 90 на 8-ой, 16-ой 24 неделях терапии гуселькумабом.

При продолжении лечения в течение 256 недель терапевтический эффект сохранялся. Частота развития нежелательных явлений во время терапии была незначительной.

Клинический случай подтверждает эффективность и безопасность гуселькумаба для лечения пациентов с псориатической эритродермией. Успех те-

рапии обусловлен фармакологическими свойствами препарата. Ингибиторы ИЛ-23 обеспечивают длительный контроль воспалительного процесса, сводя к минимуму необходимость смены препарата. Это делает их ценным инструментом для управления псориазом, особенно у пациентов с тяжелым течением заболевания или неэффективности лечения, проводимого ранее. В дальнейшем необходимо сделать

акцент на разработке специфических биомаркеров для прогнозирования ответа на терапию генно-инженерными биологическими препаратами и проведение исследований с привлечением более крупных выборок. Такая стратегия позволяет внедрить персонализированный подход в лечении псориаза и улучшить качество жизни пациентов, страдающих данной патологией.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. *Вихрева М. Н., Орлова Е. А.* — концепция статьи, написание текста, обзор литературы; *Сычев Д. А.* — утверждение окончательного варианта статьи; *Мартынов А. А.* — редактирование.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Вихрева Мария Николаевна — ассистент кафедры алергологии и иммунологии с курсом дерматовенерологии и косметологии, Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Пенза, Российская Федерация

Автор ответственный за переписку

e-mail: vichreva.87@mail.ru

ORCID ID: 0009-0002-7977-5441

Мартынов Андрей Александрович — д. м. н., профессор, кафедра дерматовенерологии и косметологии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Российская Федерация

e-mail: aamart@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-5756-2747

РИНЦ SPIN-код: 2613-8597

Сычев Дмитрий Алексеевич — д. м. н., профессор, профессор РАН, академик РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии имени Б. Е. Вотчала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Российская Федерация

e-mail: dimasychev@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

РИНЦ SPIN-код: 4525-7556

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. *Vikhreva M. N., Orlova E. A.* — article concept, text writing, literature review; *Sychev D. A.* — approval of the final version of the article; *Martynov A. A.* — editing.

ABOUT THE AUTHORS

Maria N. Vikhreva — Assistant Professor, Department of Allergology and Immunology with a Course in Dermatovenereology and Cosmetology, Penza Institute for Advanced Medical Studies — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Penza, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: vichreva.87@mail.ru

ORCID ID: 0009-0002-7977-5441

Andrey A. Martynov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

e-mail: aamart@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-5756-2747

RSCI SPIN-code: 2613-8597

Dmitry A. Sychev — Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after B. E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

e-mail: dimasychev@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

RSCI SPIN-code: 4525-7556

Орлова Екатерина Александровна — д. м. н., доцент, зав. кафедрой аллергологии и иммунологии с курсом дерматовенерологии и косметологии, Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Пенза, Российская Федерация
e-mail: lisaorl@yandex.ru
ORCID ID: 0000-0002-3902-2018
РИНЦ SPIN-код: 1700-4848

Ekaterina A. Orlova — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Allergology and Immunology with a course in dermatovenereology and cosmetology, Penza Institute for Advanced Medical Studies — branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Penza, Russian Federation
e-mail: lisaorl@yandex.ru
ORCID ID: 0000-0002-3902-2018
RSCI SPIN-code: 1700-4848

Список литературы / References

1. Gisondi P, Bellinato F, Girolomoni G, Albanesi C. Pathogenesis of Chronic Plaque Psoriasis and Its Intersection With Cardio-Metabolic Comorbidities. *Front Pharmacol.* 2020 Feb 25;11:117. doi: 10.3389/fphar.2020.00117.
2. Orlando G, Molon B, Viola A, et al. Psoriasis and Cardiovascular Diseases: An Immune-Mediated Cross Talk? *Front Immunol.* 2022 May 24;13:868277. doi: 10.3389/fimmu.2022.868277.
3. Mehta NN, Teague HL, Swindell WR, et al. IFN- γ and TNF- α synergism may provide a link between psoriasis and inflammatory atherogenesis. *Sci Rep.* 2017 Oct 23;7(1):13831. doi: 10.1038/s41598-017-14365-1
4. Antonatos C, Georgakilas GK, Evangelou E, Vasilopoulos Y. Transcriptional meta-analysis characterizes molecular commonalities between psoriasis and obesity. *Genes Immun.* 2024 Jun;25(3):179-187. doi: 10.1038/s41435-024-00271-w.
5. Brazzelli V, Maffioli P, Bolcato V, et al. Psoriasis and Diabetes, a Dangerous Association: Evaluation of Insulin Resistance, Lipid Abnormalities, and Cardiovascular Risk Biomarkers. *Front Med (Lausanne).* 2021 Mar 23;8:605691. doi: 10.3389/fmed.2021.605691
6. Heitmann J, Frings VG, Geier A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and psoriasis - is there a shared proinflammatory network? *J Dtsch Dermatol Ges.* 2021 Apr;19(4):517-528. doi: 10.1111/ddg.14425
7. Brazzelli V, Maffioli P, Bolcato V, et al. Psoriasis and Diabetes, a Dangerous Association: Evaluation of Insulin Resistance, Lipid Abnormalities, and Cardiovascular Risk Biomarkers. *Front Med (Lausanne).* 2021 Mar 23;8:605691. doi: 10.3389/fmed.2021.605691
8. Nast A, Smith C, Spuls PI, et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris - Part 2: specific clinical and comorbid situations. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021 Feb;35(2):281-317. doi: 10.1111/jdv.16926
9. Yen H, Huang C-H, Huang I-H, et al. Systematic review and critical appraisal of psoriasis clinical practice guidelines: a Global Guidelines in Dermatology Mapping Project (GUIDEMAP). *Br J Dermatol.* 2022;187:178-187. Doi: 10.1111/bjd.21047



Описание серии клинических случаев совместного применения вальпроевой кислоты и меропенема у детей

Костылева М. Н.^{1,2}, Строк А. Б.^{1,3}, Теплова Н. В.², Умуткузина Д. А.²

¹ Российская детская клиническая больница — филиал ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова», Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова», Москва, Российская Федерация

³ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Вальпроевая кислота (ВК) широко применяется в педиатрической практике для лечения эпилепсии, однако характеризуется множественными фармакокинетическими взаимодействиями. Одним из клинически значимых является взаимодействие с карбапенемными антибиотиками, в частности с меропенемом, приводящее к снижению концентрации ВК в крови и риску ухудшения контроля над приступами. Данных о подобных взаимодействиях в педиатрической популяции ограниченное количество, что определяет актуальность данного исследования.

Цель. Изучить особенности совместного применения ВК и меропенема у детей с оценкой динамики концентрации препарата в крови и клинических проявлений эпилепсии.

Материалы и методы. Проведён ретроспективный анализ двух клинических случаев детей, получавших комбинированную терапию ВК и меропенемом в условиях педиатрического стационара. Использовались данные терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) концентрации ВК в сыворотке крови, а также оценка частоты и характера эпилептических приступов по медицинской документации.

Результаты. В обоих случаях отмечено значительное снижение концентрации ВК на фоне введения меропенема ниже терапевтического диапазона. Снижение уровня препарата сопровождалось клиническим ухудшением: увеличением частоты судорожных приступов в первом случае и появлением миоклоний во втором. После отмены меропенема и коррекции противоэпилептической терапии наблюдалась постепенная нормализация состояния и восстановление терапевтических концентраций ВК.

Выводы. Совместное применение ВК и меропенема у детей приводит к значимому фармакокинетическому взаимодействию, снижающему эффективность противоэпилептической терапии. Рекомендуется избегать назначения карбапенемов пациентам, получающим ВК. В случаях необходимости комбинированной терапии обязателен регулярный ТЛМ для своевременной коррекции дозы или схемы лечения.

Ключевые слова: вальпроевая кислота; меропенем; лекарственное взаимодействие; терапевтический лекарственный мониторинг; педиатрия; эпилепсия; карбапенемы; фармакокинетика; безопасность фармакотерапии

Для цитирования: Костылева М. Н., Строк А. Б., Теплова Н. В., Умуткузина Д. А. Описание серии клинических случаев совместного применения вальпроевой кислоты и меропенема у детей. *Качественная клиническая практика*. 2026;(1):23–31. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0012>. EDN: IBFBTD.

Поступила: 14.12.2025. В доработанном виде: 18.01.2026. Принята к печати: 19.01.2026. Опубликовано: 30.03.2026.

Description of a clinical case series on the concomitant use of valproic acid and meropenem in children

Maria N. Kostyleva^{1,2}, Alina B. Strok^{1,3}, Natalia V. Teplova², Dinara A. Umutkuzina²

¹ Russian Children's Clinical Hospital of N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

² N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation

Abstract

Relevance. Valproic acid (VPA) is widely used in pediatric practice for the treatment of epilepsy; however, it is characterized by multiple pharmacokinetic interactions. One of the clinically significant interactions is with carbapenem antibiotics, particularly meropenem, leading to a decrease in blood VPA concentration and a risk of seizure control deterioration. Data on such interactions in the pediatric population are limited, which determines the relevance of this study.

Objective. To investigate the features of concomitant use of VPA and meropenem in children, assessing the dynamics of the drug's blood concentration and the clinical manifestations of epilepsy.

Materials and methods. A retrospective analysis of two clinical cases of children receiving combined therapy with VPA and meropenem in a pediatric inpatient setting was conducted. Data from therapeutic drug monitoring (TDM) of serum VPA concentration were used, along with an assessment of the frequency and nature of epileptic seizures based on medical records.

Results. In both cases, a significant decrease in VPA concentration below the therapeutic range was noted following the administration of meropenem. The decrease in drug levels was accompanied by clinical deterioration: an increase in the frequency of convulsive seizures in the first case and the emergence of myoclonus in the second. After discontinuation of meropenem and adjustment of antiepileptic therapy, gradual normalization of the condition and restoration of therapeutic VPA concentrations were observed.

Conclusions. Concomitant use of VPA and meropenem in children leads to a significant pharmacokinetic interaction that reduces the effectiveness of antiepileptic therapy. It is recommended to avoid prescribing carbapenems to patients receiving VPA. In cases where combined therapy is necessary, regular TDM is mandatory for timely dose or treatment regimen adjustment.

Keywords: valproic acid; meropenem; drug interaction; therapeutic drug monitoring; pediatrics; epilepsy; carbapenems; pharmacokinetics; pharmacotherapy safety

For citation: Kostyleva MN, Strok AB, Teplova NV, Umutkuzina DA. Description of a clinical case series on the concomitant use of valproic acid and meropenem in children. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2026;(1):23–31. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0012>. EDN: IBFBTD.

Received: 14.12.2025. **Revision received:** 18.01.2026. **Accepted:** 19.01.2026. **Published:** 30.03.2026.

Введение / Introduction

Вальпроевая кислота (ВК) является наиболее часто используемым противоэpileптическим препаратом у детей, но её основным недостатком является множественное фармакологическое взаимодействие. Применение терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) в практике педиатра в условиях лечения коморбидных пациентов позволяет корректировать фармакотерапию в соответствии с рекомендованными целевыми значениями концентрации препарата в крови. Случаи снижения уровня концентрации ВК в крови во взрослой практике описаны. При ретроспективном анализе данных госпитализированных взрослых пациентов отделения неврологии, получавших совместно ВК и меропенем (Гуанчжоу, Китай) в период с июня 2010 по январь 2019 года [1] снижение концентрации ВК в плазме крови, вызванное одновременным применением меропенема, не повлияло на её противоэpileпти-

ческую эффективность. Однако концентрация ВК в плазме крови значительно снижалась при одновременном применении (24,6±4,3 мкг/мл) по сравнению с таковой до одновременного применения (88,8±13,6 мкг/мл, $p < 0,0001$) и частично восстанавливалась после прекращения совместного применения (39,8±13,2 мкг/мл, $p=0,163$) с меропенемом.

Литературных данных, обобщающих применение одновременное меропенема с ВК, в педиатрической практике ограниченное количество. Так по запросу «meropenem and valproic acid» в PubMed с фильтром по возрасту от рождения до 18 лет на 20.01.2026 г. найдено всего 13 публикаций, из них 12 датируемых с 2004 по 2017 гг. и 1 публикация за последние 8 лет в 2025 году [2].

При изучении взаимодействия карбапенемов с вальпроатами в педиатрической популяции в ряде работ было указано на потерю контроля над приступами во время совместного применения. Также даются рекомендации, по возможности, избегать

одновременного применения обоих препаратов. В противном случае следует контролировать уровень ВК [3].

В одной из публикаций описано, что взаимодействие ВК с карбапенемами приводило к снижению концентрации ВК в сыворотке крови; степень этого снижения была больше у пациентов, получавших меропенем, чем у пациентов, получавших имипенем или эртапенем. Авторы сделали вывод о том, что поскольку терапевтический эффект ВК зависит от её концентрации в сыворотке крови, следует учитывать, что при одновременном применении ВК с карбапенемовыми антибиотиками у пациентов может наблюдаться потеря контроля над приступами [4]. Описаны клинические случаи взаимодействия меропенема с ВК у 2-х детей в возрасте 1 года и 5 лет в Чили [5]. Авторы отметили медленное восстановление целевых значений ВК в крови (лишь спустя 48 дней после отмены меропенема после 21-дневного его введения без повышения дозы ВК в одном из случаев и восстановление целевых значений уровня ВК спустя 7 дней после отмены меропенема на фоне повышения суточной дозы ВК).

Снижение концентраций вальпроата при введении меропенема хорошо описано в медицинской литературе и сопряжено с существенным риском терапевтической неэффективности [6, 7]. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) впервые предупредило об этом взаимодействии в феврале 2001 года, и опубликованные случаи доказывают, что оно является окончательным и клинически значимым.

В исследовании *Spriet et al.* (2007 г.) изучили у 39 пациентов (включая детей в возрасте 5 лет и старше и взрослых) взаимодействие меропенема и ВК [7]. У всех пациентов отмечалось клинически значимое снижение уровня ВК в крови. Среднее снижение концентрации ВК в плазме крови составило 66%. Авторы сделали выводы о том, что одновременное применение меропенема с ВК может привести к ухудшению контроля над эпилепсией, и его следует избегать.

Цель работы: изучить одновременный приём у детей меропенема и ВК с учётом терапевтического лекарственного мониторинга и динамики клинических симптомов.

Методы / Methods

Для изучения времени начала и клинических проявлений снижения концентрации ВК у педиатрических пациентов с одновременным приёмом антибио-

тиков из группы карбапенемов или без них был проведён ретроспективный анализ данных ТЛМ. Были рассмотрены два случая обращения за консультацией к клиническому фармакологу врачей педиатрического стационара по поводу коррекции терапии, в которых было отмечено снижение концентрации ВК в сыворотке крови после одновременного применения меропенема с ВК. Отдельно по записям в медицинской карте больных оценивалась динамика количества эпилептических приступов за сутки.

Описание клинического случая 1 / Description of clinical case 1

Ребёнок 5 лет, мальчик, поступил в стационар 09.12.2021 г. с диагнозом: детский церебральный паралич, спастическая форма, GMFCS (Gross Motor Function Classification System) III уровень. Сопутствующий диагноз: эпилепсия предположительно структурная с мультифокальным началом с моторными билатеральными тонико-клоническими приступами с нарушением сознания. Явление продолженной пик-волновой активности медленно-волнового сна (паттерн CSWS (continuous spikes and waves during slow sleep)), ESES (electrical status epilepticus during sleep — электрический статус медленно-волнового сна). Сходящееся содружественное косоглазие. Астигматизм.

С 1 года получал комбинированную противосудорожную терапию. Подбор терапии включал препараты: ВК, леветирацетам, этосуксимид, клоназепам. Этосуксимид был отменён из-за головных болей и диспепсических явлений, которые связывали с приёмом этосуксимида. В анамнезе также отмечалась умеренная тромбоцитопения ($160 \times 10^9/\text{л}$), связанная, вероятно, с приёмом вальпроевой кислоты. На момент поступления в стационар получал ВК в форме гранул с пролонгированным высвобождением 250 мг утром, 500 мг вечером, клоназепам 0,5 мг 2 раза в сутки. На фоне фармакотерапии приступы эпилепсии сохранялись (билатеральный тонико-клонический или правосторонние моторные клонические с адверсией глаз вправо), в связи с чем поступил в стационар для подбора противоэпилептической терапии.

В стационаре на период обследования продолжена терапия вальпроевой кислотой (750 мг в сутки), клоназепамом (1 мг/сут). С 5-го дня пребывания в стационаре была скорректирована противоэпилептическая терапия: с 13.12.2021 добавлен ламотриджин (12,5 мг в сутки с постепенным повышением дозы до 25 мг/сут), с 19.12.2021 снижена доза клоназепа-

ма с 0,5 мг 2 раза в сутки до 0,25 мг 2 раза в сутки. На 15-е сутки пребывания (с 23.12.2021) в стационаре ребёнок был переведён в инфекционно-боксованное отделение в связи с подъёмом температуры тела до 40°С, сыпью папуло-везикулезного характера на коже голени, передней брюшной стенке, рук. В мазке эпителиальных клеток ротоглотки и носоглотки методом полимеразной цепной реакции был обнаружен риновирус, новая коронавирусная инфекция не была обнаружена. С учётом появившейся сыпи было решено отменить приём ламотриджина. В литературных данных показано, что одновременное применение ламотриджина с вальпроевой кислотой значительно повышает его концентрацию в плазме крови и риск возникновения потенциально серьёзной и опасной для жизни сыпи, вызванной ламотриджином, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз [8]. Механизм взаимодействия двух препаратов заключается том, что ВК ингибирует глюкуронизацию ламотриджина. Фармакокинетические данные показывают, что ВК может более чем в два раза увеличить период полувыведения ламотриджина, независимо от того, назначается ли он с противоэpileптическими препаратами, индуцирующими ферменты, такими как карбамазепин, фенитоин и фенобарбитал, или без них [9].

На 21-й день пребывания в стационаре (29.12.2021) отмечалось уменьшение и видоизменение сыпи, однако, сохранялись вялость, отказ от еды и потребления жидкости, признаки гиповолемии. В связи с повторными тоническими судорогами с эпизодом апноэ, сопровождающимся падением сатурации, из инфекционно-боксованного отделения больной был переведён в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). На 22-й день (30.12.2021) отмечались тонические судороги продолжительностью до 2 минут, все самокупируются, наблюдались на фоне лихорадки от 37,2 до 38,4°С. Сыпь практически полностью редуцировалась. В ОРИТ проводилась инфузионная, антигистаминная, посиндромная терапия. С целью исключения нейроинфекции 30.12.2021 была проведена люмбальная пункция и исследование ликвора — данных за нейроинфекцию не получено. 30.12.2021 при рентгенографии органов грудной клетки была выявлена правосторонняя верхнедолевая аспирационная пневмония с ателектатическим компонентом. Эмпирически была назначена антибактериальная терапия: меропенем 400 мг 3 раза в сутки внутривенно, которую получал с 31.12.2021 по 12.01.2022. За время нахождения в ОРИТ трижды проводилась санационная бронхоскопия.

При проведении ТЛМ концентрации ВК в крови 12.01.2022 значения оказались крайне низкими,

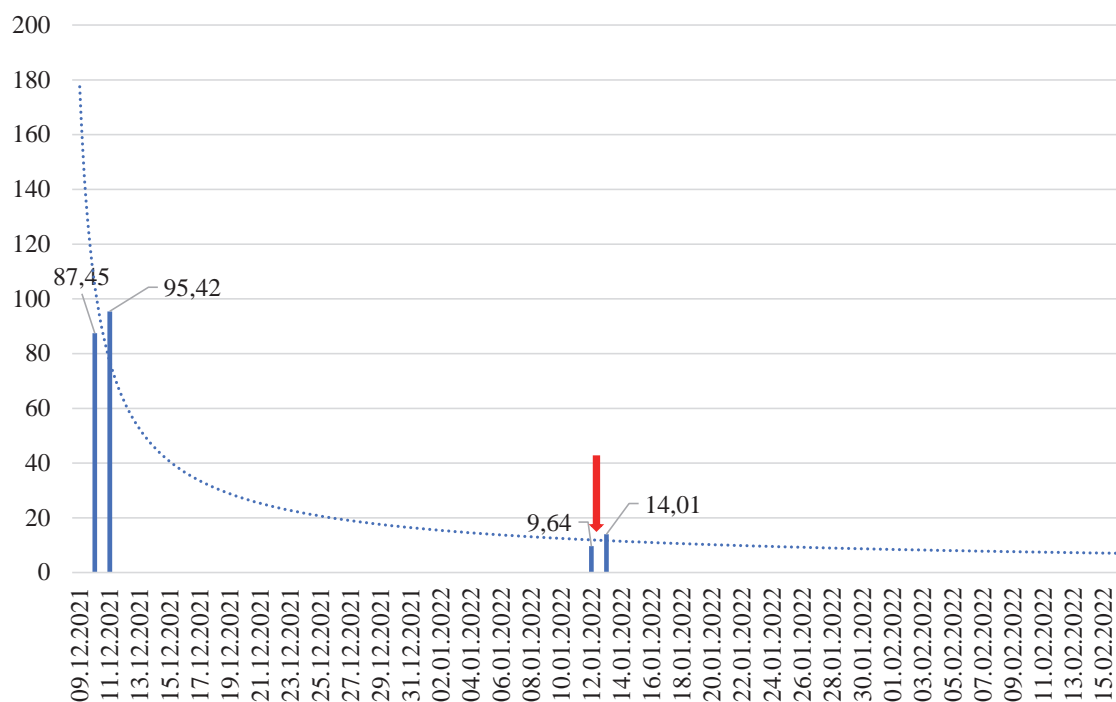


Рис. 1. Динамика изменения концентрации вальпроевой кислоты в венозной крови (в мкг/мл)

Fig. 1. Dynamics of changes in venous blood valproic acid concentrations (in µg/ml)

Примечание: дата отмены меропенема 12.01.2022 отмечена стрелкой.

Note: the date of meropenem discontinuation, January 12, 2022, is marked with an arrow.

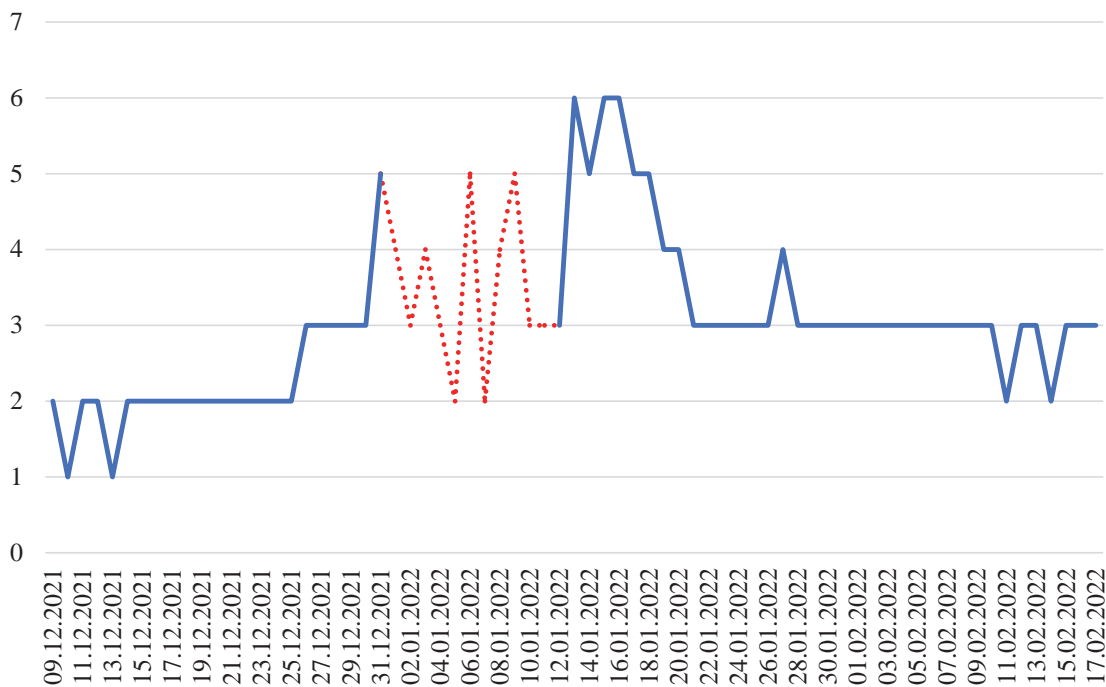


Рис. 2. Динамика количества приступов эпилепсии
Fig. 2. Dynamics of the number of epileptic seizures

Примечание: пунктирной линией отмечено количество эпилептических приступов за сутки на фоне приёма меропенема.
Note: The dotted line indicates the number of epileptic seizures per day while taking meropenem.

в связи с чем была инициирована консультация клинического фармаколога. Как видно из рис. 1, исходные значения концентрации ВК в плазме крови были в пределах рекомендованных величин (выше 40 мкг/мл). На фоне совместной терапии меропенемом и ВК концентрация ВК в плазме крови снизилась ниже рекомендованного порогового значения, увеличилось и количество эпилептических приступов за сутки максимально до 6 за сутки (см. рис. 2), предположительно как в связи с ухудшением соматического статуса больного, так и со снижением концентрации вальпроата натрия в крови.

Доза меропенема и ВК за время нахождения в стационаре не менялась. После консультации клинического фармаколога 12.01.2022 меропенем был отменён. С 13.01.2022 на протяжении 9-ти последующих дней в неврологическом статусе отмечалось улучшение состояния: сокращение количества судорожных приступов до 3-х в течение суток, а затем и полное прекращение приступов к моменту выписки из стационара (24.03.2022 г.) Скорректированная противоэпилептическая терапия на момент выписки из стационара включала в себя клоназепам по 0,25 мг x 3 раза в день, вальпроовую кислоту 250 мг утром, 500 мг вечером, фенобарбитал 25 мг x 2 раза в день.

Описание клинического случая 2 / Description of clinical case 2

Ребёнок 13-ти лет женского пола поступил в педиатрический стационар 04.10.2022 г. для проведения родственной трансплантации почки. Диагноз при поступлении: хроническая болезнь почек V стадии в исходе быстро прогрессирующего гломерулонефрита, смешанной формы (нефротический синдром с гематурией, артериальной гипертензией). Программный гемодиализ.

Осложнения основного заболевания: окклюзивный тромбоз левой плечеголовной вены. Реканализированный тромб левой подключичной вены. Вторичная артериальная гипертензия. НК 0. Вторичный гиперпаратиреоз. Нефрогенная анемия. Сопутствующие заболевания: Состояние после острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в бассейнах средней мозговой артерии (СМА) с обеих сторон. Нижний смешанный парепарез. Структурная эпилепсия с генерализованными тонико-клоническими приступами. Перивентрикулярная лейкоэнцефалопатия. Умеренное расширение боковых и третьего желудочков. Арахноидальная киста в области вырезки мозжечкового намета справа. Носительство генов

тромбофилии: 1. Гетерозиготное состояние GT полиморфизма G>T Val34Leu коагуляционного фактора XIII. 2. Гетерозиготное состояние GA полиморфизма G455A-фибриногена. 3. Гетерозиготное состояние CT полиморфизма 807 C>T Phe224Phe интегрин-альфа. Гетерозиготное носительство генов нарушения фолатного цикла (1. Гетерозиготное состояние AC полиморфизма 1298 A>C метилентетрагидрофолатредуктазы. 2. Гетерозиготное состояние AG полиморфизма 2756 A>G метионин-синтетазы-редуктазы). Хронический поверхностный гастрит, ремиссия. Состояние после нефроуретерэктомии слева.

Из анамнеза: больна с 7-ми лет (с июля 2016 года), когда перенесла острый пиелонефрит. С февраля 2017 года установлен диагноз нефротический синдром. Перенесла дважды ОНМК в бассейне СМА с обеих сторон (май 2017 г., повторное ОНМК в июне 2017 года). Судорожные приступы впервые возникли в начале 2018 г. По этому поводу получала ВК 350 мг 2 раза в сутки под контролем концентрации вальпроата натрия в крови, с эффектом. В августе 2022 года возобновились эпилептические приступы. При проведении фармакомониторинга до проведения сеанса почечнозаместительной терапии (ПЗТ) уровень вальпроата натрия в крови 45,39 мкг/мл, после сеанса ПЗТ 48 мкг/мл, в день пропуска сеанса ПЗТ до приёма препарата 36,14 мкг/мл, после приёма 80,46 мкг/мл. В связи с предстоящей плановой трансплантацией почки противосудорожная терапия вальпроатом натрия была скорректирована, доза повышена до 1500 мг/сут (по 750 мг 2 р/сут) с 24.08.2022.

На момент поступления в стационар вес ребёнка 28,6 кг, рост 133 см, индекс массы тела 16,17. Фармакотерапия при поступлении: получала ВК в форме таблеток пролонгированного действия в дозе 750 мг 2 раза в сутки (1500 мг в сутки), амлодипин 10 мг 2 раза в сутки перорально, лозартан 25 мг 1 раз в сутки перорально, эзомепразол 20 мг 1 раз в сутки перорально, далтепарин натрия 1500 ед. 1 раз в день, валганцикловир 450 мг 2 раза в неделю перорально (для профилактики цитомегаловирусной инфекции пациенту с иммуносупрессией после неоднократных сеансов плазмафереза), микофеноловую кислоту 180 мг 3 раза в сутки перорально, такролимус 1,5 мг 2 раза в сутки перорально, сульфаметоксазол + триметоприм 480 мг 1 раз в сутки перорально.

На 3-й день пребывания в стационаре (06.10.2022) была проведена операция: аллотрансплантация родственной почки, нефроуретерэктомия. После-

операционный период осложнился кровотечением, которое было купировано неоднократными трансфузиями крови.

На 13-й день пребывания в стационаре у ребёнка поднялась температура до 38°C, на фоне которой появились эпилептические приступы в виде замиданий продолжительностью до 1–2 мин, купирующиеся самостоятельно. На 14-й день пребывания в стационаре в связи с инфекцией мочевыводящих путей (выделена *E. coli* 10⁵ КОЕ/мл при микробиологическом исследовании мочи на аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы) согласно антибиотикограмме был назначен меропенем в дозе 1000 мг 2 раза в день внутривенно (с 17.10.2022 по 25.10.2022). Как видно из рис. 3, на фоне назначения меропенема концентрация ВК снизилась с 81,09 мкг/мл (1-й день инфузии меропенема) до 12,49 мкг/мл (3-й день применения меропенема).

19.10.2022 результаты видео ЭЭГ-мониторинга дневного сна: эпилептических приступов, иктальных ЭЭГ-паттернов не регистрировалось.

В качестве базисной иммуносупрессивной терапии при трансплантации почки использовался такролимус. Доза такролимуса корректировалась по уровню препарата в крови (максимальная доза такролимуса 9,5 мг 2 раза в сутки 15.11.2022 г.). ТЛМ во время терапии такролимусом осуществляли по стандартному принципу с оценкой целевых значений минимальной концентрации, проводили анализ цельной крови, взятой непосредственно перед очередным утренним приёмом такролимуса. Концентрация препарата не превышала терапевтический порог более 15 нг/мл. Результаты ТЛМ показаны на рис. 4. Также в стандартный протокол входил приём микофеноловой кислоты (180 мг 3 раза в сутки) и кортикостероид преднизолон (30 мг в сутки).

С 21.10.2022 в связи с появлением гиперкинетического (миоклонического) синдрома в виде дрожания рук на фоне резкого снижения концентрации ВК в крови ниже терапевтического уровня дополнительно к терапии был добавлен клоназепам по 0,25 мг 3 раза в день, после чего симптомы не возобновлялись. С 25.10.2022 меропенем был отменён, однако и спустя неделю после отмены меропенема значения уровня ВК при ТЛМ не достигли и нижней границы рекомендованных значений. Лишь 21.11.2022 уровень вальпроевой кислоты достиг рекомендованного диапазона и далее последующие измерения, как видно из рис. 3, указывали на его нормальные значения.

Таким образом, эпизод возобновления гиперкинетического синдрома, имевшего место у пациентки, мог быть связан как с инфекционным процессом, так и со снижением в последующем целевых

значений уровня вальпроевой кислоты в крови. Обращает на себя внимание то, что восстановление целевых значений концентрации ВК по времени было отсрочено от даты отмены меропенема.

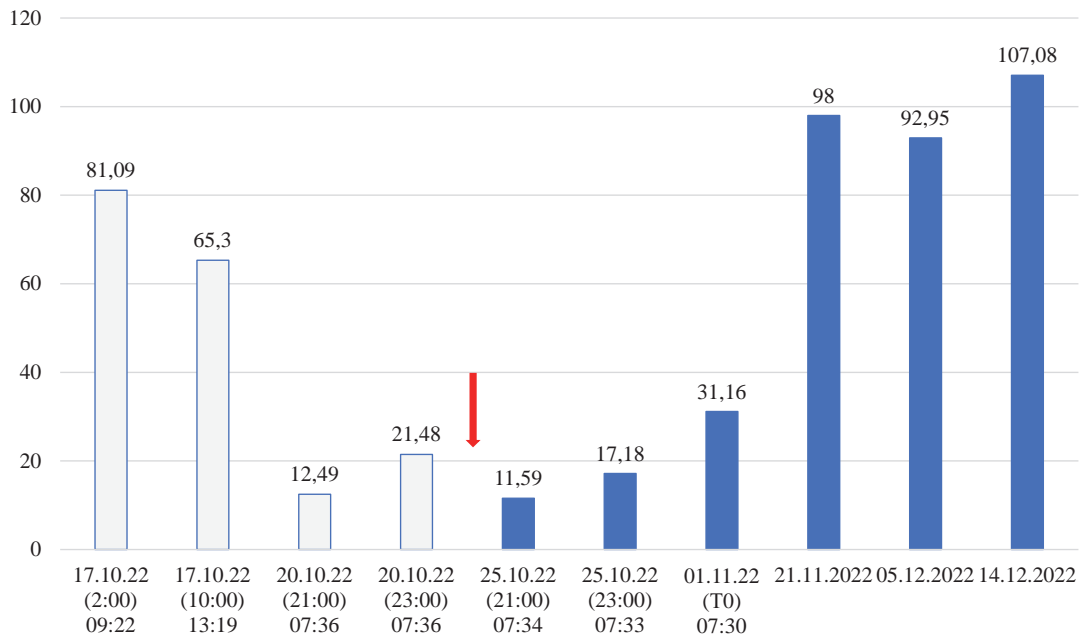


Рис. 3. Динамика концентрации вальпроевой кислоты в венозной крови (в мкг/мл)

Fig. 3. Dynamics of valproic acid concentration in venous blood (in µg/ml)

Примечания: столбики серого цвета указывают на уровень вальпроевой кислоты на фоне приёма меропенема; столбики синего цвета — на уровень вальпроевой кислоты после отмены меропенема; дата отмены меропенема 24.10.2022 отмечена стрелкой.
Notes: Gray bars indicate valproic acid levels while taking meropenem; blue bars indicate valproic acid levels after discontinuing meropenem; the date of meropenem discontinuation, October 24, 2022, is marked with an arrow.

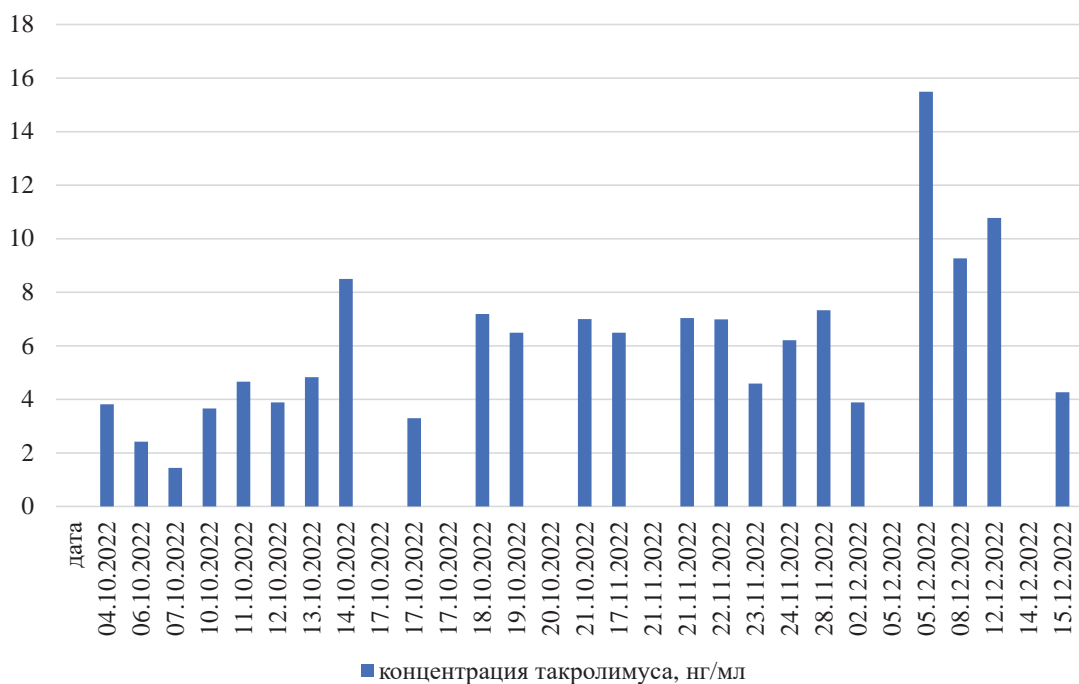


Рис. 4. Динамика концентрации такролимуса в крови (в нг/мл)

Fig. 4. Dynamics of tacrolimus concentration in the blood (in ng/ml)

Обсуждение / Discussion

В двух рассматриваемых случаях на фоне совместного применения ВК и меропенема отмечалось снижение концентрации ВК в крови относительно исходного уровня. В обоих случаях при сочетании ВК с меропенемом концентрация ВК была ниже рекомендованных целевых значений, что сопровождалось в первом случае увеличением количества эпилептических приступов за сутки, а во втором случае появлением эпизода миоклоний. Отмена меропенема в первом случае с последующей коррекцией противозепилептической терапии (добавление феназепамы) сопровождалась постепенным улучшением клинической симптоматики эпилепсии в течение 9-ти дней. Во втором случае коррекция противозепилептической терапии (добавление клоназепамы) с последующей отменой меропенема сопровождалась как улучшением клинической симптоматики эпилепсии, так и достижением целевых значений концентрации ВК в крови на протяжении последующих 4-х недель.

Таким образом, представленные случаи демонстрируют, что у педиатрических пациентов с эпилепсией и сопутствующей бактериальной инфекцией, требующей применения меропенема, получающих

одновременно препараты вальпроевой кислоты, при проведении ТЛМ концентрация ВК в сыворотке крови снижается. Снижение уровня ВК в крови ниже рекомендованного диапазона концентраций может привести к повышению количества судорожных приступов за сутки, что создаёт необходимость либо отмены меропенема, либо коррекции фармакотерапии эпилепсии. При выборе антибактериального препарата у пациентов, получающих ВК в качестве противоэпилептической терапии, необходимо избегать назначения карбапенемов, вступающих в фармакокинетическое взаимодействие с ВК. А в случае сочетанного применения препаратов необходимо осуществлять ТЛМ для своевременной коррекции эпилепсии.

Ограничения исследования

Ограничениями представленных сообщений явилось количество лабораторных исследований концентрации ВК в крови в первом клиническом случае, не позволяющее оценить время восстановления целевых значений концентрации ВК в крови после отмены меропенема. В обоих случаях ограничением явилось наличие инфекционного процесса, который мог повлиять на течение эпилепсии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Костылева Мария Николаевна — к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии им. Ю. Б. Белоусова ИКМ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова»; зав. отделением клинической фармакологии РДКБ — филиала ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: kostyleva_m_n@rdkb.ru

ORCID ID: 0000-0002-7656-1539

РИНЦ SPIN-код: 6757-4901

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors state that there is no conflict of interest.

Authors' participation

All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

ABOUT THE AUTHORS

Maria N. Kostyleva — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology named after Yu. B. Belousov, Institute of Clinical Medicine, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University; Head of the Department of Clinical Pharmacology at Russian Children's Clinical Hospital — a Branch of the N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: kostyleva_m_n@rdkb.ru

ORCID ID: 0000-0002-7656-1539

RSCI SPIN-code: 6757-4901

Строк Алина Борисовна — к. м. н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», врач клинический фармаколог РДКБ — филиала ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

e-mail: strok-ab@rudn.ru

ORCID ID: 0000-0001-5769-0450

РИНЦ SPIN-код: 7139-2308

Теплова Наталья Вадимовна — д. м. н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии им. Ю. Б. Белоусова ИКМ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова», Москва, Российская Федерация

e-mail: teplova.nv@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0003-4259-0945

РИНЦ SPIN-код: 9056-1948

Умуткузина Динара Анисовна — ассистент кафедры клинической фармакологии им. Ю. Б. Белоусова ИКМ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова», Москва, Российская Федерация

e-mail: umutkuzinada@gmail.ru

ORCID ID: 0009-0002-2247-3266

РИНЦ SPIN-код: 2102-0363

Alina B. Strok — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of General and Clinical Pharmacology at the Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; clinical pharmacologist of Russian Children's Clinical Hospital — a Branch of the N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

e-mail: strok-ab@rudn.ru

ORCID ID: 0000-0001-5769-0450

RSCI SPIN-code: 7139-2308

Natalia V. Teplova — Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology named after Yu. B. Belousov, Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

e-mail: teplova.nv@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0003-4259-0945

RSCI SPIN-code: 9056-1948

Dinara A. Umutkuzina — Assistant Professor of the Department of Clinical Pharmacology named after Yu. B. Belousov, Institute of Clinical Medicine, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

e-mail: umutkuzinada@gmail.ru

ORCID ID: 0009-0002-2247-3266

RSCI SPIN-code: 2102-0363

Список литературы / References

- Gu C, Zhang Y, Yuan F, et al. Effect of a Declined Plasma Concentration of Valproic Acid Induced by Meropenem on the Antiepileptic Efficacy of Valproic Acid. *J Clin Lab Anal.* 2024;38(8):e25025. doi:10.1002/jcla.25025
- Posada LB, Olesen AE, Sørensen TH, Azuz S. Persistent low concentrations of antiepileptics in a critically ill paediatric patient: an example of multiple potential drug interactions. *BMJ Case Rep.* 2025;18(1):e261648. Published 2025 Jan 29. doi:10.1136/bcr-2024-261648
- Miranda Herrero MC, Alcaraz Romero AJ, Escudero Vilaplana V, et al. Pharmacological interaction between valproic acid and carbapenem: what about levels in pediatrics?. *Eur J Paediatr Neurol.* 2015;19(2):155-161. doi:10.1016/j.ejpn.2014.12.010
- Park MK, Lim KS, Kim TE, et al. Reduced valproic acid serum concentrations due to drug interactions with carbapenem antibiotics: overview of 6 cases. *Ther Drug Monit.* 2012;34(5):599-603. doi:10.1097/FTD.0b013e318260f7b3
- González C, Villena R. Interacción entre meropenem y ácido valproico: A propósito de dos casos pediátricos [Pharmacological interaction between meropenem and valproic acid: a report of two cases]. *Rev Chilena Infectol.* 2012;29(3):353-355. doi:10.4067/S0716-10182012000300018.
- De Turck BJ, Diltor MW, Cornelis PJ, et al. Lowering of plasma valproic acid concentrations during concomitant therapy with meropenem and amikacin. *J Antimicrob Chemother.* 1998;42(4):563-564. doi:10.1093/jac/42.4.563
- Spriet I, Goyens J, Meersseman W, Wilmer A, Willems L, Van Paesschen W. Interaction between valproate and meropenem: a retrospective study. *Ann Pharmacother.* 2007;41(7):1130-1136. doi:10.1345/aph.1K079
- Yapici AK, Fidanci MK, Kilic S, et al. Stevens-Johnson Syndrome triggered by a combination of clobazam, lamotrigine and valproic acid in a 7-year-old child. *Ann Burns Fire Disasters.* 2014 Sep 30;27(3):121-5.
- Mitra-Ghosh T, Callisto SP, Lamba JK, et al. PharmGKB summary: lamotrigine pathway, pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics.* 2020 Jun;30(4):81-90. doi: 10.1097/FPC.0000000000000397.



Анализ фармакотерапии у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек 4 стадии в реальной клинической практике: применение критериев STOPP/START

Ших Е. В.¹, Еремина С. С.¹, Остроумова О. Д.^{1,2}, Литвинова С. В.², Пиксина Г. Ф.³, Эбзеева Е. Ю.²

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова», Москва, Российская Федерация

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Российская Федерация

³ ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 15 им. О. М. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. В клинической практике у пациентов пожилого возраста часто сочетается несколько заболеваний. Сочетание фибрилляции предсердий (ФП) и хронической болезни почек (ХБП), особенно при прогрессирующем снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ), представляет собой значимую клиническую проблему в отношении выбора рациональной фармакотерапии.

Цель исследования. Изучить структуру медикаментозной терапии пациентов старше 65 лет с ФП в сочетании с ХБП 4-ой стадии, находившихся на лечении в терапевтических отделениях многопрофильного стационара в 2018–2019 гг. и 2022–2023 гг., на соответствие STOPP/START-критериям.

Материалы и методы. В исследование были включены данные 86 пациентов, которые были разделены на 2 группы: группа 1–27 пациентов (медиана возраста 87 [82;89] лет, женщины — 81,5%), проходивших стационарное лечение в 2018–2019 гг., группа 2–59 пациентов (медиана возраста 91 [87;93] лет, женщины — 78%), находившихся на лечении в 2022–2023 гг.

Результаты. STOPP-критерии выявлены статистически значимо чаще у пациентов 2-й группы по сравнению с пациентами 1-ой группой: 64,4 и 51,9% соответственно, $p=0,03$. Наиболее часто встречающимися STOPP-критериями являлись назначения препаратов с антихолинергической активностью при хроническом запоре (18,5 и 30,5% пациентов 1 и 2 группы соответственно, $p=0,37$). Однако чаще в обеих группах встречались START-критерии: 96,3 и 76,3% в 1 и 2 группах соответственно, $p=0,39$. Самым частым START-критерием в обеих группах было отсутствие терапии статинами у пациентов, имеющих в анамнезе коронарные, церебральные или периферические сосудистые заболевания. Данный критерий статистически значимо чаще встречался в 1-ой группе по сравнению со 2-ой группой (85,2 против 23,7% соответственно, $p < 0,001$).

Вывод. Результаты исследования демонстрируют, что в реальной клинической практике фармакотерапия полиморбидных пациентов старше 65 лет с ФП и ХБП 4-ой стадии нуждается в дальнейшей оптимизации. Полученные результаты позволяют сделать вывод о необходимости более широкого и регулярного применения STOPP/START-критериев в условиях многопрофильного стационара для оптимизации фармакотерапии полиморбидных пациентов старших возрастных групп.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; хроническая болезнь почек; пожилой возраст; полиморбидность; STOPP/START-критерии

Для цитирования: Ших Е. В., Еремина С. С., Остроумова О. Д., Литвинова С. В., Пиксина Г. Ф., Эбзеева Е. Ю. Анализ фармакотерапии у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек 4 стадии в реальной клинической практике: применение критериев STOPP/START. *Качественная клиническая практика*. 2026;(1):32–44. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0013>. EDN: NVTVEG.

Поступила: 09.11.2025. В доработанном виде: 13.12.2025. Принята к печати: 12.01.2026. Опубликовано: 30.03.2026.

Analysis of pharmacotherapy in patients with atrial fibrillation and stage 4 chronic kidney disease in real-world clinical practice: application of STOPP/START criteriaEvgeniya V. Shikh¹, Sofya S. Eremina¹, Olga D. Ostroumova^{1,2}, Svetlana V. Litvinova², Galina F. Piksina³, Elizaveta Yu. Ebzeeva²¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation³Municipal Clinical Hospital No. 15 named after O. M. Filatov, Moscow, Russian Federation**Abstract**

Background. In clinical practice, elderly patients often present with multiple comorbidities. The combination of atrial fibrillation (AF) and chronic kidney disease (CKD), particularly with a progressive decline in glomerular filtration rate (GFR), poses a significant challenge for selecting rational pharmacotherapy.

Objective. To analyze the structure of drug therapy in patients aged over 65 years with AF and stage 4 CKD treated in internal medicine departments of a multidisciplinary hospital in 2018–2019 and 2022–2023 for compliance with the STOPP/START criteria.

Materials and methods. The study included data from 86 patients, stratified into two groups: Group 1 comprised 27 patients (median age 87 [82; 89] years; 81.5% women) hospitalized in 2018–2019; Group 2 included 59 patients (median age 91 [87; 93] years; 78% women) treated in 2022–2023.

Results. The prevalence of STOPP criteria was significantly higher in Group 2 compared to Group 1: 64.4% vs. 51.9%, respectively ($p = 0.03$). The most frequently identified STOPP criterion was the use of drugs with anticholinergic activity for chronic constipation (18.5% in Group 1 vs. 30.5% in Group 2, $p = 0.37$). Omissions of indicated therapy (START criteria) were common in both groups: 96.3% in Group 1 and 76.3% in Group 2 ($p = 0.39$). The most common START criterion was the absence of statin therapy in patients with a history of coronary, cerebral, or peripheral vascular disease. This omission was significantly more frequent in Group 1 than in Group 2 (85.2% vs. 23.7%, $p < 0.001$).

Conclusion. The pharmacotherapy of polymorbid patients over 65 years with AF and stage 4 CKD requires further optimization. The findings highlight the critical need for broader and regular application of the STOPP/START criteria in multidisciplinary hospital settings to optimize pharmacotherapy in older polymorbid patients.

Keywords: atrial fibrillation; chronic kidney disease; old age; multimorbidity; STOPP/START criteria

For citation: Shikh EV Eremina SS Ostroumova OD Litvinova SV Piksina GF Ebzeeva EYu. Analysis of pharmacotherapy in patients with atrial fibrillation and stage 4 chronic kidney disease in real-world clinical practice: application of STOPP/START criteria. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2026;(1):32–44. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0013>. EDN: NVTVEG.

Received: 09.11.2025. **Revision received:** 13.12.2025. **Accepted:** 12.01.2026. **Published:** 30.03.2026.

Введение / Introduction

В клинической практике сердечно-сосудистые заболевания, в частности, фибрилляция предсердий (ФП), часто сочетаются с хронической болезнью почек (ХБП) [1]. Эта коморбидность во многом обусловлена наличием общих факторов риска, таких как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) [2].

Взаимосвязь ФП и ХБП является двунаправленной и чрезвычайно сложной, образуя так называемый «кардиоренальный континуум». По данным литературы у 30% пациентов с ФП выявляется ХБП 3–5 стадии [3]. Необходимо отметить, что ХБП оказывает значимое влияние на систему гемостаза, увеличивая риск как тромбоемболических событий, так и кровотечений [4]. Так, согласно исследованию Arnson Y et al. [5] риск кровотечений у пациентов с ФП увеличивается по мере ухудшения течения

ХБП: с 0,89 событий на 100 пациент-лет при ХБП С1 стадии до 4,91 — на стадиях С4–С5.

Сочетание ФП и ХБП, особенно при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ), представляет собой значимую клиническую проблему в отношении выбора рациональной фармакотерапии. Особая сложность возникает в плане назначения антитромботической терапии. Согласно клиническим рекомендациям, для профилактики кардиоэмболических событий при ФП показано применение пероральных антикоагулянтов (ПОАК) [6]. В то же время вопросы, связанные с назначением антикоагулянтной терапии для профилактики инсульта у пациентов с ФП в сочетании с прогрессирующей ХБП, остаются недостаточно изученными [7]: в подавляющее большинство клинических исследований были включены пациенты с ФП и сопутствующей ХБП только до 3 стадии по степени тяжести, тогда как у пациентов с сопутствующей ХБП 4 стадии

эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии изучена мало [8].

Характерной чертой пациентов старшего возраста является полиморбидность, т. е. одновременное наличие двух и более хронических заболеваний [9]. С увеличением продолжительности жизни возрастает и число пожилых полиморбидных пациентов с полипрагмазией (назначением 5 и более лекарственных средств): так, по данным проведённых исследований, полипрагмазия имеет место более чем у 50% пациентов старших возрастных групп [10]. Назначение большого количества препаратов ведёт к росту числа лекарственных взаимодействий и увеличению риска развития нежелательных реакций лекарственных средств, что, в свою очередь, оказывает негативное влияние на эффективность и безопасность фармакотерапии [11]. Также необходимо отметить, что у пациентов старших возрастных групп имеется ряд возрастных изменений разных органов и систем, влияющие на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств (замедленный обмен веществ, недостаточное питание, нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера и др.), что необходимо учитывать при выборе терапевтической стратегии [12].

Проблема оптимизации фармакотерапии и минимизации нерациональных лекарственных назначений у лиц старше 65 лет остаётся актуальной на протяжении десятилетий. Первый инструмент для контроля качества лекарственной терапии у пациентов 65 лет и старше появился ещё в 1991 году [13]. Его создала группа учёных под руководством гериатра Марка Х. Бирса, положив начало многолетней практики применения различных критериев для оптимизации фармакотерапии [13]. С каждым годом происходит модернизация и разработка более современных инструментов для помощи практикующим врачам в вопросах подбора терапевтической стратегии с целью избежания нежелательных лекарственных реакций. Появились различные опросники, например MAI (the Medication Appropriateness Index), применяемый для оценки качества лекарственных назначений, а также другие инструменты, необходимые для изучения адекватности фармакотерапии, такие как FORTA (Fit fOR The Aged) и STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) / START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment) критерии [14–16].

Впервые модифицированные критерии STOPP/START были опубликованы в 2008 г. [16]. Удобство данного инструмента заключается в том, что сами критерии разделены по физиологическим системам ор-

ганов, что облегчает поиск и повышает удобство в их применении [17]. Вторая версия от 2015 г. насчитывает в себе 80 STOPP-критериев и 34 START-критерия [18].

В связи с вышеизложенным, целью настоящего исследования является оценка соответствия назначенной фармакотерапии критериям STOPP/START у госпитализированных пациентов 65 лет и старше с сочетанием ФП и ХБП 4 стадии.

Материалы и методы / Materials and methods

Дизайн исследования: ретроспективное, когортное. Проведён ретроспективный анализ историй болезни пациентов терапевтических отделений (кардиологическое, терапевтическое, неврологическое) многопрофильного стационара г. Москвы.

Нами были отобраны истории болезни 86 пациентов в возрасте 65 лет и старше с сочетанием ФП и ХБП 4 стадии, проходивших стационарное лечение в период с 01 июля 2018 г. по 30 июня 2019 г., они составили 1-ую группу (27 пациентов); 2-ую группу (59 пациентов) составили пациенты, проходившие стационарное лечение в том же многопрофильном стационаре в тех же отделениях в период с 01 июля 2022 г. по 30 июня 2023 г.

Критерии включения: 1) наличие ФП любой формы, включая пациентов с клапанной патологией и обратимыми причинами развития ФП; 2) наличие ХБП 4 стадии; 3) возраст пациентов на момент поступления в стационар ≥ 65 лет.

Критерии невключения: возраст < 65 лет.

Полная клиническая характеристика включённых в исследование пациентов представлена в таблице 1.

Медиана возраста включённых в исследование пациентов соответствовал старческому возрасту. В обеих группах преобладали женщины (81,5 и 78% женщин в 1 и 2 группе соответственно, $p=0,93$). Наиболее часто встречающейся формой ФП как в 1-ой, так и во 2-ой группе была постоянная форма (40,7 и 57,6% соответственно, различия между группами статистически незначимы). Обращает на себя внимание тот факт, что во 2-й группе пациентов, по сравнению с 1-й, медиана итогового балла по шкале HAS-BLED был статистически значимо выше ($p=0,046$, табл. 1). Помимо этого, в 1-ой группе пациентов цифры артериального давления (АД) были статистически значимы выше: как систолического ($p < 0,001$), так и диастолического ($p=0,001$). Язвенная болезнь желудка и (или) двенадцатиперстной кишки (ДПК) чаще встречалась у пациентов 1-й группы, чем у пациентов 2-й группы, однако различия не до-

стигли статистической значимости (25,9 против 5% соответственно, $p=0,05$). Заболевания опорно-двигательного аппарата также статистически значимо

чаще встречались у пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й группой (77,8 против 35,6% соответственно, $p < 0,001$).

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Table 1

Clinical characteristics of patients

Параметр	Группа 1 ФП + ХБП С4 2018–2019 гг. n=27	Группа 2 ФП + ХБП С4 2022–2023 гг. n=59	P
Возраст, годы, Me [Q1; Q3]	87 [82;89]	91 [87;93]	0,31
Женщины, абс. (%) / мужчины, абс. (%)	22 (81,5%) / 5 (18,5%)	46 (78%) / 13 (22%)	0,93
Пароксизмальная форма ФП, абс. (%)	10 (37,0%)	22 (37,3%)	1,00
Постоянная форма ФП, абс. (%)	11 (40,7%)	34 (57,6%)	0,22
Персистирующая форма ФП, абс. (%)	4 (14,8%)	3 (5,1%)	0,20
АГ, абс. (%)	27 (100%)	57 (96,6%)	1,00
ХСН ФК I–IV NYHA, абс. (%)	27 (100%)	59 (100%)	1,00
Стенокардия напряжения I–IV ФК, абс. (%)	23 (85,2%)	42 (71,2%)	0,26
Стенокардия напряжения I ФК, абс. (%)	0 (0%)	1 (1,7%)	1,00
Стенокардия напряжения II ФК, абс. (%)	19 (70,4%)	39 (66,1%)	0,89
Стенокардия напряжения III–IV ФК, абс. (%)	4 (14,8%)	2 (3,4%)	0,08
ПИКС, абс. (%)	11 (40,7%)	27 (45,8%)	0,84
Стентирование и/или АКШ в анамнезе, абс. (%)	1 (3,7%)	7 (11,9%)	0,43
Сахарный диабет, абс. (%)	12 (44,4%)	23 (39,0%)	0,81
Язвенная болезнь желудка и (или) ДПК, абс. (%)	7 (25,9%)	5 (8,5%)	0,05
Хронический запор	12 (44,4%)	28 (47,5%)	0,98
Заболевания опорно-двигательной системы	21 (77,8%)	21 (35,6%)	<0,001*
Индекс коморбидности Чарлсон, баллы, Me [Q1; Q3]	8 [7;9]	9 [7;10]	0,64
Итоговый балл по CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы, Me [Q1; Q3]	6 [6;7]	6 [5;6]	0,17
Пациенты с высоким риском тромбоэмболических осложнений [#] , абс. (%)	27 (100%)	59 (100%)	1,00
Итоговый балл по HAS-BLED, баллы, Me [Q1; Q3]	2 [1;3]	2 [2;3]	0,046*
Пациенты с высоким риском кровотечений (≥ 3 баллов по HAS-BLED), абс. (%)	8 (29,6%)	23 (39,0%)	0,55
Индекс массы тела, кг/м ² , Me [Q1; Q3]	27 [22;30]	29 [26;34]	0,183
САД, мм рт. ст. Me [Q1; Q3]	140 [130;150]	130 [120;135]	<0,001*
ДАД, мм рт. ст., Me [Q1; Q3]	80 [80;80]	80 [70;80]	0,001*
ЧСС, уд/мин, Me [Q1; Q3]	76 [70;85]	70 [62;88]	0,41

Параметр	Группа 1 ФП + ХБП С4 2018–2019 гг. n=27	Группа 2 ФП + ХБП С4 2022–2023 гг. n=59	P
Число пациентов с ЧСС 55–60 уд./мин., абс. (%)	2 (7,4%)	10 (16,9%)	0,33
Гемоглобин, г/л, (Ме [Q1; Q3])	107 [96;115]	99,5 [94;112]	0,41
Креатинин, мкмоль/л, (Ме [Q1; Q3])	171 [160,5;196]	166 [149;188,3]	0,82
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , (Ме [Q1; Q3])	27 [23;27]	27 [24;28]	0,72
Глюкоза, ммоль/л, (Ме [Q1; Q3])	5,9 [5,2;6,8]	5,4 [4,8;7]	0,37

Примечания: АГ — артериальная гипертония, АКШ — аорто-коронарное шунтирование; ДАД — диастолическое артериальное давление; ДПК — двенадцатиперстная кишка; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; САД — систолическое артериальное давление; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ФК — функциональный класс; ФП — фибрилляция предсердий; ХБП — хроническая болезнь почек; ЧСС — частота сердечных сокращений; # — высокий риск тромбоэмболических осложнений — балл по CHA₂DS₂-VASc ≥3 баллов для женщин и ≥2 баллов для мужчин; * — различия между группами статистически значимы.

Notes: AH — arterial hypertension, CABG — coronary artery bypass grafting; DBP — diastolic blood pressure; DDC — duodenum; IHD — ischemic heart disease; PICS — post-infarction cardiosclerosis; SBP — systolic blood pressure; GFR — glomerular filtration rate; FC — functional class; AF — atrial fibrillation; CKD — chronic kidney disease; HR — heart rate; # — high risk of thromboembolic complications — CHA₂DS₂-VASc score ≥3 points for women and ≥2 points for men; * — differences between groups are statistically significant.

У всех включённых в исследование пациентов был выполнен анализ структуры лекарственных назначений, в том числе с применением STOPP/START-критериев (версия 2.0 от 2015 г.) [18].

Статистическая обработка результатов выполнялась в программном пакете IBM SPSS Statistics 27. Нормальность распределения полученных параметров оценивалась посредством критерия Шапиро-Уилка. Описание выборки для ненормально распределённых переменных проводилось в виде расчёта медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей (C25 и C75), для нормально распределённых переменных — путём определения среднего значения (M) и стандартного отклонения (standard deviation; SD). Категориальные переменные оценивали с помощью точного критерия Фишера. Оценка различий ненормально распределённых показателей проводилась с помощью U-критерия Манна-Уитни, различия между переменными, распределение которых подчинялось нормальному распределению, анализировали с использованием t-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали значения $p < 0,05$.

Результаты / Results

При анализе лекарственных назначений на соответствие STOPP/START критериям, нами выявлено всего 178 START-критерия (75 в 1-ой группе и 103 — во 2-ой группе) и 113 STOPP-критериев (30 в 1-ой группе и 84 — во 2-ой группе): во 2-й группе

STOPP-критерии выявлялись статистически значимо чаще, по сравнению с 1-ой группой (64,4 против 51,9% соответственно, $p=0,03$, табл. 2). Также необходимо отметить, что во 2 группе частота выявления START-критериев была ниже, чем в 1-ой группе, хотя различия между группами оказались статистически незначимы (76,3 против 96,3% соответственно, $p=0,39$, табл. 2).

Наиболее частым выявляемым критерием START в обеих группах было отсутствие терапии статинами у пациентов, имеющих в анамнезе коронарные, церебральные или периферические сосудистые заболевания. При этом данный критерий статистически значимо чаще встречался в 1-ой группе по сравнению со 2-ой группой (85,2 против 23,7% соответственно, $p < 0,001$) (табл. 3).

Вторым по частоте встречаемости START-критерием оказалось отсутствие назначения клопидогрела у пациентов с ишемическим инсультом или заболеванием периферических сосудов в анамнезе (в группе 1—37,0%, в группе 2—23,7%, $p=0,39$).

Статистически значимые межгрупповые различия были выявлены для критерия «Назначение варфарина при фибрилляции предсердий»: в группе 1 его частота составила 40,7% по сравнению с 11,9% в группе 2 ($p=0,006$) (в группе 1 он являлся третьем по частоте выявления). Полученные данные указывают на существенное улучшение подходов к тромбопрофилактике: если в когорте 2018–2019 гг. она зачастую не проводилась, то в группе 2022–2023 гг. для этих целей преимущественно применялись ПОАК.

Таблица 2

Выявленные STOPP/START критерии у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек 4 стадии, госпитализированных в 2018–2019 и 2022–2023 гг.

Table 2

STOPP/START criteria identified in patients with atrial fibrillation and stage 4 chronic kidney disease hospitalized in 2018–2019 and 2022–2023

Критерий	Группа 1 ФП + ХБП С4 2018–2019 гг. n = 27	Группа 2 ФП + ХБП С4 2022–2023 гг. n = 59	P
Количество пациентов, у которых выявлены критерии START, абс. (%)	26 (96,3%)	45 (76,3%)	0,39
Количество пациентов, у которых выявлены критерии STOPP, абс. (%)	14 (51,9%)	38 (64,4%)	0,03*
Общее количество обнаруженных критериев START, абс.	75	103	—
Общее количество обнаруженных критериев STOPP, абс.	29	84	—

Примечания: ФП — фибрилляция предсердий; ХБП — хроническая болезнь почек; * — различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$).

Notes: AF — atrial fibrillation; CKD — chronic kidney disease; * — differences between groups are statistically significant ($p < 0.05$).

Таблица 3

Наиболее распространенные выявленные START-критерии у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек 4 стадии

Table 3

The most common identified START criteria in patients with atrial fibrillation and stage 4 chronic kidney disease

Критерий	Группа 1 ФП + ХБП С4 n = 27 абс. (% всех обнаруженных START- критериев; % от общего количества пациентов группы 1) Всего 75	Группа 2 ФП + ХБП С4 n = 59 абс. (% всех обнаруженных START- критериев; % от общего количества пациентов группы 2) Всего 103	p
Статины при документированной истории коронарного, церебрального или периферического сосудистого заболевания, где функциональный статус пациента остаётся независимым при повседневной жизни, а ожидаемая продолжительность жизни — более 5 лет	23 (30,7%; 85,2%)	14 (13,6%; 23,7%)	<0,001*
Клопидогрел у пациентов с ишемическим инсультом или заболеванием периферических сосудов в анамнезе	10 (13,3%; 37,0%)	14 (13,6%; 23,7%)	0,39
Ингибиторы АПФ при ХСН	2 (2,7%; 7,4%)	11 (10,7%; 18,6%)	0,21
Бета-адреноблокаторы при стабильной стенокардии	7 (9,3%; 25,9%)	10 (9,7%; 16,9%)	0,50
Регулярный приём ингаляционных бета-2-агонистов и антихолинергических препаратов при бронхиальной астме или ХОБЛ лёгкой и средней степени тяжести	1 (1,3%; 3,7%)	9 (8,7%; 15,3%)	0,16
Витамин Д у пожилых пациентов (выходящих из дома) с остеопенией или падениями в анамнезе	2 (2,7%; 7,4%)	7 (6,8%; 11,9%)	0,71

Критерий	Группа 1 ФП + ХБП С4 n = 27 абс. (% всех обнаруженных START- критериев; % от общего количества пациентов группы 1) Всего 75	Группа 2 ФП + ХБП С4 n = 59 абс. (% всех обнаруженных START- критериев; % от общего количества пациентов группы 2) Всего 103	p
Варфарин при ФП	11 (14,7%; 40,7%)	7 (6,8%; 11,9%)	0,006*
Прием пищевых волокон при хроническом дивертикулёзе с запором	2 (2,7%; 7,4%)	6 (5,8%; 10,2%)	1,00
Кальций и витамин Д у пациентов с остеопорозом (радиологически доказанным) и у пациентов, имеющих предшествующий перелом (из-за хрупкости костей) или приобретенный дорсальный кифоз	5 (6,7%; 18,5%)	4 (3,9%; 6,8%)	0,13
Препараты, предотвращающие резорбцию костной ткани, и анаболические стероиды у пациентов с остеопорозом, если нет противопоказаний или в анамнезе имеются переломы из-за хрупкости костей	4 (5,3%; 14,8%)	4 (3,9%; 6,8%)	0,25
Вагинальные эстрогены или пессарий с эстрогеном при симптоматическом атрофическом вагините	0 (0%)	4 (3,9%; 6,8%)	0,30
Местно простагландин и бета-блокаторы при открытоугольной глаукоме	3 (4,0%; 11,1%)	3 (2,9%; 5,1%)	0,37
Ингибиторы ксантиноксидазы у пациентов с рецидивирующими эпизодами подагры в анамнезе	0 (0%)	2 (1,9%; 3,4%)	1,00
Аспирин при ИБС у пациентов с синусовым ритмом	2 (2,7%; 7,4%)	2 (1,9%; 3,4%)	0,59
иАПФ при диабетической нефропатии (протеинурии или микроальбуминурии) >30 мг/сут, серологическом биохимическом ухудшении почечной функции (СКФ <50 мл/мин)	0 (0%)	2 (1,9%; 3,4%)	1,00
Ингибиторы 5-альфа-редуктазы при простатите, когда простатэктомия не представляется необходимой	2 (2,7%; 7,4%)	1 (1,0%; 1,7%)	0,23

Примечания: иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ФП — фибрилляция предсердий; ХБП — хроническая болезнь почек; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; * — различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$).

Notes: ACE inhibitors — angiotensin-converting enzyme inhibitors; GFR — glomerular filtration rate; AF — atrial fibrillation; CKD — chronic kidney disease; COPD — chronic obstructive pulmonary disease; CHF — chronic heart failure; * — differences between groups are statistically significant ($p < 0.05$).

Наиболее часто встречающимися STOPP-критериями являлись назначения препаратов с антихолинергической активностью при хроническом запоре (18,5 и 30,5% пациентов 1 и 2 группы соответственно, $p=0,37$). Также часто отмечается назначение лекарственных средств с антихолинергической активностью при хронической глаукоме (14,8 и 6,8% пациентов 1 и 2 группы соответственно, $p=0,25$) (табл. 4).

Во 2-й группе STOPP-критерий «Назначение блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) на фоне гиперкалиемии» занял второе место по частоте встречаемости, будучи выявленным в 23,7% случаев. Его распространённость статистически значимо отличалась от таковой в 1-ой группе (3,4%), $p=0,03$ между группами (табл. 4).

Таблица 4

Наиболее распространённые выявленные STOPP-критерии
у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек 4 стадии

Table 4

The most common STOPP criteria identified in patients with atrial fibrillation and stage 4 chronic kidney disease

Критерий	Группа 1 ФП + ХБП 4 n = 27 абс. (% всех обнаруженных STOPP- критериев; % от общего количества пациентов группы 1) Всего 29	Группа 2 ФП + ХБП 4 n = 59 абс. (% всех обнаруженных STOPP- критериев; % от общего количества пациентов группы 2) Всего 84	p
Антихолинергические препараты при хроническом запоре (риск усиления)	5 (16,7%; 18,5%)	18 (21,4%; 30,5%)	0,37
Пероральные препараты железа если имеется более подходящая альтернатива (могут усилить запор)	3 (10%; 11,1%)	5 (5,6%; 8,5%)	0,70
БРА при гиперкалиемии	1 (3,4%)	14 (16,7%; 23,7%)	0,03*
НПВП при сердечной недостаточности	1 (3,4%)	8 (9,5%; 13,6%)	0,26
НПВП вместе с любыми антикоагулянтами (риск кровотечений)	0 (0%)	6 (7,1%; 10,2%)	0,17
Лекарственные средства с антихолинергической активностью при хронической глаукоме	4 (13,3%; 14,8%)	4 (4,8%; 6,8%)	0,25
Дигоксин для лечения сердечной недостаточности при сохраненной систолической функции — нет доказательств эффективности	2 (6,7%; 7,4%)	1 (1,2%; 1,7%)	0,23
Метформин при СКФ менее 30	0 (0%)	4 (4,8%; 6,8%)	0,30
При СКФ 20–50 применение НПВС	1 (3,4%)	3 (3,6%; 5,1%)	1,00
Антикоагулянты (варфарин и НОАК) совместно с НПВС (с большинством НПВС, кроме селективных ингибиторов ЦОГ2) — велик риск развития серьёзных кровотечений	1 (3,4%)	3 (3,6%; 5,1%)	1,00
Препараты сульфонилмочевины длительного действия при СД 2 типа	0 (0%)	3 (3,6%; 5,1%)	0,55
Ингибиторы АПФ при гиперкалиемии	4 (13,3%; 14,8%)	2 (2,4%; 3,4%)	0,08
Петлевые диуретики для лечения АГ при недержании мочи (усиливают недержание мочи)	0 (0%)	2 (2,4%; 3,4%)	1,00
Лекарственные средства с антихолинергической активностью при деменции (деменция — риск дезориентации, возбуждения)	1 (3,4%)	2 (2,4%; 3,4%)	1,00
Дабигатран при СКФ менее 30	0 (0%)	2 (2,4%; 3,4%)	1,00
Антагонисты альдостерона в сочетании с калийсберегающими диуретиками, если не обеспечен регулярный контроль калия	2 (6,7%; 7,4%)	0 (0%)	0,10

Примечания: АГ — артериальная гипертензия; иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина; НОАК — новые оральные антикоагулянты; НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты; СД — сахарный диабет; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ФП — фибрилляция предсердий; ХБП — хроническая болезнь почек; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; * — различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$).

Notes: AG — arterial hypertension; ACE inhibitors — angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARBs — angiotensin receptor blockers; NOACs — new oral anticoagulants; NSAIDs — non-steroidal anti-inflammatory drugs; DM — diabetes mellitus; SCF — glomerular filtration rate; AF — atrial fibrillation; CKD — chronic kidney disease; COPD — chronic obstructive pulmonary disease; CHF — chronic heart failure; * — differences between groups are statistically significant ($p < 0.05$).

Обсуждение / Discussion

В данном исследовании рассматриваются 2 группы пациентов, проходивших стационарное лечение (одни и те же отделения терапевтического профиля одного из многопрофильных стационаров Москвы) в разные временные периоды: 2018–2019 гг. и 2022–2023 гг. В нашем исследовании медиана возраста пациентов соответствовала старческой возрастной группе (75–89 лет) и долгожителям (90 лет и старше) соответственно: медиана возраста пациентов из группы 1 составила 87 [82;89] лет, из 2-ой группы — 91 [87;93] лет ($p=0,31$ между группами). Анализ сопутствующих заболеваний выявил наличие у всех пациентов, включённых в исследование, одновременное наличие как минимум 4 заболеваний / состояний (ФП, ХБП 4 стадии, АГ и ХСН). До 99% пациентов с ФП по разным литературным данным являются полиморбидными [19]. Распространённость полиморбидности среди пациентов с ФП статистически значимо возрастает по мере увеличения возраста [20].

Фармакотерапия у пациентов пожилого возраста отличается повышенной сложностью и требует тщательного мониторинга для обеспечения благоприятного соотношения пользы и риска, особенно у полиморбидных пациентов [21]. Пожилые пациенты (≥ 65 лет) наиболее уязвимы к нерациональной фармакотерапии из-за возрастных изменений в метаболизме лекарственных средств [22]. Назначение второго лекарственного препарата у таких пациентов уже повышает риск развития нежелательных лекарственных реакций на 10%, а при одновременном приёме свыше 10 лекарственных средств межлекарственные взаимодействия развиваются в 100% случаев [23]. В то же время при оптимизации фармакотерапии возможно снизить частоту предотвратимых госпитализаций, ассоциированных с нежелательными лекарственными реакциями, которая, по данным ряда исследований, составляет 30–50% [24–25]. Такой подход является залогом не только уменьшения экономических затрат, но и улучшения прогноза и увеличения продолжительности жизни пациентов [26].

Проблема полипрагмазии у пациентов пожилого возраста обусловила разработку инструментов скрининга лекарственных назначений, призванных оптимизировать фармакотерапию. В настоящее время наблюдается переход от ранее доминировавших критериев Бирса к новым, более актуальным критериям STOPP/START [16, 27]. В исследуемых нами группах больных у большинства пациентов в листах назна-

чений встречаются лекарственные средства, назначение которых не соответствует STOPP/START-критериям. При анализе данных нами обнаружено, что в большинстве случаев пациентам не назначаются потенциально рекомендованные лекарственные средства (START-критерии), тогда как в меньшей мере пациентам назначаются потенциально опасные препараты (STOPP-критерии).

Наличие по крайней мере одного START-критерия встречается у 26 (96,3%) пациентов 1-ой группы и у 45 (76,3%) пациентов 2-ой группы. При этом самым частым START-критерием является отсутствие назначений статинов у пациентов с коронарными, церебральными событиями и/или заболеванием периферических артерий (85,2 и 23,7% пациентов 1 и 2 групп соответственно, $p=0,31$). Хорошо известно, что назначение гиполипидемической терапии у таких пациентов приводит к снижению риска развития инсульта на 60%, а ишемической болезни сердца (ИБС) — на 17% [27]. В соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России по стабильной ИБС (2024 г.) [28], назначение гиполипидемической терапии (статинов) показано всем пациентам со стабильной ИБС (уровень доказанности — IA). Однако стоит отметить, что в данном исследовании в группе пациентов 2018–2019 гг. данный критерий встречался статистически значимо чаще, что говорит о приоритизации назначения жизненно важных лекарственных средств для улучшения прогноза пациентов с ФП и ХБП 4 стадии в последующие годы.

Ещё одним часто встречающимся критерием START стало неназначение клопидогрела при наличии ишемического инсульта или заболевания периферических сосудов в анамнезе (37,0 и 23,7% пациентов 1 и 2 групп соответственно, $p=0,39$). Однако согласно действующим клиническим рекомендациям в Российской Федерации, применение данного критерия ограничено. Это связано с тем, что у пожилых пациентов с ФП в указанной клинической ситуации стандартом терапии является назначение антикоагулянтов в монотерапии [6, 29].

Варфарин при ФП статистически значимо чаще не назначался пациентам 1-ой группы (40,7 и 11,9% пациентов 1 и 2 групп соответственно, $p=0,006$). Согласно действующим на тот период времени клиническим рекомендациям Минздрава России по фибрилляции и трепетанию предсердий (2020 г.) [6], решение о назначении антикоагулянтной терапии основывается на результатах тестирования по шкале CHA₂DS₂-VASc. Показанием для длительного приёма пероральных антикоагулянтов с целью профи-

лактики тромбоэмболий является: результат по шкале ≥ 2 баллов для мужчин и ≥ 3 баллов для женщин [6]. В нашем исследовании в обеих группах медиана итогового балла по шкале CHA₂DS₂-VASc составляла 6 баллов, что диктует необходимость назначения антикоагулянтной терапии. Выявленная положительная динамика, выразившаяся в статистически значимом улучшении приверженности к клиническим рекомендациям (2-ая группа по сравнению с 1-ой группой), скорее всего, обусловлена расширением клинического применения и повышением доступности ПОАК.

При анализе STOPP-критериев было установлено, что более половины пациентов в каждой группе имели как минимум один подобный критерий. Статистически значимые различия между группами были выявлены в общей частоте встречаемости STOPP-критериев: во 2-ой группе они обнаружены статистически значимо чаще (64,4 (n=38) против 51,9% (n=14) в 1-ой группе, $p=0,03$).

Наиболее распространённым в обеих когортах был критерий, связанный с применением лекарственных средств с антихолинергической активностью у пациентов с хроническим запором: его частота составила 30,5 (n=18) во 2-ой группе и 18,5% (n=5) в 1-ой группе, однако данное различие не достигло статистической значимости ($p=0,37$).

Ключевыми диагностическими критериями хронического запора выступают симптомы обстипации продолжительностью не менее полутора года, включая снижение частоты стула до менее 3 раз в неделю в последние 3 месяца [30]. Хронический запор встречается в 2–3 раза чаще у женщин, а с возрастом, согласно данным проведённых исследований, распространённость констипации увеличивается до 50% среди лиц в возрасте старше 65 лет до 74% к концу жизни [31]. Развитие запора у пожилых пациентов обусловлено комплексом факторов: изменением режима и рациона питания, значительным ограничением физической активности, возрастным снижением моторики кишечника и др. [32]. Особую роль играют препараты с антихолинергической активностью, которые усугубляют существующие симптомы констипации: основным механизмом их действия является блокада мускариновых рецепторов, что препятствует реализации эффектов ацетилхолина, одним из следствий такого действия является угнетение моторики кишечника, что и приводит к усугублению запора. Помимо селективных М-холиноблокаторов, антихолинергической активностью обладают и другие лекарственные средства (например, амитрипти-

лин, димедрол) [33]. Поэтому необходимо избегать применения препаратов, обладающих антихолинергической активностью, у пациентов, страдающих хроническим запором [34].

С другой стороны, во 2 группе статистически значимо чаще назначались блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) при гиперкалиемии. В настоящее время данная группа препаратов рекомендуется в первую очередь для лечения АГ, ХСН, СД, почечной дисфункции [35]. У больных с прогрессирующей ХБП склонность к гиперкалиемии усугубляется приёмом БРА и других препаратов, влияющих на обмен калия [36]. Однако в исследовании *Leon S. et al.* [37] было показано, что прекращение приёма препаратов из группы ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) было ассоциировано с более высокими смертностью и частотой развития сердечно-сосудистых событий по сравнению с продолжением приёма данной группы препаратов. Учитывая вышеизложенное, имеется необходимость в уточнении данного критерия, возможно, что противопоказанием к назначению блокаторов РААС у пациентов с ХБП должен являться лишь определённый уровень гиперкалиемии (не просто выше формальных нормальных значений). В действующих клинических рекомендациях Минздрава России по ХБП (2024 г.) [38] имеется указание, что транзиторное снижение СКФ и развитие гиперкалиемии на фоне приёма ингибиторов РААС наиболее выражены при ХБП 4–5 стадий, однако данные эффекты не являются предикторами неблагоприятных почечных исходов в общей популяции. С другой стороны, в клинической практике существует когорта пациентов, у которых данные эффекты приобретают клиническую значимость, что диктует необходимость профилактики, активного мониторинга и, в случае необходимости, применения специфической терапии или коррекции схемы лечения [38, 39].

Заключение / Conclusion

Таким образом, результаты исследования демонстрируют, что в реальной клинической практике фармакотерапия полиморбидных пациентов старше 65 лет с ФП и ХБП 4-ой стадии нуждается в дальнейшей оптимизации.

Так, в среднем у половины пациентов в обеих группах обнаружены STOPP-критерии (лекарственные средства с антихолинергической активностью при хроническом запоре стали самыми частыми нецелесообразными назначениями). При этом

доминируют случаи, соответствующие START-критериям, что отражает проблему недостаточного использования терапии, необходимой для вторичной профилактики и улучшения продолжительности и качества жизни пациентов старших возрастных групп.

Полученные результаты позволяют сделать вывод о необходимости более широкого и регулярно применения STOPP/START-критериев в условиях многопрофильного стационара для оптимизации фармакотерапии полиморбидных пациентов старших возрастных групп.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ших Евгения Валерьевна — д. м. н., член-корр. РАН, профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова», Москва, Российская Федерация

e-mail: chih@mail.ru

ORCID ID: 0000-0001-6589-7654

РИНЦ SPIN-код: 2397-8414

Еремина Софья Сергеевна — аспирант 1-го года обучения кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова», Москва, Российская Федерация

e-mail: sofya.eremina@mail.ru

ORCID ID: 0000-0001-7989-354X

РИНЦ SPIN-код: 5630-4333

Остроумова Ольга Дмитриевна — д. м. н., профессор, зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии имени академика М. С. Вовси ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова», Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: ostroumova.olga@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-0795-8225

РИНЦ SPIN-код: 3910-6585

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

ABOUT THE AUTHORS

Evgeniya V. Shikh — Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Medicine at the N. V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

e-mail: chih@mail.ru

ORCID ID: 0000-0001-6589-7654

RSCI SPIN-code: 2397-8414

Sofya S. Eremina — postgraduate student of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Medicine at the N. V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

e-mail: sofya.eremina@mail.ru

ORCID ID: 0000-0001-7989-354X

RSCI SPIN-code: 5630-4333

Olga D. Ostroumova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after Academician M. S. Vovsi of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: ostroumova.olga@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-0795-8225

RSCI SPIN-code: 3910-6585

Литвинова Светлана Владимировна — к. м. н., ассистент кафедры терапии и полиморбидной патологии им. академика М. С. Вовси ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Российская Федерация

e-mail: batyukina.svetlana@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0003-1316-7654

РИНЦ SPIN-код: 8409-9521

Пиксина Галина Федоровна — к. м. н., зав. 1-ым кардиологическим отделением ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 15 им. О. М. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

e-mail: galina-piksina@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0003-2114-1227

Эбзеева Елизавета Юрьевна — к. м. н., доцент, доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М. С. Вовси ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Российская Федерация

e-mail: veta-veta67@mail.ru

ORCID ID: 0000-0001-6573-4169

РИНЦ SPIN-код: 2011-6362

Svetlana V. Litvinova — Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after Academician M. S. Vovsi, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

e-mail: batyukina.svetlana@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0003-1316-7654

RSCI SPIN-code: 8409-9521

Galina F. Piksina — Cand. Sci. (Med.), Head of the 1st Cardiology Department, Municipal Clinical Hospital No. 15 named after O. M. Filatov, Moscow, Russian Federation

e-mail: galina-piksina@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0003-2114-1227

Elizaveta Yu. Ebzeeva — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after Academician M. S. Vovsi, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

e-mail: veta-veta67@mail.ru

ORCID ID: 0000-0001-6573-4169

RSCI SPIN-code: 2011-6362

Список литературы / References

1. Татарский Б.А., Казеннова Н.В. Хроническая болезнь почек и фибрилляция предсердий: подходы к выбору антиаритмической терапии. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023;38(4):20-28. [Tatarsky BA, Kazennova NV. Chronic kidney disease and atrial fibrillation: approaches to the choice of antiarrhythmic therapy. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023;38(4):20-28. (In Russ.).] DOI: 10.29001/2073-8552-2023-38-4-20-28
2. Kumar S, Lim E, Covic A, et al. Anticoagulation in Concomitant Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(17):2204-2215. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.08.1031
3. Sidhu B, Mavilakandy A, Hull KL, et al. Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease: Aetiology and Management. *Rev Cardiovasc Med*. 2024;25(4):143. DOI: 10.31083/j.rcm2504143
4. Potpara TS, Ferro CJ, Lip GY. Use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(5):337-51. doi:10.1038/nrneph.2018.19
5. Arnson Y, Hoshen M, Berliner-Sendrey A et al. Risk of Stroke, Bleeding, and Death in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease. *Cardiology*. 2020;145(3):178-186. DOI: 10.1159/000504877
6. Клинические рекомендации «Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых». Год утверждения: 2020. [Clinical recommendations "Atrial fibrillation and flutter in adults". Year of approval: 2020. (In Russ.).]. Доступно по: <https://congress-med.ru/assets/files/2020/2020-rossijskie-rekomendaczii-po-fp.pdf>. Ссылка активна на 25.11.2025.
7. Weiner DE, Sarnak MJ. Anticoagulation for Atrial Fibrillation in Advanced CKD: Can Observational Studies Provide the Answer?. *Am J Kidney Dis*. 2024;83(3):288-90. doi:10.1053/j.ajkd.2023.12.002
8. Kimachi M, Furukawa TA, Kimachi K, et al. Direct oral anticoagulants versus warfarin for preventing stroke and systemic embolic events among atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2017(11):. doi:10.1002/14651858.CD011373.pub2
9. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *The Lancet*. 2012;380(9836):37-43. doi:10.1016/S0140-6736(12)60240-2
10. Изможерова Н.В., Попов А.А., Курьндина А.А. и др. Полиморбидность и полипрагмация у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2022;18(1):20-26. [Izmozherova NV, Popov AA, Kuryndina AA et al. Polymorbidity and Polypragmasia in High and Very High Cardiovascular Risk Patients. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(1):20-26. (In Russ.).] DOI: 10.20996/1819-6446-2022-02-09
11. Сычев Д.А. Полипрагмация в клинической практике: проблема и решения. 2-издание. СПб.: ЦОП «Профессия»; 2018. 272 с. [Sychev DA. Polypharmacy in clinical practice: a problem and solutions. 2nd edition. St Petersburg: CSC "Profession"; 2018. 272 p. (In Russ.).]
12. Сафроненко А.В., Ганцгорн Е.В., Сафроненко В.А. и др. Особенности фармакотерапии пациентов пожилого и старческого возраста. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(4):6-15. [Safronenko AV, Gantsgorn EV, Safronenko VA et al. Features of pharmacotherapy at elderly and senile patients. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(4):6-15. (In Russ.).] DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-4-6-15
13. Beers MH, Ouslander JG, Rollingher I, et al. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents.

- Arch Intern Med.* 1991;151(9):1825–1832. DOI: 10.1001/archinte.1991.00400090107019
14. Pazan F, Weiss C, Wehling M. The FORTA (Fit FOR The Aged) List 2021: Fourth Version of a Validated Clinical Aid for Improved Pharmacotherapy in Older Adults. *Drugs Aging.* 2022;39(3):245–247. DOI: [10.1007/s40266-022-00922-5](https://doi.org/10.1007/s40266-022-00922-5)
 15. Pazan F, Weiss C, Wehling M. A Systematic Review and Novel Classification of Listing Tools to Improve Medication in Older People. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019;75(5):619–625. DOI: 10.1007/s00228-019-02634-z
 16. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, et al. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatment). Consensus Validation. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2008;46(2):72–83. DOI: 10.5414/cpp46072
 17. Szoszkiewicz M, Deskur-Śmielecka E, Styszyński A, et al. Potentially Inappropriate Prescribing Identified Using STOPP/START Version 3 in Geriatric Patients and Comparison with Version 2: A Cross-Sectional Study. *J Clin Med.* 2024;13(20):6043. DOI: 10.3390/jcm13206043
 18. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing.* 2015;44(2):213–218. DOI: 10.1093/ageing/afu145
 19. Ефимова О.И., Павлова Т.В. Анализ клинических параметров пациентов с фибрилляцией предсердий и кардиоэмболическим инсультом. *Сибирское медицинское обозрение.* 2022;(6):64–70. [Efimova OI, Pavlova TV. Analysis of clinical parameters of patients with atrial fibrillation and cardioembolic stroke. *Siberian Medical Review.* 2022;(6):64–70. (In Russ.).] DOI: 10.20333/25000136-2022-6-64-70
 20. Sinha A, Suman SS, Subedi N, et al. Epidemiology of multimorbidity in Nepal: A systematic review and meta-analysis. *J Multimorb Comorb.* 2024;14:26335565241284022. DOI: 10.1177/26335565241284022
 21. Abbasian M, Sarbazi E, Allahyari A, Vaez H. Polypharmacy in older adults. *Int J Drug Res Clin.* 2024;2:e23. DOI: 10.34172/ijdr.2024.e23
 22. Spinewine A, Schmader KE, Barber N, et al. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *Lancet.* 2007;370(9582):173–184. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61091-5
 23. Payne RA, Avery AJ, Duerden M, et al. Prevalence of polypharmacy in a Scottish primary care population. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70(5):575–581. DOI: 10.1007/s00228-013-1639-9
 24. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA.* 2003;289(9):1107–1116. DOI: 10.1001/jama.289.9.1107
 25. Cabré M, Elias L, Garcia M, et al. Avoidable hospitalizations due to adverse drug reactions in an acute geriatric unit. Analysis of 3,292 patients. *Med Clin (Barc).* 2018;150(6):209–214. DOI: 10.1016/j.medcli.2017.06.075
 26. Hanlon JT, Pieper CF, Hajjar ER, et al. Incidence and predictors of all and preventable adverse drug reactions in frail elderly persons after hospital stay. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006;61(5):511–515. DOI: 10.1093/gerona/61.5.511
 27. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2003;326:1423. DOI: 10.1136/bmj.326.7404.1423
 28. Клинические рекомендации «Стабильная ишемическая болезнь сердца». 2024г. [Klinicheskie rekomendatsii «Stabil'naya ishemicheskaya bolezn' serdtsa». 2024g. (In Russ.).] Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/155_2. Ссылка активна на 25.11.2025.
 29. Клинические рекомендации «Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых». Год утверждения: 2025. [Clinical recommendations "Atrial fibrillation and flutter in adults". Year of approval: 2025. (In Russ.).] Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/382_2. Ссылка активна на 25.11.2025.
 30. Глобальные практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации. Констипация: глобальная перспектива. [World Gastroenterology Organisation. Constipation: A Global Perspective] Доступно по: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/constipation-russian-2010.pdf>. Ссылка активна на 25.11.2025
 31. Бордин Д.С., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Хронический запор: актуальность проблемы и современные возможности терапии. *Эффективная фармакотерапия.* 2019;15(36):76–80. [Bordin DS, Kucheryavy YuA, Andreyev DN. Chronic Constipation: Urgency of the Problem and Modern Possibilities of Therapy. *Eff Pharmacother.* 2019;15(36):76–80. (In Russ.).] DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-36-76-80
 32. Salari N, Ghasemianrad M, Ammari-Allahyari M, et al. Global prevalence of constipation in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Wien Klin Wochenschr.* 2023;135(15-16):389–398. DOI: 10.1007/s00508-023-02156-w
 33. López-Álvarez J, Sevilla-Llewellyn-Jones J, Agüera-Ortiz L. Anticholinergic Drugs in Geriatric Psychopharmacology. *Front Neurosci.* 2019;13:1309. DOI: 10.3389/fnins.2019.01309
 34. Gallegos-Orozco JF, Foxx-Orenstein AE, Sterler SM, Stoa JM. Chronic constipation in the elderly. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(1):18–26. DOI: 10.1038/ajg.2011.349
 35. Mancia G, De Backer G, Domoniczak A, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2007;28:1462–1536. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm236
 36. Михайлова Н.А., Котенко О.Н., Шилов Е.М. Гиперкалиемия: современный взгляд на проблему и возможности терапии (часть 2). *Клиническая нефрология.* 2017;3:54–59. [Mikhailova NA, Kotenko ON, Shilov EM. Hyperkalemia: a modern view of the problem and the possibilities of therapy (part 2)]. *Clinical Nephrology.* 2017;3:54–59. (In Russ.).]
 37. Leon SJ, Whitlock R, Rigatto C, et al. Hyperkalemia-Related Discontinuation of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Clinical Outcomes in CKD: A Population-Based Cohort Study. *Am J Kidney Dis.* 2022;80(2):164–173.e1. DOI: 10.1053/j.ajkd.2022.01.002
 38. Клинические рекомендации «Хроническая болезнь почек (ХБП)». 2024. [Clinical recommendation «Chronic kidney disease (CKD)». 2024. (In Russ.).] Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/469_3. Ссылка активна на 25.11.2025.
 39. Клинические рекомендации «Хроническая болезнь почек (ХБП)». 2021. [Clinical recommendation «Chronic kidney disease (CKD)». 2021. (In Russ.).] Доступно по: https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final.pdf. Ссылка активна на 26.11.2025.



Тактика и особенности применения инструментальных и медикаментозных методов лечения у госпитализированных пациентов с COVID-19 и инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: обзор литературы

Варданян А. Г., Теплова Н. В., Евсиков Е. М., Ершов А. С., Белоусова Л. Б.

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова»,
Москва, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Сочетание острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) и инфекции COVID-19 представляет собой серьёзную клиническую проблему, характеризующуюся более тяжёлым течением, высокой тромботической нагрузкой и ухудшением прогноза. Пандемия COVID-19 существенно повлияла на систему оказания помощи пациентам с острыми коронарными синдромами.

Цель. Провести обзор современной литературы для анализа особенностей тактики ведения, инструментальных и медикаментозных методов лечения у госпитализированных пациентов с сочетанной патологией (COVID-19 и ИМпST), а также оценить влияние пандемии на доступность и исходы реперфузионной терапии.

Основные результаты. Обзор демонстрирует, что у пациентов с COVID-19 и ИМпST наблюдается более высокая распространенность повреждения миокарда (5–38%), более выраженная тромботическая нагрузка (многосудистые тромбозы, тромбозы стентов) и нарушение коронарной микроциркуляции. Пандемия привела к снижению числа госпитализаций по поводу ИМпST (до ~20%), увеличению времени до оказания помощи и, как следствие, к росту частоты осложнений и госпитальной летальности, которая у таких пациентов достигает 28–41%. Несмотря на возросшие сложности, первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) остаётся предпочтительным методом реперфузии. Подчёркивается роль гиперкоагуляции и необходимость тщательного подбора антитромботической терапии (включая гепарины и двойную антиагрегантную терапию) с учётом взаимодействий с противовирусными препаратами.

Заключение. Ведение пациентов с ИМпST на фоне COVID-19 требует мультидисциплинарного подхода, учитывающего повышенный тромбогенный риск и системное воспаление. Оптимизация сроков реперфузии, адаптация протоколов антикоагуляции и поддержание доступности инвазивных процедур являются ключевыми факторами улучшения исходов в условиях пандемии.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST); COVID-19; реперфузионная терапия; первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ); гиперкоагуляция; антитромботическая терапия; тромботическая нагрузка; повреждение миокарда; пандемия; внутрибольничная летальность

Для цитирования: Варданян А. Г., Теплова Н. В., Евсиков Е. М., Ершов А. С., Белоусова Л. Б. Тактика и особенности применения инструментальных и медикаментозных методов лечения у госпитализированных пациентов с COVID-19 и инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: обзор литературы. *Качественная клиническая практика*. 2026;(1):45–64. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0014>. EDN: KIWAAN.

Поступила: 12.12.2025. В доработанном виде: 16.01.2026. Принята к печати: 17.01.2026. Опубликовано: 30.03.2026.

Tactics and features of the use of instrumental and drug treatment methods in hospitalized patients with COVID-19 and myocardial infarction with ST segment elevation: a literature review

Argishti G. Vardanyan, Natalia V. Teplova, Evgeny M. Evsikov, Artyom S. Ershov, Ludmila B. Belousova
Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Abstract

Background. The co-occurrence of ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) and COVID-19 poses a significant clinical challenge, characterized by more severe disease, higher thrombotic burden, and worse prognosis. The COVID-19 pandemic has substantially impacted the delivery of care for patients with acute coronary syndromes.

Objective. To review current literature analyzing the management strategies, instrumental and pharmacological treatment approaches in hospitalized patients with concomitant COVID-19 and STEMI, and to assess the pandemic's impact on the accessibility and outcomes of reperfusion therapy.

Key findings. The review indicates that patients with COVID-19 and STEMI exhibit a higher prevalence of myocardial injury (5–38%), more pronounced thrombotic burden (multi-vessel thrombosis, stent thrombosis), and impaired coronary microcirculation. The pandemic led to a decrease in STEMI hospitalizations (up to ~20%), increased time to treatment, and consequently, a rise in complication rates and in-hospital mortality, which reaches 28–41% in these patients. Despite increased procedural challenges, primary percutaneous coronary intervention (PCI) remains the preferred reperfusion strategy. The role of hypercoagulability and the need for careful tailoring of antithrombotic therapy (including heparins and dual antiplatelet therapy), considering drug interactions with antivirals, are emphasized.

Conclusion. Management of STEMI patients with COVID-19 requires a multidisciplinary approach that accounts for heightened thrombotic risk and systemic inflammation. Optimizing reperfusion timelines, adapting anticoagulation protocols, and maintaining access to invasive procedures are key factors for improving outcomes during the pandemic.

Keywords: ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI); COVID-19; reperfusion therapy; primary percutaneous coronary intervention (PCI); hypercoagulability; antithrombotic therapy; thrombotic burden; myocardial injury; pandemic; in-hospital mortality

For citation: Vardanyan AG, Teplova NV, Evsikov EM, Ershov AS, Belousova LB. Tactics and features of the use of instrumental and drug treatment methods in hospitalized patients with COVID-19 and myocardial infarction with ST segment elevation: a literature review. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2026;(1):45–64. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0014>. EDN: KIWAAN.

Received: 12.12.2025. **Revision received:** 16.01.2026. **Accepted:** 17.01.2026. **Published:** 30.03.2026.

Актуальность / Actuality

По мере изучения последствий пандемии COVID-19 стало появляться всё больше информации о нереспираторных эффектах коронавирусной инфекции. В контролируемых исследованиях было установлено, что вирус, вызывающий COVID-19, SARS-CoV-2, чаще всего поражает несколько систем органов, особенно лёгкие и сердце человека [1].

Признаки повреждения миокарда по критериям снижения уровня сердечных биомаркеров, особенно высокочувствительного тропонина и/или креатинкиназы МВ, часто встречаются у пациентов с инфекцией COVID-19. В метаанализе кардиологов из Университета Брауна (Провиденс, США) было включено 26 исследований у 11 685 пациентов с верифицированным ковид-19, в результате чего распространённость сильного повреждения миокарда по данным диагностики уровня кардиоспецифических ферментов составила от 5 до 38%, в зависимости от используемых критериев и превышала в среднем 20% [2].

Сходные данные были получены в ретроспективном исследовании, выполненном кардиологами Института сердца Святого Луки (Saint Luke's) и Университета Миссури — Канзас-Сити (штат Миссури, США). В исследовании *Sammour YM и соавт.* [3] проанализированы данные 32 636 пациентов с COVID-19, включённых в регистр сердечно-сосудистых заболеваний Американской кардиологической ассоциации (АНА). Из общей когорты 6 234 пациента (19,4%) имели выполненное определение кардиального тропонина в образце венозной крови (забор из кубитальной/локтевой вены); средний возраст составил 68,7±16,0 года, мужчины — 56,5%, европеоиды — 51,5%. Повышение сердечного тропонина более чем в 5 раз зарегистрировано у 1 365 пациентов (21,6%) этой подгруппы. В многоцентровом исследовании (55 центров) у пациентов средняя частота выполнения инвазивной коронарографии составила 0,1% (MOR 1,5). Эхокардиография с оценкой фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) выполнялась в 25,5% случаев (MOR 3,0). Госпитализация

в отделение интенсивной терапии отмечена у 41,7% пациентов (MOR 2,2). Внутрибольничная летальность составила 20,9% (MOR 1,7). В аналитических обзорах по данной проблеме показано, что выраженное повреждение миокарда, сопровождающееся повышением уровня сердечного тропонина (сTn), ассоциировано с неблагоприятными исходами у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 [4]. Возможные причины повреждения сердца в этих условиях могут включать миокардит, острый инфаркт миокарда (ИМ), стрессовую кардиомиопатию, сердечную аритмию, повреждение миокарда, связанное с сепсисом, тромбоэмболию лёгочной артерии, эндотелиальное и системное поражение [5]. Среди них острый ИМ является основным диагнозом, который необходимо своевременно диагностировать для оптимизации лечения и получения результатов. Острый ИМ 1-го типа — это диагноз, при котором использовались устоявшиеся схемы оказания помощи, включая инвазивное лечение с помощью коронарографии и временной реваскуляризации для оптимизации исходов, особенно при ИМ с подъёмом ST (ИМпST) и ИМ без подъёма ST (ИМбпST) с последствиями высокого риска [6]. У пациентов с COVID-19 при наличии лишь подозрения на острый ИМ возникает дополнительная клиническая проблема: повышается риск необоснованных диагностико-лечебных вмешательств, поскольку ряд COVID-ассоциированных изменений может имитировать ИМ при отсутствии обструктивного поражения коронарных артерий (MINOCA) [7].

В исследованиях морфологов ковидного периода было установлено, что у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), помимо надрыва и тромбоза атеросклеротической бляшки, в развитии острого повреждения миокарда при ковид-19 принимают участие и другие патогенетические факторы. По данным сотрудников Рабочей группы кардиологических нарушений (ESC) клеточной биологии сердца, основной причиной повреждения сердца при COVID-19 являются:

- а) коагулопатия с микро- (и в меньшей степени макро-) окклюзией сосудов;
- б) прямое инфицирование клеток миокарда;
- в) эффекты цитокинового шторма;
- г) механизмы, связанные с производным коагулопатии [8].

Вероятные механизмы повреждения миокарда при COVID-19 многофакторны и включают:

1. гиперовоспаление и цитокиновые штормы, опосредованные патологическими Т-клетками и моноцитами, приводящими к миокардиту;

2. сердечную недостаточность и гипоксемию, приводящие к повреждению кардиомиоцитов;
3. снижение регуляции экспрессии ACE2 и уменьшение защитных сигнальных путей в кардиомиоцитах;
4. гиперкоагуляцию и развитие коронарного микрососудистого тромбоза;
5. диффузное повреждение эндотелия и «эндотелиит» в нескольких органах, включая сердце;
6. стресс-ассоциированные нарушения (гипоксия, тахикардия, гипотензия), приводящие к разрыву/эрозии коронарной атеросклеротической бляшки либо к несоответствию доставки и потребности миокарда в кислороде (supply — demand mismatch) [2].

По данным специалистов иранского центра интервенционной кардиологии, развитие острого инфаркта миокарда с подъёмом сегмента ST (ИМпST) у пациентов с COVID-19 характеризуется специфическими ангиографическими находками — массивным и многососудистым тромбозом, нередко независимым от атеросклеротического поражения коронарных артерий, что ассоциировано с неблагоприятным прогнозом и формирует новые терапевтические задачи [9]. Исходные демографические, клинические и процедурные характеристики пациентов были получены, в том числе, из национальных реестров случаев инфаркта миокарда, ассоциированного с COVID-19. В частности, использованы данные Североамериканского реестра инфаркта миокарда при COVID-19. Однофакторная логистическая регрессия была осуществлена с использованием критериев-кандидатов-предикторов, а многомерная логистическая регрессия была проведена с использованием обратного пошагового отбора для независимых предикторов госпитальной смертности. Госпитальная смертность имела место у 118 из 425 (28%) пациентов [10]. Восемь клинических переменных, выявляемых на момент постановки диагноза STEMI (частота дыхания >35 в минуту, кардиогенный шок, сатурация кислорода <93%, возраст >55 лет, наличие инфильтратов на рентгенограмме органов грудной клетки, сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе, сахарный диабет и одышка), были включены в модель с присвоением каждой из них взвешенного числового значения. Внутрибольничная летальность экспоненциально возрастала по мере увеличения интегрального балльного показателя риска (тест Кокрана-Армитиджа). Прогностическая модель продемонстрировала хорошую дискриминантную способность (с-статистика = 0,81) и удовлетворительную

калибровку (критерий Хосмера-Лемешоу). Повышение категории риска было напрямую ассоциировано с ростом внутрибольничной смертности — от 3,6% в группе низкого риска до 60% в группе очень высокого риска [10].

Канадские кардиологи отделения кардиологии медицинского факультета Университета Саскачевана (*Shavadia JS et al.*) проанализировали данные Североамериканского реестра инфаркта миокарда при COVID-19, включив в анализ 853 пациента с STEMI и COVID-19, зарегистрированных в США, из которых 112 (13%) были включены в регистр [11]. В регистр были включены взрослые (≥ 18 лет) пациенты, госпитализированные с 1 марта 2020 года по 31 декабря 2021 года, что соответствует следующим критериям включения: (1) подъём сегмента ST по мере в 2 соответствующих отведениях (или блокада новой ветви левой ножки пучка Гиса), (2) безопасный эквивалент ишемии миокарда и (3) подтверждённая или подозреваемая инфекция COVID-19. В модель в качестве ковариат были включены: год включения в регистр, страна, пол, возраст < 66 лет, наличие избыточной массы тела или ожирения (по индексу массы тела), европеоидная раса, статус текущего курения, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ранее перенесённый инфаркт миокарда, инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, признаки застойной сердечной недостаточности, наличие лёгочных инфильтратов, а также развитие шока во время чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Клинические исходы пациентов, включённых в исследование в США ($n=741$), по сравнению с Канадой ($n=112$), различались следующим образом: внутрибольничная смертность составила 28% ($n=209$) против 16% ($n=18$); частота инсульта — 1,8% ($n=13$) против 0% ($n=0$); повторного инфаркта миокарда — 2% ($n=15$) против 0% ($n=0$). Совокупная конечная точка (смертность, инсульт или повторный инфаркт миокарда) была зарегистрирована у 30% пациентов в США ($n=225$) и у 16% пациентов в Канаде ($n=18$). По данным анализа риск внутрибольничной смертности был значительно выше у невакцинированных по сравнению с вакцинированными пациентами с STEMI-COVID (OR 4,7). В настоящее время, как и во всём мире, пандемия COVID-19 требует обоснования системы оказания больничной помощи с помощью Incident Management System (Системы управления инцидентами), что обеспечивает возможность своевременного доступа к реперфузионной терапии. Первичное чрескожное коронарное вмешательство было мониторингом стратегии реперфузии, без раз-

ницы во времени «дверь-баллон» (door-to-balloon; D2B) (см. табл. 1).

Таблица 1

Реперфузия у пациентов, перенёвших ангиографию

Table 1

Reperfusion in patients undergoing angiography

Вмешательство	Канада, n (%)	США, n (%)
Первичное чрескожное коронарное вмешательство	78 (80)	415 (70)
Экстренное чрескожное коронарное вмешательство	9 (9,2)	24 (4,0)
Тромболитики	3 (3,1)	22 (3,7)
Медикаментозная терапия	7 (7,1)	122 (21)
Аортокоронарное шунтирование	1 (1)	10 (1,8)

Данные представлены в виде n (%) и диаграмм с использованием соответствующих точных тестов Пирсона, χ^2 и Фишера. Авторы сделали вывод, что очевидны различия в заболеваемости и стратегии реперфузии у пациентов с STEMI-COVID, в США по сравнению с Канадой зарегистрированных случаев госпитальной смерти отмечено не было. Вакцинация, независимо от региона, по-видимому, была ассоциирована со значимым снижением риска внутрибольничной смертности [11].

В анализе, выполненном под руководством исследовательской группы отделения интенсивной кардиологии Левина (TIMI) сердечно-сосудистого подразделения медицинского отделения Brigham and Women's Hospital и Гарвардской медицинской школы (Бостон, Массачусетс) [12], использованы данные реестра сердечно-сосудистых заболеваний Американской ассоциации сердца COVID-19 за период с 14 января по 30 ноября 2020 года, собранные в 105 медицинских центрах. Характеристики пациентов, использование ресурсов и полезные исходы были обобщены и сравнены в зависимости от страны. Из 15 621 случая с COVID-19-54 (0,35%) пациента с острым инфарктом миокарда были госпитализированы. Среди пациентов с ИМпST в большинстве ($n=40,7\%$) была проведена трансторакальная эхокардиография, но только утром ($n=27,5\%$) была проведена коронарография. Половине всем пациентам с COVID-19 и ИМпST ($n=27,5\%$) не проводилось никакой первичной реперфузионной терапии. Частота развития шока любой этиологии была значительно выше у пациентов с инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST (ИМпST) по сравнению с пациен-

тами без ИМпСТ (47 против 14%). Аналогично, у пациентов с ИМпСТ чаще регистрировались остановка сердца (22 против 4,8%), острая сердечная недостаточность (17 против 1,4%) и необходимость в проведении заместительной почечной терапии (11 против 4,3%). Различия были статистически значимыми для всех сравниваемых показателей. Частота госпитальной смерти составляет 41% у пациентов с ИМпСТ по сравнению с 16% у пациентов без ИМпСТ (достоверно). Авторами сделан вывод, что ИМпСТ у госпитализированных пациентов с COVID-19 встречается редко, но ассоциируется с неблагоприятными исходами в стационаре [12].

Первоначальные результаты анализа данных Североамериканского реестра случаев инфаркта миокарда при COVID-19 были представлены Garcia S et al. [13], сотрудниками Фонда Миннеаполисского института сердца (Миннеаполис, Миннесота). В него были включены пациенты с ИМпСТ с подтверждённой инфекцией COVID+ (группа 1) или с подозрением (группа 2) на инфекцию COVID-19. В качестве контрольной группы (группа 3) была сформирована когорта пациентов с инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST (ИМпСТ), сопоставимых по возрасту и полу, без COVID-19, пролеченных в доковидный период (2015–2019 гг.). Пациенты были сопоставлены с группой ИМпСТ + COVID-19 в соотношении 2:1 и использованы для сравнения лечебных стратегий и клинических исходов. Первичным исходом была госпитальная смерть, инсульт, повторный инфаркт миокарда или повторная незапланированная реваскуляризация. По состоянию на 6 декабря 2020 года в Североамериканский реестр инфаркта миокарда при COVID-19 (NACMI) было включено 1185 пациентов (230 пациентов с COVID+, 495 пациентов с подозрением на ковид) и 460 пациентов контрольной группы. Пациенты с COVID+ чаще всего участвовали среди этнических меньшинств (испаноязычные 23%, чернокожие 24%) и имели более высокую распространённость сахарного диабета (46%). У пациентов с COVID+ чаще наблюдался кардиогенный шок (18%), но реже проводилась инвазивная ангиография (78%) (все $p < 0,001$ по сравнению с контрольными пациентами). Среди пациентов с COVID+, которым была проведена ангиография, у 71% была выполнена первичная ЧКВ (пЧКВ), а 20% — получили медикаментозную терапию (достоверно по сравнению с контрольными пациентами). Первичный исход наступил у 36% пациентов с COVID+, 13% пациентов под наблюдением на COVID-19 (Patient Under Investigation; PUI) и 5% пациентов контрольной группы ($p < 0,001$ по срав-

нению с контрольными пациентами). Авторы пришли к выводу, что пациенты с COVID-19 и ИМпСТ представляют собой группу высокого риска с устойчиво неблагоприятными клиническими исходами. При этом пЧКВ у пациентов с данной инфекцией является технически выполнимым и остаётся преобладающей стратегией реперфузии, что соответствует действующим клиническим рекомендациям.

Данные Швейцарского консорциума сердечно-сосудистых заболеваний SARS-CoV-2 были проанализированы в работе сотрудников отделения кардиологии Бернской университетской больницы Inselspital, Берн, Швейцария, Koskinas KC et al. [14]. В период с марта 2020 года по февраль 2022 года в исследование были включены 538 пациентов, в том числе 122 случая острых сердечно-сосудистых заболеваний и 416 случаев контроля. Средний возраст составил $68,0 \pm 14,7$ года, и 75% из них преимущественно мужчины. По сравнению с контрольной ситуацией у SARS-CoV-2-положительных пациентов чаще наблюдалась острая сердечная недостаточность (35 против 17%) или стойкая аритмия (31 против 9%), но реже — острый коронарный синдром (26 против 53%) или тяжёлый стеноз аорты (4 против 18%). Смертность была значительно выше в случаях по сравнению с контролем в стационаре (16 против 1%), через 30 дней (19,0 против 2,2%) и через 1 год (28,7 против 7,6%). Это было обусловлено в первую очередь (до 30 дней) и исключительно (при годовом наблюдении) более высокой смертностью, не связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями, и сопровождалось большим уровнем ухудшения функций почек. Исследователями был сделан вывод, что у пациентов, госпитализированных по поводу острых сердечно-сосудистых заболеваний с инфекцией SARS-CoV-2, отмечена более высокая смертность от всех причин за весь период годового наблюдения. Результаты исследования указывают на необходимость раннего и комплексного междисциплинарного подхода с одновременной коррекцией как кардиальных, так и некардиальных нарушений, а также на целесообразность длительного динамического наблюдения пациентов с манифестными сердечно-сосудистыми заболеваниями, осложнёнными инфекцией SARS-CoV-2.

Смертность пациентов с инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST (ИМпСТ), госпитализированных на фоне инфекции COVID-19 в период национального локдауна в Италии, была проанализирована на основе данных общенациональной административной базы. В анализ включены пациенты с ИМпСТ, госпитализированные в период

карантинных ограничений (11 марта — 3 мая 2020 г.), с последующим сравнением с аналогичными временными интервалами за предшествующие пять лет. Исследование выполнено сотрудниками отделения кардиоторакальной и сосудистой медицины и хирургии больницы Сан-Камилло-Форланини (Рим, Италия) [15]. В ходе лечения было установлено, что наблюдаемый уровень 30-дневной и 6-месячной смертности от всех причин у пациентов с ИМпСТ с инфекцией COVID-19 и без неё во время карантина сравнивался с ожидаемым уровнем смертности в соответствии с тенденцией предыдущих 5 лет. За указанный период исследования в Италии было зарегистрировано 32 910 госпитализаций больных с ИМпСТ. В 2020 году были госпитализированы 4048 пациентов с ИМпСТ, из которых у 170 (4,2%) был подтверждён диагноз COVID-19, а у 3878 (95,8%) COVID-19 отсутствовал. Согласно данным пятилетнего тренд-анализа, ожидаемые показатели 30-дневной и 6-месячной смертности от всех причин в 2020 году составляли 9,2 и 12,6% соответственно, тогда как фактически наблюдаемая смертность достигала 10,8 и 14,4%. При исключении пациентов с ИМпСТ и подтверждённым COVID-19 показатели смертности соответствовали ожидаемым значениям пятилетнего периода. После многомерной коррекции наличие COVID-19 оставалось независимым предиктором смертности от всех причин через 30 дней (скорректированное отношение шансов 4,5) и 6 месяцев (ОШ 3,6).

В исследовании, проведённом под эгидой Парижского центра сердечно-сосудистых исследований PARCC (Париж, Франция) в 2021 году, были использованы данные общенационального опроса во Франции. Проанализированы сведения о пациентах с ИМпСТ, поступивших из 65 центров для выполнения экстренной реваскуляризации в период с 1 марта по 31 мая 2020 года, с сопоставлением с аналогичным периодом 2019 года. Первичной конечной точкой являлась внутрибольничная смертность либо развитие фатальных или нефатальных механических осложнений острого инфаркта миокарда. Всего в анализ было включено 6306 пациентов. Установлено, что во время пика пандемии наблюдалось снижение числа госпитализаций со ИМпСТ на $13,9 \pm 6,6\%$ в неделю. В 2020 году задержка от появления симптомов до выполнения ЧКВ была больше по сравнению с 2019 годом (270 мин [межквартильный интервал 150–705] против 245 мин [140–646]). Увеличение общего времени ишемии было обусловлено преимущественно удлинением интервала от дебюта симптомов до первого медицинского контакта (121 мин [60–360] в 2020 году против 150 мин [62–420] в 2019 году).

В 2020 году отмечалась более высокая частота механических осложнений инфаркта миокарда (1,7 против 0,9%), что привело к увеличению частоты достижения первичной конечной точки — 129 пациентов (7,6%) в 2020 году по сравнению со 112 пациентами (5,6%) в 2019 году. Существенных различий в частоте оротрахеальной интубации, внутрибольничной остановки сердца, желудочковых аритмий и кардиогенного шока выявлено не было. Авторы пришли к выводу, что в период первого пика пандемии COVID-19 во Франции наблюдалось снижение числа госпитализаций пациентов с инфарктом миокарда, ассоциированное с увеличением времени ишемии, что было обусловлено исключительно задержками на этапе обращения за медицинской помощью и сопровождалось ростом частоты механических сердечно-сосудистых осложнений [16].

В исследовании, выполненном под руководством заведующего отделением кардиологии Вестчестерского медицинского центра Нью-Йоркского медицинского колледжа (Валгалла, Нью-Йорк, США), была использована национальная стационарная база данных за 2020 год для идентификации всех госпитализаций взрослых пациентов с первичным диагнозом ИМпСТ с сопутствующей инфекцией COVID-19 и без неё. В анализ были включены данные о 159 890 госпитализациях пациентов с ИМпСТ, из которых у 2210 (1,38%) был подтверждён COVID-19. После коррекции с использованием методов сопоставления по склонности у пациентов с ИМпСТ и COVID-19 отмечалась достоверно более высокая внутрибольничная смертность по сравнению с пациентами без COVID-19 (17,8 против 9,1%; ОШ 1,96). У пациентов с COVID-19 реже выполнялись ЧКВ в день поступления (63,6 против 70,6%), наблюдалась тенденция к снижению общей частоты ЧКВ (74,9 против 80,2%) и достоверно меньшая частота выполнения аортокоронарного шунтирования (АКШ) до выписки (3,0 против 6,8%). При этом значимых различий между группами по частоте развития кардиогенного шока, потребности в механической поддержке кровообращения, экстракорпоральной мембранной оксигенации, остановки сердца, острого повреждения почек, необходимости диализа, массивных кровотечений и инсульта выявлено не было.

У пациентов с ИМпСТ и подтверждённой инфекцией COVID-19 выполнение ЧКВ в день госпитализации ассоциировалось со значимо более низкой внутрибольничной смертностью (скорректированное отношение шансов 0,42). В то же время в общей когорте пациентов с ИМпСТ и COVID-19 отмечалась

приблизительно двукратно более высокая внутрибольничная летальность, а также меньшая вероятность выполнения ЧКВ в день поступления и проведения реваскуляризации (ЧКВ и/или АКШ) в течение госпитализации по сравнению с пациентами с ИМпST без COVID-19 [17].

Пандемия COVID-19 оказала существенное влияние на функционирование систем здравоохранения во всём мире. В ряде исследований продемонстрировано неблагоприятное влияние COVID-19 на прогноз пациентов с ИМпST, включая пациентов, госпитализированных в отделения интенсивной терапии сердечно-сосудистого профиля. В Японии в Академическом центре международной медицинской помощи в Токио было проведено ретроспективное наблюдательное исследование, направленное на оценку влияния пандемии COVID-19 на ведение и исходы пациентов с ИМпST. В анализ были последовательно включены данные 398 пациентов, госпитализированных в период с 1 января 2018 года по 10 марта 2021 года. Сравнивались частота госпитализаций, клинические характеристики, тактика ведения и исходы пациентов до и после 11 марта 2020 года — даты официального объявления пандемии Всемирной организацией здравоохранения.

Согласно полученным данным, в период пандемии COVID-19 число госпитализаций пациентов с ИМпST сократилось на 10,7% по сравнению с предыдущим годом (117 случаев против 131). В условиях пандемии отмечалось достоверное увеличение доли поздних обращений (26,5 против 12,1%), а также значительное удлинение времени от появления симптомов до первого медицинского контакта (241 мин [межквартильный интервал 70–926] против 128 мин [66–493]) и времени от поступления в стационар до баллонной дилатации (72 мин [61–128] против 60 мин [43–90]; $p < 0,001$). Внутрибольничная смертность в период пандемии была выше по сравнению с допандемическим периодом (9,4 против 5,0%), однако различия не достигли статистической значимости. Авторы пришли к выводу, что пандемия COVID-19 оказала существенное влияние на пациентов с ИМпST в Токио, привела к умеренному снижению числа госпитализаций, значительному росту частоты поздних обращений и задержек реперфузионной терапии, а также тенденции к увеличению госпитальной летальности. В этих условиях система экстренной помощи пациентам с ИМпST в Японии требует реорганизации [18].

В Израиле было проведено ретроспективное observational исследование на базе системы Clalit Health Services, охватывающее пациентов, госпита-

лизированных по поводу острого инфаркта миокарда (ОИМ) в нескольких стационарах. Исследование выполнено авторами отдела планирования и стратегии (Тель-Авив) и медицинского факультета Рут и Брюса Раппапорта Техниона — Израильского технологического института (Хайфа, Израиль). Проанализированы клинические характеристики пациентов и 30-дневная смертность в течение трёх пяти-недельных фаз первой волны пандемии COVID-19 в Израиле: до введения карантина ($n=702$), в период карантина ($n=584$) и после его ослабления ($n=669$), с сопоставлением с аналогичными периодами 2018 и 2019 годов. Пациенты были стратифицированы по типу инфаркта миокарда — с подъёмом сегмента ST (ИМпST) и без подъёма сегмента ST. Установлено, что в период карантина число госпитализаций по поводу ОИМ было на 17% ниже по сравнению с докарантинным периодом (коэффициент отношения 0,83), а также на 22 и 31% ниже по сравнению с соответствующими периодами 2018 и 2019 годов соответственно. Снижение числа госпитализаций было обусловлено преимущественно уменьшением числа пациентов с инфарктом миокарда без подъёма сегмента ST (на 26% по сравнению с докарантинным периодом 2020 года). В посткарантинный период количество госпитализаций по поводу ИМпST и ИМ без подъёма сегмента ST оставалось умеренно сниженным по сравнению с аналогичными периодами 2018 и 2019 годов. При этом показатели 30-дневной смертности не различались между всеми анализируемыми временными интервалами. Авторы пришли к выводу, что в период первого карантина и после его завершения в Израиле наблюдалось значительное сокращение числа госпитализаций пациентов с ОИМ, не сопровождавшееся изменениями 30-дневной смертности [19].

В рамках ретроспективного анализа были изучены госпитализации по поводу ОИМ, зарегистрированные в период с 30 декабря 2018 года по 16 мая 2020 года в 49 стационарах системы здравоохранения Providence — St. Joseph Health, функционирующих в шести штатах США (Аляска, Вашингтон, Монтана, Орегон, Калифорния и Техас). В исследование включались пациенты ≥ 18 лет с основным диагнозом ОИМ при выписке, включая инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST (STEMI) и без подъёма сегмента ST (NSTEMI). Для оценки изменений частоты госпитализаций применялся сегментированный регрессионный анализ. Выделены три временных периода: допандемический (30.12.2018–22.02.2020), ранний период COVID-19 (23.02.2020–28.03.2020) и поздний период COVID-19 (29.03.2020–16.05.2020).

Госпитальная смертность оценивалась с поправкой на риск с использованием отношения наблюдаемой к ожидаемой смертности (О/Е) и многомерных моделей с учётом ковариат. В когорту вошли 15 244 госпитализации по поводу ОИМ (4 955 STEMI [33%] и 10 289 NSTEMI [67%]) у 14 724 пациентов (средний возраст 68 ± 13 лет; мужчины — 66%). Начиная с 23 февраля 2020 года, число госпитализаций по поводу ОИМ снижалось со скоростью — 19,0 случаев в неделю в течение пяти недель (ранний период COVID-19), после чего в поздний период отмечался рост на +10,5 случая в неделю. Существенных изменений демографических характеристик, сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний и тактики лечения между периодами не выявлено. В ранний период COVID-19 наблюдалось увеличение риска госпитальной смертности (OR 1,27), непропорционально выраженное у пациентов с STEMI (OR 1,96). В поздний период общее отношение О/Е смертности по ОИМ оставалось повышенным (1,23), однако наибольший вклад вновь приходился на пациентов с STEMI: отношение О/Е последовательно возрастало с допандемического периода (1,48) до раннего (1,96) и позднего периодов COVID-19 (2,40). После корректировки по демографическим и клиническим факторам у пациентов со STEMI в поздний период сохранялся повышенный риск смертности (OR 1,52). В то же время у пациентов с NSTEMI отношение О/Е смертности оставалось стабильно ниже единицы во всех анализируемых периодах.

Следовательно, в системе Providence — St. Joseph Health в ранний и поздний периоды пандемии COVID-19 были зафиксированы как значительное снижение числа госпитализаций по поводу ОИМ, так и ухудшение исходов, преимущественно за счёт пациентов с инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST [20].

Таким образом, у пациентов с верифицированной инфекцией COVID-19 распространённость острого повреждения миокарда, определяемого по повышению биохимических маркеров миокардиального повреждения, варьирует от 5 до 38% в зависимости от клинических характеристик и тяжести течения заболевания. Пандемия COVID-19 оказала существенное влияние на оказание медицинской помощи пациентам с инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST (ИМпСТ) во всём мире, включая доступность и организацию реперфузионной терапии. По данным национальных и международных регистров, в период пандемии были зафиксированы значимые изменения в системе оказания кардиологической помощи пациентам с острым коронарным синдромом

в целом и ИМпСТ в частности. В большинстве исследований отмечено снижение числа госпитализаций пациентов с тяжёлыми формами коронарного синдрома по сравнению с допандемическим периодом, при этом общее количество госпитализаций сократилось примерно на 20%. Анализ доступных данных свидетельствует о том, что в ранний и поздний периоды пандемии COVID-19 наблюдались изменения как в частоте госпитализаций пациентов с острым инфарктом миокарда, так и в клинических исходах. Несмотря на эти изменения, первичное чрескожное коронарное вмешательство сохраняло статус ведущей стратегии реперфузионной терапии, при этом показатели времени от появления симптомов до баллонной дилатации в ряде исследований не демонстрировали принципиальных отличий по сравнению с допандемическим периодом.

Особенности оказания медицинской помощи и проведения инструментального и медикаментозного лечения больничными COVID-19, госпитализированным с острым коронарным синдромом и инфарктом миокарда

Влияние инфекции COVID-19 на тактику лечения и клинические исходы госпитализированных пациентов с ОИМ было оценено в ряде контролируемых наблюдательных исследований. Одно из наиболее масштабных исследований было выполнено исследовательской группой Университета Лидса (Великобритания), целью которого являлась оценка изменений в частоте госпитализаций, тактике лечения и 30-дневной смертности пациентов с ОИМ в условиях пандемии COVID-19 [25].

Анализ охватывал данные о госпитализациях пациентов с ОИМ в 99 стационарах в рамках национального аудита инфаркта миокарда. Госпитализации классифицировались в реальном времени как инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST (STEMI) или без подъёма сегмента ST (NSTEMI) за период с 1 января 2019 года по 22 мая 2020 года. Для анализа временных тенденций использовались семидневные скользящие средние с учётом сезонных колебаний. Установлено, что после введения общенационального карантина в Великобритании (23 марта 2020 года) медианное число ежедневных госпитализаций существенно снизилось, причём более выражено при NSTEMI (с 69 до 35 случаев; IRR 0,51), чем при STEMI (с 35 до 25 случаев; IRR 0,74), с минимальными значениями к 19 апреля 2020 года.

Пациенты, госпитализированные в период карантина, были несколько моложе, чаще имели са-

харный диабет и цереброваскулярные заболевания. При STEMI в период пандемии чаще выполнялось первичное чрескожное коронарное вмешательство (81,8 против 78,8%), при крайне низкой частоте тромболитической терапии. При NSTEMI отмечалось значительное сокращение времени до выполнения коронарной ангиографии (26,2 против 64,0 часа), уменьшение длительности госпитализации (с 4 до 2 дней), при сохранении высокой приверженности фармакотерапии вторичной профилактики (>94%). При этом 30-дневная смертность увеличивалась при NSTEMI (с 5,4 до 7,5%; ОШ 1,41), но снижалась при STEMI (с 10,2 до 7,7%; ОШ 0,73). Авторы пришли к выводу, что пандемия сопровождалась значительным снижением числа госпитализаций по поводу ОИМ, при этом пациенты обращались позже и имели более тяжёлое течение, особенно при NSTEMI.

Сходные результаты получены в испанском многоцентровом национальном ретроспективном регистре, включавшем данные 75 специализированных центров оказания помощи пациентам со STEMI в различных регионах Испании [26]. Пациенты были распределены на когорты до и во время пандемии COVID-19 с последующим 30-дневным наблюдением. Более 94% пациентов в обеих группах получали первичное ЧКВ. Во время пандемии отмечено значительное удлинение общего времени ишемии миокарда (233 [150–375] против 200 [140–332] минут), при отсутствии различий во времени от первого медицинского контакта до реперфузии. Число пациентов с подозрением на STEMI сократилось на 27,6%, а количество подтверждённых случаев STEMI уменьшилось на 22,7%. Госпитальная смертность была выше в период пандемии (7,5 против 5,1%), причём ассоциация сохранялась после многофакторной коррекции (ОР 1,88). Авторы отметили, что сочетание STEMI и инфекции SARS-CoV-2 встречалось относительно редко, однако сопровождалось двукратным увеличением госпитальной летальности при неизменной стратегии реперфузии.

Данные из США, полученные исследовательской группой Медицинской школы Университета Рочестера, основанные на анализе госпитализаций пациентов программы Medicare в период 2016–2020 гг., продемонстрировали, что рост заболеваемости COVID-19 в стационарах не был ассоциирован с ухудшением исходов или снижением частоты реваскуляризации у пациентов со STEMI, включая анализ по расовым и этническим подгруппам [27]. В то же время при NSTEMI в период высокой нагрузки COVID-19 отмечались увеличение внутриболь-

ничной смертности и снижение частоты реваскуляризации.

Первоначальные данные Североамериканского реестра инфаркта миокарда при COVID-19 (NACMI), представленные Garcia S et al. [13], включали пациентов со STEMI и подтверждённой инфекцией COVID-19, подозрением на неё PUI, а также сопоставимую доковидную контрольную группу. Первичная комбинированная конечная точка (госпитальная смерть, инсульт, повторный инфаркт или незапланированная реваскуляризация) регистрировалась у 36% пациентов с COVID-19, 13% в группе PUI и 5% в контрольной группе. У пациентов с COVID-19 чаще отмечались кардиогенный шок и отказ от инвазивной тактики, однако при выполнении коронарной ангиографии ЧКВ оставалось доминирующей стратегией реперфузии. Авторы заключили, что пациенты с COVID-19 и STEMI представляют собой группу высокого риска с устойчиво неблагоприятными клиническими исходами, при этом первичное ЧКВ остаётся технически выполнимым и предпочтительным методом реперфузии, соответствующим действующим рекомендациям [7].

В Турции исследователями отделения кардиологии Университета медицинских наук Турции, учебно-исследовательской больницы Шишли Хамидие Этфал (Стамбул, Турция) было проведено ретроспективное исследование, направленное на оценку влияния инфекции COVID-19 на коронарную микроциркуляцию у пациентов с ОКС, перенёсших ЧКВ [28]. В анализ были включены 165 пациентов с ОКС, госпитализированных в период с 1 марта по 30 июня 2020 года, из которых у 26 (15,7%) была подтверждена инфекция SARS-CoV-2. Тестирование методом ПЦР выполнялось при наличии клинических симптомов или типичных изменений по данным компьютерной томографии.

Для оценки успешности реперфузии использовались ангиографические показатели тромболитического действия при инфаркте миокарда — скорректированное число кадров (corrected TIMI frame count; cTFC) и степень миокардиального покраснения (myocardial blush grade; MBG), являющиеся валидированными маркерами коронарного кровотока и перфузии миокарда. Метод cTFC применяется как непрерывный показатель скорости коронарного кровотока и обладает высокой воспроизводимостью, а показатель MBG отражает эффективность микрососудистой перфузии и является прогностически значимым фактором смертности после первичного ЧКВ [29].

У пациентов с COVID-19 отмечались более высокие значения cTFC, свидетельствующие о замедлении

коронарного кровотока, и значительно более низкие показатели MBG (0–1 степени), что указывает на выраженное нарушение микрососудистой перфузии. Пиковые значения тропонина I в группе COVID-19 были существенно выше по сравнению с пациентами без инфекции (27 335 против 15 959 нг/дл). Кроме того, у пациентов с COVID-19 чаще регистрировалась сниженная фракция выброса левого желудочка. Госпитальная летальность в группе COVID-19 была значительно выше (38,4 против 7,2%).

По данным логистического регрессионного анализа, значения сTFC и фракции выброса левого желудочка были независимо ассоциированы с госпитальной смертностью у пациентов с COVID-19 и ОКС. При корреляционном анализе сTFC положительно коррелировал с уровнем С-реактивного белка ($r=0,340$) и пиковыми значениями тропонина I ($r=0,369$). Авторы пришли к выводу, что инфекция COVID-19 ассоциирована с замедлением коронарного кровотока и выраженным нарушением микрососудистой перфузии у пациентов с ОКС после первичного ЧКВ.

Несмотря на выявленные неблагоприятные патофизиологические изменения, профессиональные сообщества, включая Общество кардиоангиографии и вмешательств (SCAI) и Европейскую ассоциацию чрескожных сердечно-сосудистых вмешательств (EAPCI), рекомендовали рассматривать первичное чрескожное коронарное вмешательство как стандартную стратегию реперфузии у пациентов с ИМпСТ в период пандемии COVID-19 [30, 31].

Госпитальные исходы пациентов с ИМпСТ, перенёсших ЧКВ в период пандемии, были дополнительно проанализированы во французском национальном регистре PCI France (*Rangé G et al.*) [32]. В исследование включены 2064 пациента с ИМпСТ: 1942 — в докарантинный период и 122 — в период карантинных ограничений. В период карантина отмечалось снижение среднего числа госпитализаций по поводу ИМпСТ на 12% (139 против 122 случаев в месяц). Также наблюдалось значительное увеличение времени от появления симптомов до первого медицинского контакта у пациентов, самостоятельно обратившихся в отделение неотложной помощи (238 против 450 минут).

В группе карантина отмечались более высокие показатели внутрибольничных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE: смерть, тромбоз стента, повторный инфаркт миокарда, незапланированная реваскуляризация, инсульт, массивное кровотечение) и госпитальной смертности (12,3 против 7,7%, и 8,2 против 4,9% соответственно), однако

различия не достигли статистической значимости. Авторы заключили, что вспышка COVID-19 во Франции сопровождалась снижением числа госпитализаций по поводу ИМпСТ, увеличением задержек обращения за медицинской помощью и тенденцией к ухудшению госпитальных исходов, несмотря на сохранение стратегии первичного ЧКВ.

Пациентам с ИМпСТ, получающим лечение в период пандемии COVID-19, в ряде случаев требуется больше времени для достижения реперфузии. Отсроченная реперфузионная терапия потенциально увеличивает риск внебольничной остановки сердца (ВБОС) у данной категории пациентов. Ограниченная доступность медицинской помощи, более позднее обращение за медицинской помощью, а также перегрузка системы здравоохранения в условиях пандемии рассматриваются как возможные факторы, способствующие росту риска ВБОС при ИМпСТ.

Польскими кардиологами из Центра инвазивной кардиологии, электротерапии и ангиологии (Новы-Сач, Польша) было проведено ретроспективное исследование, направленное на оценку влияния пандемии COVID-19 на своевременность оказания помощи и перипроцедурные исходы у пациентов с ИМпСТ, осложнённым внебольничной остановкой сердца [33]. В анализ были включены 5 501 пациент с ИМпСТ и ВБОС, которым выполнялось первичное чрескожное коронарное вмешательство с имплантацией стента. Для минимизации влияния нерандомизированного дизайна использовалось сопоставление по показателю склонности, в результате чего сформированы 740 пар пациентов, получавших лечение до и во время пандемии COVID-19.

Авторы не выявили достоверных различий в уровне госпитальной смертности и частоте перипроцедурных осложнений между группами. Однако у пациентов, лечившихся в период пандемии, отмечалось статистически значимое увеличение времени от первого медицинского контакта до выполнения коронарной ангиографии ($101,4 \pm 109,8$ мин против $88,8 \pm 61,5$ мин), а также тенденция к увеличению интервала от начала болевого синдрома до ангиографии ($227,9 \pm 231,4$ мин против $207,3 \pm 192,8$ мин). Авторы пришли к выводу, что, несмотря на сопоставимые перипроцедурные исходы, лечение пациентов с ИМпСТ и ВБОС в период пандемии ассоциировано с более длительными задержками до реперфузии.

В китайско-американском исследовании, выполненном специалистами Департамента глобального здравоохранения Школы общественного здравоохранения

ранения Пекинского университета и Департамента политики и управления здравоохранением Университета Мэриленда, была проведена оценка влияния пандемии COVID-19 на госпитализации и качество специализированной медицинской помощи пациентам с инфарктом миокарда [34]. Первичной конечной точкой являлось число повторных госпитализаций по поводу инфаркта миокарда, вторичными — показатели качества оказания медицинской помощи. Установлено, что число ежедневных госпитализаций в период пика пандемии и после него составляло 53 и 38% соответственно от показателей аналогичного периода 2019 года. Сохранялся разрыв между ожидаемым и фактическим числом госпитализаций, при этом часть летальных исходов была ассоциирована с отказом пациентов от обращения за медицинской помощью. Кроме того, в 2020 году отмечалось увеличение времени «дверь-баллон» (с 17,5 до 34,0 мин) и снижение частоты выполнения ЧКВ (с 71,3 до 60,1%).

Данные Реестра сердечно-сосудистых заболеваний Американской ассоциации сердца COVID-19, проанализированные исследовательской группой TIMI (Brigham and Women's Hospital, Гарвардская медицинская школа), включали сведения о госпитализациях пациентов с COVID-19 за период с 14 января по 30 ноября 2020 года из 105 медицинских центров [12]. Из 15 621 госпитализации с COVID-19 инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST был диагностирован у 54 пациентов (0,35%). У большинства пациентов с ИМпST выполнялась трансторакальная эхокардиография, однако коронарография проводилась менее чем у трети пациентов, а 27,5% больных не получили никакой реперфузионной терапии.

У пациентов с ИМпST и COVID-19 значительно чаще регистрировались тяжёлые осложнения по сравнению с пациентами без ИМпST, включая шок любой этиологии (47 против 14%), остановку сердца (22 против 4,8%), острую сердечную недостаточность (17 против 1,4%) и потребность в заместительной почечной терапии (11 против 4,3%). Внутрибольничная летальность у пациентов с ИМпST достигала 41% по сравнению с 16% у пациентов без ИМпST. Авторы пришли к выводу, что ИМпST у госпитализированных пациентов с COVID-19 встречается относительно редко, однако ассоциирован с крайне неблагоприятным прогнозом. Низкая частота выполнения коронарографии и первичной реперфузии у данной группы подчёркивает необходимость адаптации систем оказания медицинской помощи для обеспечения своевременного и современного лечения пациентов с ИМпST в условиях пандемии.

В многоцентровом польском исследовании, выполненном сотрудниками больницы г. Куньске (Польша), был проведён анализ 29 915 пациентов с ИМпST, из которых у 3 139 (10,5%) выполнялась аспирационная тромбэктомия [35]. Инфекция COVID-19 была подтверждена у 311 пациентов (10,8%). В исследовании сравнивались клинические характеристики, ангиографические особенности и исходы у пациентов с ИМпST с COVID-19 (+) и без инфекции COVID-19 (–). Для выявления факторов, ассоциированных с выполнением тромбэктомии, использовался многофакторный логистический регрессионный анализ.

У пациентов с COVID-19 (+) достоверно чаще регистрировался тяжёлый клинический статус при поступлении, включая IV класс сердечной недостаточности по Killip (12,3 против 5,8%), а также более высокая частота остановки сердца на догоспитальном этапе (8,0 против 4,8%). Достижение кровотока TIMI-3 после пЧКВ отмечалось реже у пациентов с COVID-19 (+) по сравнению с COVID-19 (–) (80,5 против 87,1%). При этом перипроцедурная летальность статистически значимо не различалась между группами. Многофакторный анализ показал, что наличие COVID-19 являлось независимым предиктором необходимости аспирационной тромбэктомии (OR = 1,23). Авторы пришли к выводу, что пациенты с ИМпST и COVID-19 характеризуются более тяжёлым клиническим состоянием и высокой тромботической нагрузкой, а эффективность ЧКВ в этой группе ниже, несмотря на более интенсивную антитромботическую терапию.

Особый интерес представляют данные многоцентрового ретроспективного исследования, охватившего клиники Италии, Литвы, Испании и Ирака, проведённого исследователями медицинского центра Университета Бэйлора (Даллас, США) [36]. В анализ были включены 78 пациентов с симптомной инфекцией COVID-19 и ИМпST, госпитализированных в период с 1 февраля по 15 апреля 2020 года. Средний возраст пациентов составил 65 [58–71] лет, большинство имели выраженную сопутствующую патологию. В ходе госпитализации у 10% пациентов развился острый респираторный дистресс-синдром, 18% нуждались в инвазивной вентиляции лёгких. Первичное ЧКВ было выполнено у 19 пациентов (24%), тогда как 59 (76%) получили фибринолитическую терапию. У пациентов, перенёвших пЧКВ, тромбоз стента был диагностирован в 21% случаев, а госпитальная летальность достигала 26%. В группе фибринолиза успешная реперфузия была достигнута у 85% пациентов, однако отмечалась

высокая частота геморрагического инсульта (9%). Авторы подчеркнули необычно высокую частоту раннего тромбоза стентов у пациентов с COVID-19 и ИМпСТ, что указывает на необходимость пересмотра антитромботических стратегий у данной категории больных.

Эффективность и безопасность пЧКВ у пациентов с ИМпСТ и сопутствующей инфекцией COVID-19 были также проанализированы в одноцентровом обсервационном исследовании интервенционных кардиологов больницы Святого Варфоломея (Barts Heart Centre, Лондон) [37]. У пациентов с COVID-19 (+) выявлялась значительно более высокая тромботическая нагрузка, включая многососудистый коронарный тромбоз, более частое применение аспирационной тромбэктомии и ингибиторов гликопротеина Пб/Ша. Биохимически у этих пациентов отмечались более высокие уровни тропонина Т, D-димера и С-реактивного белка на фоне лимфопении. Фракция выброса левого желудочка и степень миокардиальной перфузии были значительно ниже, чем у пациентов без COVID-19. Кроме того, для достижения целевых значений активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) требовались более высокие дозы гепарина. Пациенты с ИМпСТ и COVID-19 чаще нуждались в интенсивной терапии и имели более тяжёлое течение заболевания. Авторы пришли к выводу, что инфекция COVID-19 сопровождается выраженным смещением гемостатического баланса в сторону гиперкоагуляции, что приводит к высокой тромботической нагрузке и ухудшению исходов.

Основные выводы британских интервенционных исследований получили развитие в редакционной статье журнала *Journal of the American College of Cardiology* (сентябрь 2020 г.), в которой *Dauerman H. L.* отметил, что пЧКВ у пациентов с COVID-19 и ИМпСТ является технически более сложной процедурой и требует повышенной осторожности [38]. Было показано, что массивная коронарная тромботическая нагрузка (модифицированный тромб-балл 4–5) выявляется у 75% пациентов с COVID-19 (+) и ИМпСТ по сравнению с 31,4% у пациентов без COVID-19. Многососудистый тромбоз и ранний тромбоз стента также встречались значительно чаще.

Несмотря на более выраженную тромботическую нагрузку, госпитальная летальность у пациентов с COVID-19 (+) и ИМпСТ в британских когортах была умеренно выше, чем у COVID-19 (–) (17,9 против 6,5%), что отличается от данных отдельных американских и итальянских исследований, где летальность достигала 40–75% [40, 41]. Однако примерно у четверти пациентов с COVID-19 (+) наблюдалась

остановка сердца, что подчёркивает крайнюю тяжесть поражения миокарда.

Высокая тромботическая нагрузка у пациентов с ИМпСТ и COVID-19, вероятно, обусловлена выраженной системной воспалительной реакцией, характерной для SARS-CoV-2 инфекции. Она сопровождается активацией эндотелия, тромбоцитов, лейкоцитов и гладкомышечных клеток сосудистой стенки, что подтверждается повышением уровней С-реактивного белка и D-димера [43–45]. Ранее связь вирусных инфекций (в частности гриппа) с повышенным риском инфаркта миокарда уже была описана [46, 47], однако COVID-19 характеризуется более агрессивным воспалительным и тромбогенным потенциалом, приводящим к тромбозам в нескольких сосудистых бассейнах.

Развитие гиперкоагуляции у тяжёлых пациентов с COVID-19 подтверждено данными эластографии и клиническими наблюдениями, демонстрирующими рост частоты венозных тромбозов, тромбозов лёгочной артерии, ишемических инсультов и диссеминированного внутрисосудистого свёртывания [44, 48, 49]. Эти данные указывают на необходимость пересмотра и индивидуализации антитромботической терапии у пациентов с COVID-19, особенно в критическом состоянии и при сочетании с острым коронарным синдромом [50].

В комментариях французских авторов из Европейской больницы Жоржа Помпиду (отделение кардиологии, Париж, Франция) [51], основанных на данных *Choudry FA et al.* (2020 г.), подчёркивается, что оптимальный режим антикоагулянтной терапии у пациентов с ИМпСТ и сопутствующей инфекцией COVID-19, перенёсших ЧКВ, остаётся недостаточно определённым. Авторы отмечают, что в клинической практике внутривенное применение низкомолекулярного гепарина (НМГ), в частности эноксапарина, может иметь ряд преимуществ по сравнению с нефракционированным гепарином (НФГ), включая более предсказуемую зависимость «доза-эффект», стабильную антикоагулянтную активность и отсутствие необходимости в постоянном лабораторном мониторинге и коррекции дозы. Это делает НМГ потенциально привлекательной альтернативой НФГ в сочетании с двойной антитромбоцитарной терапией, особенно с учётом соответствия современным рекомендациям по лечению STEMI [7, 52, 78] и подтверждённой эффективности НМГ при венозных тромбозомических осложнениях у пациентов с COVID-19 [44].

Проблема выбора тактики и метода реваскуляризации при развитии ИМпСТ на фоне COVID-19

была детально рассмотрена в обзоре американских авторов *Yerasi C et al.* (2020 г.) [53], сотрудников отделения интервенционной кардиологии Вашингтонского больничного центра MedStar (США). Авторы отметили, что в начале пандемии отсутствовали рандомизированные исследования, напрямую сравнивающие различные стратегии лечения ИМпСТ в условиях COVID-19. В качестве ориентира рассматривались рекомендации китайских специалистов из провинции Сычуань [54], предполагавшие проведение фибринолитической терапии у пациентов с ИМпСТ при длительности симптомов менее 12 часов и выполнении ЧКВ только после получения отрицательного теста на SARS-CoV-2. Данный подход основывался на оценке риска распространения инфекции при проведении инвазивных процедур и предполагал консервативное ведение пациентов до стабилизации респираторного статуса.

Однако такая стратегия оказалась трудно реализуемой в клинической практике по ряду причин. У значительной части пациентов имелись противопоказания к фибринолизу (перенесённый ишемический или геморрагический инсульт, активное кровотечение, пожилой возраст, полиорганная недостаточность, цитокиновый шторм при COVID-19) [43]. Кроме того, у пациентов с признаками ИМпСТ по данным ЭКГ нередко выявлялись альтернативные причины подъёма сегмента ST, включая синдром Такоцубо, миоперикардит и спонтанную диссекцию коронарных артерий, что осложняло клиническую интерпретацию и выбор тактики лечения [55, 56]. Применение фибринолитиков также сопровождалось увеличением потребления ресурсов здравоохранения за счёт более длительного пребывания пациентов в стационаре и необходимости интенсивного мониторинга.

Данные доковидного периода, полученные при анализе 29 190 пациентов с ИМпСТ из 229 больниц, участвовавших в программе *Get With The Guidelines — Coronary Artery Disease (GWTG-CAD)*, показали, что госпитальная смертность при фибринолизе была выше по сравнению с пЧКВ (4,6 против 3,3%), продолжительность госпитализации была больше (4 против 3 дней), а доля пациентов с пребыванием в стационаре более 4 дней достигала 39 против 28% в группе пЧКВ [57]. Дополнительную обеспокоенность вызывали данные пандемийного периода, свидетельствующие о развитии острого респираторного дистресс-синдрома примерно у 31% пациентов с COVID-19, что может усугубляться повышенным риском альвеолярного кровоизлияния при применении тромболитической терапии [43, 58].

В обзоре американских исследователей из Института сердца Джорджии [59] подчёркивается, что пЧКВ остаётся стратегией реперфузии первой линии при ИМпСТ в большинстве стран, хотя доля фибринолитически ориентированных стратегий в современной практике варьирует от 2 до 13% [60]. В период пандемии COVID-19 отмечались значимые задержки реперфузии по сравнению с доковидным периодом, обусловленные поздним обращением пациентов за медицинской помощью, повышенными мерами инфекционного контроля, потенциальным риском для медицинского персонала и увеличением времени пребывания в отделениях неотложной помощи, что приводило к удлинению показателя «дверь-баллон». В этих условиях обсуждалась целесообразность более широкого применения фибринолитической терапии у отдельных категорий пациентов с ИМпСТ [6].

Аналогичные выводы представлены в обзоре интервенционных кардиологов Манчестерского кардиологического центра (Великобритания) [61], где подчёркивается, что, несмотря на доказанное превосходство ЧКВ над фибринолитической терапией и его статус золотого стандарта лечения ИМпСТ в западных странах, в ряде регионов мира сохраняется использование фармакоинвазивных стратегий. Эти подходы были детально изучены в рандомизированном исследовании STREAM [62], в котором фармакоинвазивная стратегия (фибринолиз с последующим ЧКВ через 6–24 часа) оказалась не менее эффективной, чем пЧКВ, при неизбежной задержке инвазивного вмешательства, хотя сопровождалась более высоким риском внутричерепных кровоизлияний.

Таким образом, в период пандемии COVID-19 задержка обращения пациентов с ИМпСТ за медицинской помощью, организационные ограничения, повышенный инфекционный риск и удлинение времени «дверь-баллон» способствовали пересмотру реперфузионных стратегий. Несмотря на временное расширение показаний к фармакоинвазивному подходу в отдельных регионах, пЧКВ сохранило статус предпочтительного метода реваскуляризации. Вместе с тем, у пациентов с ИМпСТ и COVID-19 отмечалась высокая тромботическая нагрузка и сниженная частота достижения кровотока TIMI-3 после ЧКВ, несмотря на более интенсивную антитромбоцитарную и антикоагулянтную терапию. Эти особенности подчёркивают необходимость дальнейших исследований, направленных на оптимизацию антитромботической стратегии и тактики реваскуляризации у пациентов с острым инфарктом миокарда на фоне COVID-19.

Особенности антитромботической терапии и вторичной медикаментозной профилактики у пациентов с COVID-19 при ИМбпST и ИМпST

COVID-19 ассоциируется с повышенной склонностью к развитию тромботических осложнений как в венозном, так и в артериальном кровообращении. Это обусловлено сочетанным воздействием системного воспаления, активации тромбоцитов, эндотелиальной дисфункции и венозного застоя. Совокупность указанных механизмов формирует состояние гиперкоагуляции, которое значительно увеличивает риск тромбозов у пациентов с COVID-19 [63].

Дополнительную клиническую сложность представляет тот факт, что у значительной части пациентов, уже получающих антитромботическую терапию по поводу тромботических заболеваний, развивается COVID-19, что требует пересмотра выбора препарата, его дозирования и лабораторного мониторинга. Антитромботическая терапия и профилактика тромбозов являются обязательным компонентом ведения госпитализированных пациентов с COVID-19, что закреплено в национальных клинических рекомендациях Российской Федерации и США [7, 64]. Обоснование данного подхода основано на ключевой роли тромбовоспалительных механизмов в патогенезе органного повреждения при SARS-CoV-2-инфекции.

У пациентов с тяжёлыми формами COVID-19 нередко выявляются нарушения системы гемостаза, напоминающие другие системные коагулопатии, ассоциированные с тяжёлыми инфекциями, включая диссеминированное внутрисосудистое свёртывание крови (ДВС-синдром) и тромботическую микроангиопатию [65]. Однако коагулопатия при COVID-19 обладает рядом отличительных особенностей. Сочетание умеренной тромбоцитопении, удлинения протромбинового времени и значительного повышения уровня D-димера может указывать на ДВС-подобное состояние, однако его лабораторный профиль отличается от классического сепсис-ассоциированного ДВС-синдрома [66]. При сепсисе, как правило, наблюдается более выраженная тромбоцитопения и менее значительное повышение D-димера, чем при COVID-19. Важно отметить, что большинство пациентов с COVID-19 не соответствуют диагностическим критериям ДВС-синдрома Международного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH) [67].

У части пациентов с тяжёлым течением COVID-19 развиваются клинически значимые, но нередко нераспознанные венозные и артериальные тромбозы

и осложнения [66, 67]. По данным ранних когортных исследований, частота тромбозов у госпитализированных пациентов с COVID-19 достигает 35–45%, при этом наличие коагулопатии ассоциировано с существенно повышенным риском летального исхода [6, 9].

Во многих контролируемых исследованиях показано, что характерными лабораторными признаками коагулопатии при COVID-19 являются значительное повышение концентрации D-димера, умеренное снижение числа тромбоцитов и удлинение протромбинового времени [69, 70]. У пациентов, находящихся в отделениях интенсивной терапии, медианный уровень D-димера был значительно выше (2,4 мг/л; IQR 0,6–14,4), чем у пациентов вне отделения интенсивной терапии (0,5 мг/л; IQR 0,3–0,8) [70]. Повышение уровня D-димера более 1,0 мг/л ассоциировалось с увеличением риска смерти у пациентов с COVID-19 более чем в 18 раз [43].

Коронавирусная инфекция также сопровождается активацией фибринолитической системы. Повреждение эндотелиальных клеток приводит к массивному высвобождению тканевых активаторов плазминогена, что может объяснять крайне высокие уровни D-димера и продуктов деградации фибрина у пациентов с тяжёлым течением COVID-19 [63].

Умеренная тромбоцитопения (число тромбоцитов $<150 \times 10^9/\text{л}$) выявляется у 70–95% пациентов с тяжёлыми формами COVID-19. При этом тромбоцитопения, как правило, не является независимым предиктором прогрессирования заболевания или неблагоприятного исхода [65, 70]. Согласно динамическим наблюдениям, лишь около 5% пациентов имеют снижение уровня тромбоцитов ниже $100 \times 10^9/\text{л}$ [69, 70].

Концентрация фибриногена у большинства пациентов с COVID-19 находится на верхней границе нормы или повышена, что, вероятно, отражает реакцию острой фазы воспаления. Однако у части пациентов незадолго до летального исхода описано резкое снижение уровня фибриногена в плазме крови ниже 1,0 г/л, что может свидетельствовать о развитии истощения коагуляционного потенциала [68].

Тромботическая микроангиопатия развивается в результате патологического взаимодействия тромбоцитов с сосудистой стенкой, опосредованного сверхкрупными мультимерами фактора Виллебранда, высвобождающимися из повреждённых эндотелиальных клеток. В нормальных условиях активность этих мультимеров регулируется металлопротеазой ADAMTS13. При системных воспалительных состояниях, включая тяжёлые инфекции, возможно развитие относительного дефицита ADAMTS13.

Однако данные о состоянии системы ADAMTS13 у пациентов с острым коронарным синдромом, инфарктом миокарда и тяжёлым течением COVID-19 в настоящее время ограничены [63].

В клинической практике рассматривается профилактическое и лечебное применение гепаринов у пациентов с COVID-19, в том числе при сочетании с острым коронарным синдромом и инфарктом миокарда. В ретроспективном исследовании, выполненном в Китае и включившем 449 пациентов с COVID-19, было показано, что у пациентов с коагулопатией, получавших профилактическую терапию гепарином, смертность была ниже по сравнению с пациентами, не получавшими антикоагулянта (40 против 64%) в подгруппе с выраженной коагулопатией, ассоциированной с сепсисом [68]. Особенно выраженный эффект наблюдался у пациентов с уровнем D-димера, превышающим верхнюю границу нормы более чем в 6 раз.

Имеются данные, подтверждающие эффективность профилактического применения НМГ для предупреждения венозной тромбоэмболии у пациентов с COVID-19, находящихся в критическом состоянии [71]. С учётом гиперкоагуляционного профиля заболевания большинству госпитализированных пациентов с COVID-19 рекомендуется проведение тромбопрофилактики при отсутствии противопоказаний. В случае недоступности НМГ возможно применение нефракционированного гепарина, однако это требует более частого введения и лабораторного контроля. Альтернативой может служить фондапаринукс, однако его потенциальные противовоспалительные эффекты, характерные для гепаринов, остаются недостаточно изученными [63].

У пациентов с тяжёлыми формами COVID-19 может потребоваться использование повышенных доз антикоагулянтов по сравнению со стандартной профилактикой, что связано с выраженным гиперкоагуляционным состоянием [72]. Данная гипотеза в настоящее время оценивается в ряде многоцентровых рандомизированных клинических исследований (NCT04372589, NCT04345848, NCT04366960).

Характер коагуляционных нарушений и их роль в коронарном тромбообразовании у пациентов с подтверждённым ИмпСТ на фоне инфекции COVID-19 были детально изучены в исследовании, выполненном в отделении кардиологии Кардиологического центра Barts, больницы Святого Варфоломея (Лондон, Великобритания) [37]. У пациентов с ИмпСТ и сопутствующей инфекцией COVID-19 выявлялись более высокие уровни тропонина Т, выраженная лимфопения, а также значительное повышение кон-

центраций D-димера и С-реактивного белка. Ангиографически у этих больных отмечались существенно более высокая тромботическая нагрузка, частое развитие многососудистого коронарного тромбоза и тромбоза стентов. В ходе пЧКВ чаще применялись аспирационная тромбэктомия и ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa, а для достижения терапевтических значений АЧТВ требовались более высокие дозы гепарина. Авторы пришли к выводу, что у пациентов с ИмпСТ и COVID-19 наблюдается выраженное смещение гемостатического баланса в сторону гиперкоагуляции, что ассоциируется с большей тромбообразовательной нагрузкой и менее благоприятными клиническими исходами. Это подчёркивает необходимость рутинного тестирования на COVID-19 у всех пациентов с ИмпСТ и проведения дальнейших исследований для уточнения критериев коронарного тромбоза и показаний к более агрессивной антитромботической терапии в отдельных клинических ситуациях.

Коронавирусная болезнь 2019 года может predispose пациентов к развитию тромботических осложнений как в венозном, так и в артериальном кровообращении вследствие системного воспалительного ответа, активации тромбоцитов, эндотелиальной дисфункции и застоя крови. Дополнительную сложность представляет тот факт, что у пациентов, уже получающих антитромботическую терапию по поводу тромботических заболеваний, может развиваться COVID-19, что требует пересмотра выбора препаратов, их дозирования и лабораторного мониторинга. В условиях пандемии особое внимание уделяется также оптимизации оказания медицинской помощи пациентам без COVID-19, страдающим тромботическими заболеваниями, включая острый коронарный синдром и острый инфаркт миокарда. Использование антитромботических средств, как корректоров дисфункции эндотелия, улучшает функции повреждённого эндотелия. Важно учитывать, что в комбинации антитромботических средств с лопинавиром + ритонавиром, посредством ингибирования ферментов группы СYP3A4 цитохрома P450, противовирусные средства могут влиять на активность ингибиторов P2Y₁₂, что сопровождается снижением концентрации активных метаболитов клопидогрела и прасугрела, и повышением концентрации тикагрелора. При необходимости назначения ингибитора P2Y₁₂ препаратом выбора является прасугрел [77].

В литературном обзоре исследователей Колумбийского университета (Нью-Йорк, США) рассмотрены современные представления о патогенезе, эпидемиологии и клинических исходах тромботических осложнений у пациентов с COVID-19, включая больных

с венозным и артериальным тромбозом, пациентов с ранее существующими тромботическими заболеваниями, а также лиц, нуждающихся в продолжении антитромботической терапии в особых клинических ситуациях, в том числе во время беременности [44]. Согласно имеющимся данным, у пациентов с COVID-19 нередко выявляются нарушения системы гемостаза, напоминающие диссеминированное внутрисосудистое свёртывание крови, однако с отличительным лабораторным профилем [73]. Тяжёлая воспалительная реакция, критическое состояние и наличие сопутствующих факторов риска могут способствовать развитию тромботических осложнений, что ранее отмечалось и при других высоковирулентных зоонозных коронавирусных инфекциях [74, 75]. Кроме того, подчёркивается потенциальная возможность лекарственных взаимодействий между препаратами, применяемыми для лечения COVID-19, и антитромбоцитарными либо антикоагулянтными средствами [44, 78].

Влияние фармакотерапии вторичной профилактики на течение инфаркта миокарда у пациентов с COVID-19 было также проанализировано в исследовании кардиологов Лидского института анализа данных и Университета Лидса (Великобритания) [25]. Авторы оценили влияние пандемии COVID-19 на характер стационарного лечения и 30-дневную смертность от острого инфаркта миокарда в 99 больницах в рамках национального аудита ишемии миокарда. Было установлено, что частота назначения медикаментозной терапии для вторичной профилактики оставалась стабильной и превышала 94% во всех анализируемых подгруппах. При этом 30-дневная смертность у пациентов с инфарктом миокарда без подъёма сегмента ST (NSTEMI) увеличивалась (с 5,4 до 7,5%; ОШ 1,41), тогда как у пациентов с STEMI отмечалось её снижение (с 10,2 до 7,7%; ОШ 0,73). Авторы пришли к выводу, что в период пандемии COVID-19 именно пациенты с NSTEMI характеризовались более неблагоприятным краткосрочным прогнозом.

Важно помнить, что у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно остро стоит проблема лекарственной безопасности, так как у большинства из них имеются несколько факторов риска развития неблагоприятных эффектов лекарственных средств (пожилой и старческий возраст, наличие нескольких патологий, необходимость приёма ≥ 2 препаратов, отягощённый аллергологический анамнез) [78].

Стандарты ведения госпитализированных пациентов с осложнёнными формами COVID-19 предусматривают комплексную противовирусную, антибактериальную, антитромботическую, противовоспалительную, гормональную и симптоматическую

терапию. Влияние такой патогенетической и симптоматической терапии на клинические исходы острого коронарного синдрома и инфаркта миокарда изучено ограничено. В проспективном наблюдательном исследовании, выполненном в региональном центре общественного здравоохранения Милана, была проанализирована роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина у пациентов с ИМпСТ, госпитализированных в период первой волны пандемии [76]. Было показано, что в 2020 году время от появления симптомов до госпитализации было значительно больше по сравнению с допандемическими периодами, а доля пациентов с поздним ИМпСТ существенно возросла. При этом частота применения ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина, а также госпитальные исходы, включая смертность и гемодинамические осложнения, достоверно не отличались от показателей предыдущих лет.

Основные выводы / Conclusion

Обобщённые данные из представленного литературного обзора показаны в виде структурированной таблицы 2.

Соответственно, ведение пациентов с ИМпСТ на фоне COVID-19 представляет собой сложную клиническую задачу, требующую агрессивной реперфузионной стратегии (предпочтительно пЧКВ), интенсивной и индивидуализированной антитромботической терапии, а также оптимизированной организации медицинской помощи в условиях пандемии для улучшения исходов.

Таким образом, у пациентов с COVID-19 часто выявляются коагуляционные нарушения, имитирующие системные коагулопатии, включая ДВС-синдром, однако обладающие специфическими патофизиологическими особенностями. У больных с ИМпСТ и сопутствующей инфекцией COVID-19 отмечаются более высокие уровни маркеров миокардиального повреждения и воспаления, выраженная тромботическая нагрузка, более частое развитие многососудистого тромбоза и тромбоза стентов, а также необходимость применения более интенсивной антикоагулянтной терапии. В то же время принципы вторичной медикаментозной профилактики у пациентов с инфарктом миокарда во время пандемии COVID-19 в целом остаются неизменными, а применение ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина, согласно имеющимся данным, не оказывает значимого влияния на клинические исходы заболевания.

Таблица 2

Сводная таблица: тактика и особенности ведения пациентов с COVID-19 и инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Tabel 2

Summary table: tactics and features of managing patients with COVID-19 and ST-segment elevation myocardial infarction

Аспект / Категория	Ключевые выводы и особенности
1. Эпидемиология и влияние пандемии	<ul style="list-style-type: none"> • Снижение госпитализаций по поводу ИМпСТ на ~20% во время пандемии. • Увеличение времени до оказания помощи: задержки на этапе обращения, увеличение времени «дверь-баллон». • Ухудшение исходов: рост внутрибольничной летальности (28–41%), частоты механических осложнений, кардиогенного шока.
2. Клинические особенности ИМпСТ при COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> • Высокая частота повреждения миокарда: 5–38% пациентов с COVID-19 имеют признаки миокардиального повреждения. • Выраженная тромботическая нагрузка: характерны многососудистые тромбозы, тромбозы стентов, независимые от атеросклероза. • Нарушение микроциркуляции: замедленный коронарный кровоток (\uparrowcTFC), сниженная миокардиальная перфузия (\downarrowMBG). • Высокий риск осложнений: чаще развиваются шок, остановка сердца, острая сердечная недостаточность, потребность в заместительной почечной терапии.
3. Тактика реперфузии	<ul style="list-style-type: none"> • Первичное ЧКВ (пЧКВ) остаётся методом выбора, несмотря на возросшие технические сложности и риск для персонала. • Снижение доступности инвазивных процедур: реже выполнялась коронарография и пЧКВ в день поступления. • Фибринолиз рассматривался как альтернатива при недоступности ЧКВ или задержках, но сопряжён с риском кровотечений, особенно на фоне COVID-19. • Эффективность реперфузии ниже: реже достигается кровоток TIMI-3, чаще требуется аспирационная тромбэктомия.
4. Антитромботическая терапия	<ul style="list-style-type: none"> • Гиперкоагуляция — ключевое звено патогенеза (\uparrowD-димер, \uparrowСРБ). • Необходимость усиленной/индивидуализированной терапии: более высокие дозы гепарина, частое применение ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa. • Взаимодействие с противовирусными препаратами: лопинавир/ритонавир могут снижать активность клопидогрела. • Тромбопрофилактика рекомендована всем госпитализированным пациентам с COVID-19.
5. Прогноз и исходы	<ul style="list-style-type: none"> • Внутрибольничная летальность значительно выше (до 28–41%) по сравнению с пациентами с ИМпСТ без COVID-19. • Независимые предикторы плохого прогноза: наличие COVID-19, пожилой возраст, тахипноэ, низкая сатурация, кардиогенный шок. • Вакцинация ассоциирована со значительным снижением риска смерти.
6. Организационные аспекты	<ul style="list-style-type: none"> • Требуется мультидисциплинарный подход с учётом системного воспаления и тромбогенного риска. • Необходима адаптация протоколов: оптимизация логистики, мер инфекционного контроля, обеспечение доступности инвазивных процедур. • Важность ранней диагностики: рутинное тестирование на COVID-19 у всех пациентов с ИМпСТ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Варданян Аргисhti Гагикович — ассистент кафедры клинической фармакологии им. Ю. Б. Белоусова ИКМ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова», Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: argisht@mail.ru

ORCID ID: 0009-0009-2612-913X

Теплова Наталья Вадимовна — д. м. н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии им. Ю. Б. Белоусова ИКМ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова», Москва, Российская Федерация

e-mail: teplova.nv@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0003-4259-0945

РИНЦ SPIN-код: 9056-1948

Евсиков Евгений Михайлович — д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии им. Ю. Б. Белоусова ИКМ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова», Москва, Российская Федерация

e-mail: dr.Evsikov@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-1448-9077

Ершов Артём Сергеевич — ординатор 2-го года кафедры клинической фармакологии имени Ю. Б. Белоусова ИКМ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова», Москва, Российская Федерация

e-mail: ershik-2001@mail.ru

ORCID ID: 0009-0004-6732-0655

Белоусова Людмила Борисовна — лаборант, кафедра клинической фармакологии имени Ю. Б. Белоусова ИКМ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова», Москва, Российская Федерация

e-mail: lubelousova@mail.ru

ORCID ID: 0009-0007-9130-3267

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors state that there is no conflict of interest.

Authors' participation

All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

ABOUT THE AUTHORS

Argishti G. Vardanyan — assistant, Department of Clinical Pharmacology named after Yu. B. Belousov, Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: argisht@mail.ru

ORCID ID: 0009-0009-2612-913X

Natalia V. Teplova — Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology named after Yu. B. Belousov, Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

e-mail: teplova.nv@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0003-4259-0945

RSCI SPIN-code: 9056-1948

Evgeny M. Evsikov — Dr. Sci. (Med.), professor, Department of Clinical Pharmacology named after Yu. B. Belousov, Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

e-mail: dr.Evsikov@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-1448-9077

Artyom S. Ershov — 2nd year resident, Department of Clinical Pharmacology named after Yu. B. Belousov, Institute of Clinical Pharmacology, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

e-mail: ershik-2001@mail.ru

ORCID ID: 0009-0004-6732-0655

Ludmila B. Belousova — laboratory assistant, Department of Clinical Pharmacology named after Yu. B. Belousov, Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

e-mail: lubelousova@mail.ru

ORCID ID: 0009-0007-9130-3267

Список литературы / References

- Blecker S, Jones SA, Petrilli CM, et al. Hospitalizations for Chronic Disease and Acute Conditions in the Time of COVID-19. *Jama Intern Med.* 2021;181(2):269. doi:10.1001/jamainternmed.2020.3978
- Bavishi C, Bonow RO, Trivedi V, et al. Special Article - Acute myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: A review. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020;63(5):682–9. doi:10.1016/j.pcad.2020.05.013
- Sammour YM, Spertus JA, Kennedy K, et al. Site-level variability in the processes of care and outcomes over time among patients with COVID-19 and myocardial injury: Insights from the American Heart Association's COVID-19 Cardiovascular Disease Registry. *Am Heart J Plus Cardiol Res Pr.* 2023;27:100265. doi:10.1016/j.ahjo.2023.100265
- Wei JF, Huang FY, Xiong TY, et al. Acute myocardial injury is common in patients with COVID-19 and impairs their prognosis. *Heart.* 2020 Aug;106(15):1154–1159. doi: 10.1136/heartjnl-2020-317007.
- Sandoval Y, Januzzi JL Jr, Jaffe AS. Cardiac Troponin for Assessment of Myocardial Injury in COVID-19: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Sep 8;76(10):1244–1258. doi: 10.1016/j.jacc.2020.06.068.
- Welt FG, Shah PB, Aronow HD, et al. Catheterization Laboratory Considerations During the Coronavirus (COVID-19) Pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(18):2372–5. doi:10.1016/j.jacc.2020.03.021
- Mahmud E, Dauerman HL, Welt FG, et al. Management of Acute Myocardial Infarction During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(11):1375–84. doi:10.1016/j.jacc.2020.04.039
- Pesce M, Agostoni P, Bøtker H, et al. COVID-19-related cardiac complications from clinical evidences to basic mechanisms: opinion paper of the ESC Working Group on Cellular Biology of the Heart. *Cardiovasc Res.* 2021;117(10):2148–60. doi:10.1093/cvr/cvab201
- Kermani-Alghoraishi M. A Review of Coronary Artery Thrombolysis: A New Challenging Finding in COVID-19 Patients and ST-elevation Myocardial Infarction. *Curr Probl Cardiol.* 2021;46(3):100744. doi:10.1016/j.cpcardiol.2020.100744
- Dehghani P, Schmidt CW, Garcia S, et al. North American COVID-19 Myocardial Infarction (NACMI) Risk Score for Prediction of In-Hospital Mortality. *J Soc Cardiovasc Angiogr Interv.* 2022;1(5):100404. doi: 10.1016/j.jscjai.2022.100404
- Shavadia JS, Stanberry L, Singh J, et al. Comparative Analysis of Patients With STEMI and COVID-19 Between Canada and the United States. *J Soc Cardiovasc Angiogr Interv.* 2023;2(5):100970. doi:10.1016/j.jscjai.2023.100970
- Эфендиева А.С., Бердибеков Б.Ш., Булаева Н.И., и др. Сравнение непосредственных результатов у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в зависимости от времени выполнения реваскуляризации миокарда. *Креативная кардиология.* 2025; 19(3): 305–315. DOI: 10.24022/1997-3187-2025-19-3-305-315 [Efendieva A.S., Berdibekov B.Sh., Bulaeva N.I., et al. Comparison of immediate outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction depending on myocardial revascularization timing. *Creative Cardiology.* 2025; 19(3): 305–315 (in Russ.). (In Russ.)].
- Garcia S, Dehghani P, Grines C, et al; Society for Cardiac Angiography and Interventions, the Canadian Association of Interventional Cardiology, and the American College of Cardiology Interventional Council. Initial Findings From the North American COVID-19 Myocardial Infarction Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2021 Apr 27;77(16):1994–2003. doi: 10.1016/j.jacc.2021.02.055.
- Koskinas KC, Twerenbold R, Carballo D, et al. Effects of SARS-CoV-2 infection on outcomes in patients hospitalized for acute cardiac conditions. A prospective, multicenter cohort study (Swiss Cardiovascular SARS-CoV-2 Consortium). *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1203427. doi:10.3389/fcvm.2023.1203427
- De Luca L, Rosato S, D'Errigo P, et al. Impact of COVID-19 Diagnosis on Mortality in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction Hospitalized during the National Outbreak in Italy. *J Clin Med.* 2022 Dec 10;11(24):7350. doi: 10.3390/jcm11247350.
- Bonnet G, Panagides V, Becker M, et al. ST-segment elevation myocardial infarction: Management and association with prognosis during the COVID-19 pandemic in France. *Arch Cardiovasc Dis.* 2021;114(5):340–51. doi:10.1016/j.acvd.2021.01.005
- Goel A, Malik AH, Bandyopadhyay D, et al. Impact of COVID-19 on Outcomes of Patients Hospitalized With STEMI: A Nationwide Propensity-matched Analysis. *Curr Probl Cardiol.* 2023;48(4):101547. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101547
- Watanabe Y, Miyachi H, Mozawa K, et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on ST-elevation Myocardial Infarction from a Single-center Experience in Tokyo. *Intern Med.* 2021;60(23):3693–3700. doi:10.2169/internalmedicine.8220-21
- Lavie G, Battat E, Saliba W, Flugelman MY. Change in Hospitalizations and 30-Day Mortality of Patients With Acute Myocardial Infarction During the First COVID-19 Lockdown – A Pure Social Isolation Effect? *Cardiovasc Revascularization Med.* 2022;38:38–42. doi:10.1016/j.carrev.2021.08.025
- Gluckman TJ, Wilson MA, Chiu ST, et al. Case Rates, Treatment Approaches, and Outcomes in Acute Myocardial Infarction During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *JAMA Cardiol.* 2020 Dec 1;5(12):1419–1424. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3629.
- Ong P, Allgäuer S. Factors influencing medical care of STEMI patients during the COVID-19 pandemic worldwide. *Int J Cardiol.* 2022;352:195–6. doi:10.1016/j.ijcard.2022.01.044
- Dreger H, Bruch L, Maier B, Schühlen H. Acute Myocardial Infarction Admissions in Berlin During the COVID-19 Pandemic. *Dtsch Arztebl Int.* 2020 Aug 31;117(35-36):597–598. doi: 10.3238/arztebl.2020.0597.
- Pessoa-Amorim G, Camm CF, Gajendragadkar P, et al. Admission of patients with STEMI since the outbreak of the COVID-19 pandemic: a survey by the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2020 Jul 1;6(3):210–216. doi: 10.1093/ehjqcc/qcaa046.
- Sofi F, Dinu M, Reboldi G, et al. Worldwide differences of hospitalization for ST-segment elevation myocardial infarction during COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2022;347:89–96. doi:10.1016/j.ijcard.2021.10.156
- Wu J, Mamas M, Rashid M, et al. Patient response, treatments, and mortality for acute myocardial infarction during the COVID-19 pandemic. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2021 May 3;7(3):238–246. doi: 10.1093/ehjqcc/qcaa062.
- Rodríguez-Leor O, Cid-Álvarez B, Pérez de prado A, et al. Impact of COVID-19 on ST-segment elevation myocardial infarction care. The Spanish experience. *Rev Esp de Cardiol (english Ed.)* 2020;73(12):994–1002. doi:10.1016/j.rec.2020.08.002
- Glance LG, Joynt Maddox KE, Shang J, et al. The COVID-19 Pandemic and Associated Inequities in Acute Myocardial Infarction Treatment and Outcomes. *JAMA Netw Open.* 2023 Aug 1;6(8):e2330327. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.30327.
- Kalender E. Microvascular Dysfunction in COVID-19 Patients with Acute Coronary Syndrome. *Sisli Etfal Hast Tip Bul / Med Bull Sisli Hosp.* 2023;:367–73. doi:10.14744/SEMB.2023.92074
- van 't Hof AW, Liem A, Suryapranata H, et al. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. Zwolle Myocardial Infarction Study Group. *Circulation.* 1998 Jun 16;97(23):2302–6. doi: 10.1161/01.cir.97.23.2302.
- Rangé G, Hakim R, Beygui F, et al. Incidence, delays, and outcomes of STEMI during COVID-19 outbreak: Analysis from the France PCI registry. *Jacep Open.* 2020;1(6):1168–76. doi:10.1002/emp2.12325
- Szerlip M, Anwaruddin S, Aronow HD, et al. Considerations for cardiac catheterization laboratory procedures during the COVID-19 pandemic perspectives from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions Emerging Leader Mentorship (SCAI ELM) Members and Graduates. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2020;96(3):586–97. doi:10.1002/ccd.28887
- Chieffo A, Stefanini GG, Price S, et al. EAPCI Position Statement on Invasive Management of Acute Coronary Syndromes during the COVID-19 pandemic. *EuroIntervention.* 2020;16(3):233–46. doi:10.4244/EIJY20M05_01
- Tokarek T, Dziewierz A, Zeliaś A, et al. Impact of COVID-19 Pandemic on Patients with ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Complicated by Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Dec 26;20(1):337. doi: 10.3390/ijerph20010337.
- Ma J, Zhou S, Li N, et al. Quality of healthcare and admission rates for acute cardiac events during COVID-19 pandemic: a retrospective cohort study on ST-segment-elevation myocardial infarction in China. *BMJ Open.* 2022;12(11):e059720. doi:10.1136/bmjopen-2021-059720
- Zajac P, Kaziród-Wolski K, Sielski J, et al. COVID-19 as an independent predictor of aspiration thrombectomy in STEMI. National data from the ORPKI register in the years 2020–2022. *Adv Interv Cardiol.* 2023;19(2):119–26. doi:10.5114/aic.2023.127893

36. Hamadeh A, Aldujeli A, Briedis K, et al. Characteristics and Outcomes in Patients Presenting With COVID-19 and ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol.* 2020;131:1–6. doi:10.1016/j.amjcard.2020.06.063
37. Choudry FA, Hamshire SM, Rathod KS, et al. High Thrombus Burden in Patients With COVID-19 Presenting With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(10):1168–76. doi:10.1016/j.jacc.2020.07.022
38. Dauerman HL. The Unbearable Thrombus of COVID-19: Primary PCI, Thrombus, and COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Sep 8;76(10):1177–1180. doi: 10.1016/j.jacc.2020.07.027.
39. Nevrycheva E. Organization of care for patients with pneumonia caused by new coronavirus infection (COVID-19). *Public health Far East Peer-reviewed sci pr j.* 2020;86(4):95–105. doi:10.33454/1728-1261-2020-4-95-105
40. Stefanini GG, Montorfano M, Trabattoni D, et al. ST-Elevation Myocardial Infarction in Patients With COVID-19. *Circulation.* 2020;141(25):2113–6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047525
41. Bangalore S, Sharma A, Slotwiner A, et al. ST-Segment Elevation in Patients with Covid-19 - A Case Series. *N Engl J Med.* 2020 Jun 18;382(25):2478–2480. doi: 10.1056/NEJMc2009020.
42. Sianos G, Papafakis MI, Daemen J, et al. Angiographic Stent Thrombosis After Routine Use of Drug-Eluting Stents in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(7):573–83. doi:10.1016/j.jacc.2007.04.059
43. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet.* 2020;395(10229):1054–62. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
44. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(23):2950–73. doi:10.1016/j.jacc.2020.04.031
45. Libby P, Simon DI. Inflammation and Thrombosis. *Circulation.* 2001;103(13):1718–20. doi:10.1161/01.cir.103.13.1718
46. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, et al. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. *N Engl J Med.* 2018 Jan 25;378(4):345–353. doi: 10.1056/NEJMoa1702090.
47. Libby P, Loscalzo J, Ridker PM, et al. Inflammation, Immunity, and Infection in Atherothrombosis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Oct 23;72(17):2071–2081. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.1043.
48. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1738–42. doi:10.1111/jth.14850
49. Merkler AE, Parikh NS, Mir S, et al. Risk of Ischemic Stroke in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs Patients With Influenza. *JAMA Neurol.* 2020 Jul 2;77(11):1–7. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2730.
50. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(1):122–4. doi:10.1016/j.jacc.2020.05.001
51. Martin AC, Godier A, Karam N. Pitfalls of Unfractionated Heparin Use During ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in Patients With COVID-19 Infection. *J Am Coll Cardiol.* 2021 Jan 5;77(1):104. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.090.
52. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(3):E1–E211. doi:10.1016/j.jacc.2004.07.014
53. Yerasi C, Case BC, Forrestal BJ, et al. Treatment of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction During COVID-19 Pandemic. *Cardiovasc Revascularization Med.* 2020;21(8):1024–9. doi:10.1016/j.carrev.2020.05.027
54. Zeng J, Huang J, Pan L. How to balance acute myocardial infarction and COVID-19: the protocols from Sichuan Provincial People's Hospital. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1111–3. doi:10.1007/s00134-020-05993-9
55. Yerasi C, Koifman E, Weissman G, et al. Impact of triggering event in outcomes of stress-induced (Takotsubo) cardiomyopathy. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2017;6(3):280–6. doi:10.1177/2048872616633881
56. Wang K, Asinger RW, Marriott HJ. ST-Segment Elevation in Conditions Other Than Acute Myocardial Infarction. *New England J Med.* 2003;349(22):2128–35. doi:10.1056/NEJMra022580
57. Hira RS, Bhatt DL, Fonarow GC, et al. Temporal Trends in Care and Outcomes of Patients Receiving Fibrinolytic Therapy Compared to Primary Percutaneous Coronary Intervention: Insights From the Get With The Guidelines Coronary Artery Disease (GWTG-CAD) Registry. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(10):e004113. doi:10.1161/JAHA.116.004113
58. Narayanan S, Thulaseedharan NK, Subramaniam G, et al. Pulmonary alveolar hemorrhage following thrombolytic therapy. *Int Med Case Reports J.* 2017;Volume 10:123–5. doi:10.2147/IMCRJ.S129087
59. Ghasemzadeh N, Kim N, Amlani S, et al. A Review of ST-Elevation Myocardial Infarction in Patients with COVID-19. *Cardiol Clin.* 2022 Aug;40(3):321–328. doi: 10.1016/j.ccl.2022.03.007.
60. Roe MT, Messenger JC, Weintraub WS, et al. Trends, and Outcomes of Acute Myocardial Infarction and Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(4):254–63. doi:10.1016/j.jacc.2010.05.008
61. Daniels MJ, Cohen MG, Bavry AA, Kumbhani DJ. Reperfusion of ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction in the COVID-19 Era. *Circulation.* 2020;141(24):1948–50. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047122
62. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, et al. Fibrinolysis or Primary PCI in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *New England J Med.* 2013;368(15):1379–87. doi:10.1056/NEJMoa1301092
63. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol.* 2020;7(6):e438–40. doi:10.1016/S2352-3026(20)30145-9
64. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1023–6. doi:10.1111/jth.14810
65. Levi M, Scully M. How I treat disseminated intravascular coagulation. *Blood.* 2018;131(8):845–54. doi:10.1182/blood-2017-10-804096
66. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):844–7. doi:10.1111/jth.14768
67. Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1094–9. doi:10.1111/jth.14817
68. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England J Med.* 2020;382(18):1708–20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
69. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet.* 2020;395(10223):497–506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
70. Klok F, Kruip M, Van der Meer N, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145–7. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.013
71. Goligher EC, Lawler PR, Jensen TP, et al; REMAP-CAP, ATTACC, and ACTIV-4a Investigators. Heterogeneous Treatment Effects of Therapeutic-Dose Heparin in Patients Hospitalized for COVID-19. *JAMA.* 2023 Apr 4;329(13):1066–1077. doi: 10.1001/jama.2023.3651.
72. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol.* 2020 Jun;95(6):E131–E134. doi: 10.1002/ajh.25774. Epub 2020 Mar 19. Erratum in: *Am J Hematol.* 2020 Nov;95(11):1442. doi: 10.1002/ajh.25921.
73. Lew TW. Acute Respiratory Distress Syndrome in Critically Ill Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome. *JAMA.* 2003;290(3):374. doi:10.1001/jama.290.3.374
74. Madjid M, Aboshady I, Awan I, et al. Influenza and cardiovascular disease: is there a causal relationship? *Tex Heart Inst J.* 2004;31(1):4–13.
75. Gramegna M, Baldetti L, Beneduce A, et al. ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction During COVID-19 Pandemic. *Circ Cardiovasc Interv.* 2020;13(8):e009413. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.120.009413
76. Теплова Н.В., Гришин Д.В. Коррекция эндотелиальной дисфункции при COVID-19. *Медицинский алфавит.* 2020;(22):56–59. doi: 10.33667/2078-5631-2020-22-56-59 [Teplova N.V., Grishin D.V. Correction of endothelial dysfunction in COVID 19. *Medical alphabet.* 2020;(22):56–59. (In Russ.)].
77. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2018;39(2):119–77. doi:10.1093/eurheartj/ehx393
78. Путилина М. В., Теплова Н. В. Лекарственная безопасность как приоритетное направление отечественной медицины. *Лечебное дело.* 2019;4:7–14. DOI: 10.24411/2071-5315-2019-12152. [Putilina M. V., Teplova N. V. Drug safety as a priority area of domestic medicine. *General Medicine.* 2019;4:7–14. (In Russ.)].



К вопросу о принятии решений в паллиативной медицине на основе изучения непосредственных причин смерти, механизмов развития фатальных патологических процессов у онкологических больных

Введенская Е. С.¹, Мольков А. М.^{2,3}

¹ ГАУЗ НО «НИИКО» Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»,
Нижегород, Российская Федерация

² ГБУЗ НО «Городская больница № 28 Московского района г. Нижнего Новгорода»,
Нижегород, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», Нижегород, Российская Федерация

Аннотация

Злокачественные новообразования являются одной из основных причин смерти населения во всех странах. Как правило, у онкологических пациентов (ОП) сокращается ожидаемая продолжительность жизни, и летальный исход происходит на фоне диссеминации процесса. Однако более точные причины смерти и ухудшения состояния ОП перед смертью остаются плохо изученными. Недостаток знаний и информации, отсутствие понимания происходящих патологических процессов в организме больного человека затрудняет выбор правильной стратегии для улучшения качества и продления жизни ОП на поздней стадии болезни. Понимание механизмов, лежащих в основе развития фатальных патологических процессов, приводящих к смерти пациентов этой группы, которые направляются в отделения паллиативной специализированной медицинской помощи при ухудшении состояния, даёт нам информацию для проведения/или отказа от проведения/ мероприятий, которые могут продлить жизнь больного, купировать патологические симптомы, или наоборот, не продлевать бессмысленное страдание. В статье кратко рассматриваются непосредственные причины смерти ОП, сложные взаимосвязи между различными патогенетическими механизмами, приводящими к ухудшению состояния и летальному исходу, что поможет врачам лучше ориентироваться в происходящих событиях и выбрать правильную тактику при оказании помощи, также понять, что и у постели сложного ОП медицина как наука и искусство не заканчивается.

Ключевые слова: причины смерти онкологических больных; патогенез ухудшения состояния при диссеминированном раке; паллиативная помощь; симптоматическая терапия; патогенетические механизмы умирания; патогенез тягостных симптомов; механизмы развития кахексии

Для цитирования: Введенская Е. С., Мольков А. М. К вопросу о принятии решений в паллиативной медицине на основе изучения непосредственных причин смерти, механизмов развития фатальных патологических процессов у онкологических больных. *Качественная клиническая практика*. 2026;(1):65–77. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0015>. EDN: FMUEOJ.

Поступила: 20.12.2025. **В доработанном виде:** 20.01.2026. **Принята к печати:** 22.01.2026. **Опубликована:** 30.03.2026.

To the issue of decision-making in palliative medicine based on the study of immediate causes of death, mechanisms of fatal pathological processes in cancer patients

Elena S. Vvedenskaya¹, Aleksandr M. Molkov^{2,3}

¹ Research Institute of Clinical Oncology «Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary»,
Nizhny Novgorod, Russian Federation

² Nizhny Novgorod City Hospital No. 28, Nizhny Novgorod, Russian Federation

³ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Abstract

Cancer is one of the leading causes of death worldwide. In many cases, cancer patients have reduced life expectancy, and death occurs due to cancer dissemination. However, the precise causes of death and deterioration of cancer patient's condition before death have been poorly studied yet. A lack of knowledge and information, along with a lack of understanding of the pathological processes in a sick person, complicates the selection of appropriate strategies for improving life quality and life extension in advanced cancer patients. Understanding the mechanisms leading to fatal pathological processes and death in this group of patients who are referred to specialized palliative care units when their condition is deteriorating provides us with the information for performing/or refuse from/ interventions that can prolong the patient's life, reduce distress, or, conversely, prevent needless suffering. This article briefly examines the precise causes of death in cancer patients, the complex relationships between various pathogenesis mechanisms leading to condition deterioration and death that will help physicians better navigate the events taking place and choose the right tactics while providing care and realize that yet at the bedside of a patient with advanced disease medicine as science and art never ends.

Keywords: causes of death in cancer patients; pathogenesis of deterioration in advanced cancer; palliative care; pathogenesis mechanisms of dying; pathogenesis of distressing symptoms; mechanisms of cachexia

For citation: Vvedenskaya ES, Molkov AM. To the issue of decision-making in palliative medicine based on the study of immediate causes of death, mechanisms of fatal pathological processes in cancer patients. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2026;(1):65–77. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0015>. EDN: FMUEOJ.

Received: 20.12.2025. **Revision received:** 20.01.2026. **Accepted:** 22.01.2026. **Published:** 30.03.2026.

*И симптоматическая/паллиативная терапия
не может эффективно проводиться без учёта
патогенеза развития любого тягостного симптома*

Введение / Introduction

Злокачественные новообразования (ЗНО) являются одной из основных причин смерти населения во всех странах. Несмотря на прогресс в области лечения рака, при ЗНО во многих случаях сокращается ожидаемая продолжительность жизни, в конце жизни у пациентов имеется множество отдалённых метастазов. Причиной смерти часто называют диссеминацию процесса, «метастазы». Однако более точные причины ухудшения состояния и причины смерти пациентов остаются плохо изученными [1].

Кому и зачем необходимо это знать? Прежде всего, врачам, работающим в отделениях паллиативной медицинской помощи, а также в отделениях реанимации и интенсивной терапии, для своевременной оценки состояния пациента, принятия решений и назначения адекватной терапии. Да, по определению паллиативная медицина имеет своей целью облегчение симптомов и улучшение качества жизни больно-

го. Но не только в последние дни или недели жизни! Часто есть необходимость в паллиативной медицине на протяжении всей траектории прогрессирующего хронического заболевания [2]. Но профессионально сделать это невозможно, если мы не знаем, что происходит с организмом больного в настоящий момент, на какие механизмы необходимо воздействовать, чтобы выполнить поставленную задачу. И очень важно определить, какова наша задача в конкретный момент — активная, или даже интенсивная терапия при наличии острого состояния/резкого ухудшения, когда больного можно вывести из ургентного состояния; или облегчение страдания, когда исчерпаны все резервные возможности организма. Паллиативная медицина — это не формальный подход к ситуации с использованием опиоидов и кислорода в конце жизни с уже сформированным мнением врачей, что «больной всё равно умрет, и скоро». Это самостоятельный и сложный раздел медицины, на стыке с интенсивной терапией, когда врач должен принять решение, что

делать. Принимать меры по поводу остро возникшего состояния, угрожающего жизни, и отправить в реанимацию или к хирургу (инфаркт, инсульт, тромбоэмболия лёгочной артерии, катастрофа в брюшной полости и др.); выявить наличие осложнений недавно проведённой противоопухолевой терапии, например, фебрильную нейтропению, и отправить к химиотерапевтам; или понять и принять, что ухудшение состояния связано с прогрессированием ЗНО, и пациент нуждается лишь в симптоматической терапии. Но и в последнем случае хотелось бы представлять, какой сценарий имеет прогрессирование болезни, что делать и чего можно ожидать. И симптоматическая терапия не может эффективно проводиться без учёта патогенеза развития любого тягостного симптома.

Принятие решений и выбор тактики требуют знаний и ответственности, потому что существуют ситуации, когда при правильной терапии даже пациентам с четвёртой стадией ЗНО можно не только улучшить качество жизни, но её продлить. И необходимо признать, что порой даже месяц или неделя жизни имеет для человека и его близких большое значение. Врач не имеет морального права подходить к лечению пациента с запущенным ЗНО из соображений «он всё равно умрет», как это часто бывает, а должен поступать по-другому — «я должен сделать всё, как должно, по всем канонам мастерства, чтобы оказать своевременную адекватную помощь».

Недостаток знаний и информации, отсутствие понимания происходящих патологических процессов в организме больного человека/механистических представлений/ затрудняет выбор правильной стратегии для улучшения качества и потенциального продления жизни онкологических пациентов (ОП) на поздней стадии болезни. Кроме того, на практике крайне желательно как можно быстрее реализовать выбранную стратегию [1].

Факторы, определяющие процесс угасания жизнедеятельности организма при ЗНО, многочисленны, и часто начинают действовать уже с самого начала развития болезни. Понимание механизмов, приводящих к ухудшению состояния, и в итоге часто к летальному исходу, даёт нам информацию для проведения/или отказа от проведения/ мероприятий, которые могут продлить жизнь больного, уменьшить страдание, или наоборот, не продлевать бессмысленную агонию.

К сожалению, систематический анализ основных причин смерти ОП найти очень трудно, отчасти потому, что свидетельства о смерти часто не содержат достаточной информации о непосредственной причине смерти [1, 3–6].

При диссеминированном процессе в разной степени происходит нарушение функций всех систем организма. Это, вероятно, связано с чрезмерной активацией местных и системных воспалительных, защитных и иммуносупрессивных механизмов.

Наступление летального исхода при диссеминированном ЗНО, безусловно, коррелирует с тяжестью состояния больного, обусловленной самим злокачественным процессом. Однако наша практика свидетельствует о том, что ситуация более сложная и многогранная. Врачу необходимо понимать, как ЗНО влияет (или нет) на жизненно важные функции и в конечном итоге приводит к фатальным изменениям. Разные сценарии прогрессирования болезни и ухудшения состояния больного определяет, прежде всего, локализация первичной опухоли и метастатических очагов, которые могут оставаться и не выявленными. Например, метастазы в головной мозг могут привести к нарушению функций различных отделов центральной нервной системы, метастазы в брюшину могут вызвать кишечную непроходимость. Необходимо отметить, что размеры и число метастазов могут и не нарушать до поры до времени функции органа, в котором они расположены [7]. Большое значение, определённо, имеют индивидуальные характеристики пациента, такие как общее состояние, наличие и тяжесть сопутствующих заболеваний, генетический, психологический и даже социально-экономический статус [8]. Все эти факторы определяют течение болезни и реакцию организма на ситуацию/онкологический процесс/ и оказывают большое влияние на состояние, ограничивая доступные варианты лечения и/или способность пациентов его пройти [9, 10].

Бывают случаи, когда ухудшение состояния, приводящее к смерти, зависит не от наличия метастазов, а от местного распространения опухоли и осложняющих этот процесс событий (кровотечение при раке желудка или кишечника, обтурация опухолью просвета бронха или трахеи и др.). Перед врачом встаёт задача разобраться в клубке причин и следствий, которые запускают и формируют развитие фатального патологического процесса.

Причиной смерти ОП может быть острое состояние, и существует возможность повлиять на основные механизмы, которые его вызывают, или даже предотвратить их развитие. У ОП в терминальной стадии заболевания после достаточно длительного периода ухудшения причины смерти *иные*/сам процесс умирания формируется по-другому/, что даёт нам возможность целенаправленного вмешательства [1]. Поэтому ранняя интеграция паллиативной помощи в систему лечения улучшает выживаемость [11]. В конечном

итоге, более глубокое понимание процессов, происходящих в организме пациентов с прогрессирующим ЗНО, даст возможность разработки новых стратегий для облегчения страданий в конце жизни. Кроме того, пациенты и их близкие люди должны иметь возможность обсудить прогноз и высказать свои пожелания и предпочтения относительно тактики лечения на финальном этапе, основной задачей которой является улучшение качества жизни [12].

Острые состояния как причина смерти / Acute conditions as a cause of death

Несмотря на то, что ЗНО можно считать хроническим заболеванием, и многие пациенты живут с этим заболеванием годами, но непосредственной причиной смерти часто (до 50% случаев) бывает острое состояние [13, 14].

Сердечно-сосудистые состояния и нарушения коагуляции / Cardiovascular conditions and coagulation disorders

Как известно, ОП подвержены повышенному риску тромбоэмболий, в результате чего развивается дыхательная недостаточность, инсульты, сердечная недостаточность или инфаркт миокарда [15]. В некоторых случаях диссеминированное внутрисосудистое свёртывание может привести к обструкции тромбом сосудов мелкого и среднего калибра, что приводит к нарушению функции того или иного органа [16]. О возможности этих осложнений мы часто забываем. Опасными для жизни бывают и геморрагические осложнения, вызванные истощением тромбоцитарного ростка, снижением уровня белков свертывающей системы и другими факторами [16]. Непосредственной причиной смерти также может быть застойная сердечная недостаточность, причины развития которой различны. Это и истощение миокарда (связанное с кахексией и интоксикацией), и электролитные нарушения, и тромбоэмболические события [17]. Следует отметить, что до сих пор остаётся неясным основной механизм, приводящий к прогрессирующему ухудшению состояния и смерти ОП при метастазах в кости. Однако предполагается, что ведущими в патогенезе являются сердечно-сосудистые нарушения [18]. В практике врача по паллиативной помощи немало случаев, когда при множественных метастазах в кости при раке предстательной железы и отсутствии других метастазов, больные прогрес-

сивно слабеют, теряют интерес к жизни, постепенно происходит снижение и угасание сознания. К нарушению кровоснабжения того или иного органа или к катастрофическому кровотечению может привести инвазия опухоли в сосуды [19–22].

Нарушения функции органов за счёт роста опухоли: смещение, сдавление, обструкция / Impaired organ function due to tumour growth: displacement, compression, obstruction

Наличие и рост самой опухоли могут нарушать функции жизненно важных органов. Это может быть, например, в случае метастазов в головной мозг или первичных ЗНО головного мозга, с обширной инвазией, вклиниванием мозга или отёком, приводящим к повышению внутричерепного давления [22–24]. Кроме того, опасным для жизни пациентов может быть судорожный синдром [25, 26]. Однако такая картина наблюдается не всегда. Так, при наличии лептоменингеальных метастазов внутричерепное давление повышается редко, нет изменений структуры мозга; но нарушается движение ликвора, что приводит к гидроцефалии, прогрессированию неврологической симптоматики и в конечном итоге к летальному исходу [26].

Крупные метастазы в лёгких могут вызывать дыхательную недостаточность, в то время как пациенты с многочисленными мелкими очагами, даже неисчислимыми, могут жить без нарушения функции дыхания достаточно долго, пока не будет достигнута критическая точка, за которой следует быстрое ухудшение [27]. Как и в случае с метастазами в головной мозг, нарушение функции органа часто определяет не только объём опухоли. Так, например, даже относительно небольшой объём опухоли (<100 мл измененной ткани в лёгких по сравнению с общим объёмом в 4–5 л) может быть фатальным [28]. К летальному исходу может привести отёк лёгких, связанный с другой патологией, такой как пневмония или сердечная недостаточность. Причиной прогрессирующего ухудшения состояния ОП может быть и гидроторакс, который вызван не только вовлечением в процесс плевры, но и самим ЗНО лёгкого [29].

При раке яичников, колоректальном раке и при ЗНО других органов желудочно-кишечного тракта в связи с вовлечением в процесс брюшины причиной летального исхода может быть кишечная непроходимость¹ [30]. Летальный исход может наступить в результате развития печёночной и/или почечной

¹ В ряде случаев развитие кишечной непроходимости можно предотвратить при тщательном наблюдении за пациентом и превентивном наложении колостомы.

недостаточности. К нарушению функции этих органов обычно приводят обструкция желчных протоков или мочеточников метастазами, интоксикация, вызванная терапией, приводящая к нарушению нормальной функции органов, и снижение перфузии тканей из-за гипотонии и обезвоживания [31–34]. Кроме того, не следует забывать, что в результате обструкции желчных протоков или мочеточников может развиваться сепсис, который возникает непредсказуемо и обычно быстро прогрессирует, приводя к полиорганной недостаточности и в конечном итоге к летальному исходу.

Так, по данным *Seible DM et al.*, среди умерших пациентов с раком поджелудочной железы в 56% случаев причиной смерти стало местное прогрессирование заболевания (29% желудочно-кишечное кровотечение, 2% перфорация кишечника, 8% тонкокишечная непроходимость, 6% ишемия кишечника и 13% внепечёночная обструкция желчных протоков). Стадия на момент постановки диагноза, размер опухоли, её локализация (головка или тело/хвост) и предшествующее оперативное лечение не коррелировали с причиной смерти [35].

Инфекции / Infections

Бактериальные инфекции у ОП развиваются чаще, чем мы думаем, из-за нарушения функции иммунной системы, вызванного как самим ЗНО, так и некоторыми методами его лечения, например, химиотерапией, которая может привести к развитию миелосупрессии и лейкопении. У ОП имеется повышенный риск оппортунистических вирусных, грибковых и протозойных инфекций. Если они протекают достаточно легко у здоровых людей, то у ОП могут вызывать серьёзные осложнения. В качестве причин смерти ОП часто указываются пневмония и другие инфекционные процессы в лёгких, приводящие к дыхательной недостаточности, которые не диагностируются при жизни [36, 37].

Паранеопластические синдромы / Paraneoplastic syndromes

Паранеопластические синдромы представляют собой группу редких нарушений, которые имеют системный характер и могут вызывать необратимые патологические изменения, приводящие к леталь-

ным исходам. Чаще всего они развиваются у пациентов с нейроэндокринными опухолями, мелкоклеточным раком лёгких, раком почки, молочной железы, яичников, лимфомой и другими ЗНО системы крови. В основе развития паранеопластических синдромов лежат различные механизмы, в том числе продукция цитокинов, гормонов и антител. Например, к гиперкальциемии может привести избыточная выработка паратиреоид-родственного пептида (PTHrP). Неадекватная продукция антидиуретического гормона, которая наблюдается при мелкоклеточном раке лёгкого, приводит к гипонатриемии, а некоторые нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы секретируют большое количество инсулина (инсулиномы) [38–41]. Опухоли также могут вызывать аномальную продукцию аутоантител, что приводит к появлению миастенического синдрома Ламберта-Итона, анти-NMDA-рецепторному энцефалиту² и миастении гравис [42, 43]. Часто паранеопластические синдромы не поддаются лечению и приводят к летальному исходу [44].

Осложнения, вызванные противоопухолевой терапией / Complications caused by antitumor therapy

Практически все методы противоопухолевого лечения оказывают негативное действие на ткани и органы, нарушая их функции. В некоторых случаях терапия может привести к опасным для жизни последствиям и смерти. Мало кто задумывается о том, что аутоиммунные реакции, возникающие в результате терапии, могут иметь фатальные последствия, включая миокардит и энцефалит [45–47]. Смерть может наступить в результате сепсиса на фоне фебрильной нейтропении, связанного с химиотерапией [48]. Тромбоцитопения, индуцированная терапией, может привести к фатальному кровотечению [49]. Приводить к летальному исходу могут развившиеся аритмии, кардиомиопатия и коронароспазм, которые являются осложнениями некоторых противоопухолевых методов лечения, таких, например, как применение 5-фторурацила и капецитабина [50–52].

Британские исследователи (*O'Brien M et al.*, 2006 г.) проводили наблюдение за пациентами, которые умерли в течение 30 дней после начала химиотерапии (8,1% от числа наблюдений). Из них в 75,6% случаев летальные исходы были вызваны

² Анти-NMDA-рецепторный энцефалит — аутоиммунное заболевание, обусловленное увеличением уровня аутоантител IgG к субъединице NR1 рецептора N-метил-D-аспартата, преимущественно наблюдающееся у молодых людей (чаще у женщин) до 45 лет и нередко связанное с опухолями (в частности, в 20% — с тератомой яичников).

прогрессированием заболевания, в 7,5% — осложнениями химиотерапии, из которых в 4,3% развился сепсис на фоне нейтропении. В 15,5% летальных случаев, произошедших в течение 30 дней после начала лечения, причина смерти не была установлена [53].

Kuciejewska A et al. проводили оценку эффективности химиотерапии у пациенток с раком молочной железы. Уровень смертности в течение 30 дней после начала лечения в этой группе пациентов, получавших химиотерапию третьей линии, составил 12,6% [54].

Основные причины смерти / Main causes of death

Для определения непосредственной причины смерти необходимо знать базовые факторы, которые в конкретной ситуации приводят к терминальному состоянию, и, в конечном итоге, о том, как при диссеминированном ЗНО запускается и прогрессирует действие этих факторов. В недавно опубликованной статье *Voire A et al.* предлагают рассмотреть, как прогрессивно нарушается работа трёх основных систем организма у пациентов со ЗНО, и как это приводит к летальному исходу [1].

Иммунная и кроветворная системы. У ОП иммунная система постепенно становится всё менее способной эффективно реагировать на инфекционные агенты. Это явление часто называют «истощением иммунитета». В результате у пациентов с диссеминированным процессом появляется повышенная восприимчивость к широкому спектру инфекций и, как правило, они страдают от более серьёзных последствий, чем это наблюдалось бы у здоровых людей [55]. Снижают способность иммунной системы реагировать на инфекцию многие механизмы. Образование в различных органах раковых клеток запускает на клеточном и молекулярном уровнях процессы аналогичные тем, которые происходят при наличии раневого процесса [56]. Продукция цитокинов, включая IL6, G-CSF и GM-CSF, как опухолевыми клетками, так и другими клетками микроокружения опухоли, нарушает кроветворение, что приводит к изменению лейкоцитарной формулы [57]. Длительное нарушение кроветворения угнетает способность стволовых клеток генерировать достаточное число клеток нужного типа для борьбы с инфекциями, с увеличением соотношения миелоидных и лимфоидных клеток. Клональное кроветворение может быть увеличено у ОП, с подавлением миелоидного ростка и уменьшением резервуаров наивных Т-клеток [57].

Кроме того, у многих пациентов наблюдается тромбоцитопения и страдает метаболизм железа (у 30–60% пациентов и даже у 90% в некоторых группах), что приводит к нарушению переноса эритроцитами кислорода [58, 59]. Возникает иммунодефицит, часто наблюдаемый у пациентов с множественной миеломой [60]. Кроме того, сопутствующие заболевания, приводящие либо к подавлению иммунитета, либо к развитию аутоиммунных процессов, могут усиливать отрицательное действие ЗНО на иммунную систему. У ОП ухудшаются реакции Т-клеток на инфекцию, при этом обычно наблюдается снижение пролиферации и экспрессии гранзимы V^3 [61]. Длительная стимуляция Т-клеток антигенами опухоли также может способствовать ослаблению их функции. Более того, ответ иммунной системы на агрессию опухоли приводит к продукции раковыми клетками иммуносупрессивных факторов, что ещё больше ослабляет иммунитет [62].

Развитию инфекций могут способствовать и другие причины, вызванные ЗНО. Например, сдавление опухолью приводит к нарушению циркуляции жидкостей, таких как желчь, моча и лимфа, создавая благоприятную среду для развития патогенной флоры. Нарушение проходимости бронхиального дерева приводит к пневмонии [63]. Инвазивный рост опухоли часто приводит к образованию свищей (например, ректовагинального при колоректальном раке), следствием чего является системное распространение инфекции и сепсис. Кроме того, потеря мобильности ОП по мере прогрессирования заболевания приводит к появлению инфекционных осложнений и ателектазов из-за снижения вентиляции, а также пролежней и прогрессированию имеющегося лимфостаза [64].

Нарушение кроветворения приводит к выходу из строя системы коагуляции и гемостаза. У ОП часто наблюдается тромбоцитоз, что рассматривается как один из показателей плохого прогноза. Высокое содержание воспалительных цитокинов, вызванное ЗНО, может потенциально усиливать мегакариопоэз за счёт увеличения продукции тромбопоэтина (ТПО) печенью, что приводит к росту образования тромбоцитов. Риск гиперкоагуляции может быть дополнительно усилен за счёт продукции тканевого фактора, который отвечает за запуск каскада свёртывания [65]. Эти механизмы увеличивают вероятность фатальных осложнений, связанных с тромбоэмболиями [65].

³ Гранзимы — это сериновые протеазы, которые находятся в специальных литических гранулах цитотоксических Т-лимфоцитов и в естественных клетках-киллерах.

Дефицит иммунитета может носить и ятрогенную природу. Так, цитотоксическая терапия мешает пролиферации и делению гемопоэтических стволовых клеток и может привести к тому, что иммунная система не будет реагировать на патогенные факторы, что приводит к летальным исходам [66]. В тяжёлых случаях возникает панцитопения, тяжёлая анемия, повышенная восприимчивость к инфекциям и высокая вероятность развития кровотечений [48, 67, 68]. Тромбоцитопения приводит к гипокоагуляции и повышает вероятность кровотечения, развития геморрагических синдромов [67]. Таким образом, как само ЗНО, так и его лечение, приводят к нарушению коагуляции. Нейтропения приводит к росту смертности ОП от инфекций, которые во многих случаях, как полагают, возникают из-за роста резидентной флоры слизистых оболочек [69, 70].

Кроме того, кортикостероиды, которые часто назначают для облегчения симптомов или в качестве сопроводительной терапии противоопухолевого лечения, также могут способствовать подавлению иммунного ответа и усугублять риск появления инфекционных осложнений [71]. Химиотерапия дополнительно усиливает клональный гемопоэз, который часто встречается у ОП [72]. Могут подавлять функции различных систем организма, в том числе и иммунитет, и опиоидные анальгетики, назначаемые ОП с болевым синдромом [73]. Наконец, дополнительным фактором риска для развития инфекции является установка дренажей, стентов или центральных венозных катетеров для проведения терапии. По данным зарубежных авторов частота развития порт-ассоциированных инфекций составляет 0,5–10 на 1000 порто-дней [74, 75]. По данным *Толузова Э. Э. с соав.* инфекционные осложнения наблюдались в 1,07% от всех случаев установки порт-систем [76].

Иммунотерапия по сравнению с традиционными методами лечения ведёт за собой другой перечень иммунных осложнений. Они в первую очередь связаны с чрезмерной активацией иммунной системы, приводящей к развитию аутоиммунных реакций и, в некоторых случаях, к развитию цитокинового шторма, которые требуют применения антицитокиновой терапии, таких препаратов как тоцилизумаб, анакинра и руксилитиниб, которые в свою очередь дополнительно подавляют иммунный ответ [77]. Однако летальные случаи, связанные с аутоиммунными побочными эффектами ингибиторов контрольных точек, редки (примерно 1%), особенно если токсическое действие препаратов устраняется быстро [78, 79]. Среди причин смерти, связанных с применением ингибиторов контрольных точек, могут быть

потенциально опасные для жизни состояния, такие как колит /может приводить к перфорации кишечника/, синдром Гийена-Барре, гепатит и миокардит [80–82]. Высокие дозы кортикостероидов являются препаратами первой линии для терапии аутоиммунных побочных эффектов у пациентов, получающих иммунотерапию. У ряда больных после иммунотерапии наблюдается стремительное прогрессирование заболевания, причины чего ещё неясны [83]. Клеточная иммунотерапия также может приводить к нарушению функции костного мозга и развитию миелосупрессии [84].

Нервная система. Опухоли головного мозга или его оболочек, в том числе и метастатические, могут значительно нарушать нейронные связи, что приводит к появлению когнитивного дефицита, двигательной/сенсорной дисфункции и к изменению личности. Рост опухоли вызывает отёк и дислокацию мозга, нарушение работы жизненно важных центров, результатом чего является прогрессирующий неврологический дефицит, параличи, судорожный синдром, нарушение когнитивных функций, угнетение сознания, в конечном итоге, остановка дыхания и сердечной деятельности из-за сдавления ствола мозга.

Функция мозга также может быть нарушена у пациентов без наличия опухоли или метастазов в головной мозг, при этом часто сообщается о дисфункции автономной нервной системы. Однако, помимо всего прочего, нарушение функции мозга может способствовать прогрессированию анорексии, а снижение питания влияет на многие другие физиологические и патофизиологические процессы [85, 86].

Серьёзное воздействие на пациентов с неизлечимым раком могут оказывать психологические и социальные факторы. Это проявляется в более чем трёхкратном повышении числа самоубийств среди ОП, чаще среди женщин [87]. Следует отметить, что эти показатели выше у ОП из неблагоприятной социальной среды. Ангедония и депрессия встречаются часто, влияя на общее благополучие, приверженность лечению и результаты, включая частоту летальных исходов [88]. Психические нарушения часто накладываются на соматические, усугубляя тяжесть каждого из них. Появляются исследования, в которых делаются выводы о том, что смертность от ЗНО определяется и психосоциальными факторами, связанными со стрессом [89, 90].

Результатам исследований роли психосоциальных аспектов при лечении ОП, включая эмоциональное и когнитивное благополучие, по-прежнему уделяется недостаточно внимания. Интеграция психосоциального компонента в систему оказания

помощи, включающая скрининг и целенаправленную терапию, а также доступ к качественной паллиативной помощи, улучшает эмоциональное благополучие и облегчает физические страдания пациентов и, безусловно, будет оказывать влияние на снижение показателей смертности ОП. Решающее значение будет иметь более глубокое понимание механизмов, лежащих в основе работы нейropsychологических систем, и понимание того, какое взаимное влияние оказывают друг на друга диссеминированный злокачественный процесс и работа нервной системы и психики.

**Метаболические нарушения и кахексия
при злокачественных новообразованиях /
Metabolic disorders and cachexia
in malignant neoplasms**

При появлении ЗНО изменяются энергетические потребности организма, и нарушается его метаболизм. Прогрессирующая и непроизвольная кахексия у пациентов с диссеминированным ЗНО является широко распространённым явлением [91]. Этот сложный синдром характеризуется отрицательным энергетическим балансом, обусловленным сочетанием повышенного расхода энергии и катаболизма со снижением аппетита и потребления калорий. Фатальным осложнением может быть саркопения, при котором наблюдается истощение в том числе и миокарда и/или межреберных мышц, что приводит к развитию тяжёлой сердечной и/или дыхательной недостаточности.

Электролитные нарушения и гипогликемия, которые часто наблюдаются в случаях тяжёлого истощения, могут усугублять риск появления фатальных аритмий. Кахексия также оказывает влияние на другие органы, включая головной мозг и иммунную систему. Основным следствием истощения тканей является нарушение иммунитета. С другой стороны, и головной мозг, и иммунная система, принимают участие в развитии кахексии [92, 93].

Развитие кахексии является следствием многих причин. В некоторых случаях к системным изменениям, которые увеличивают потребление энергии, приводит метаболизм опухоли. Например, высокий уровень секреции лактата опухолями может заставить печень преобразовывать лактат обратно в глю-

козу, что требует затрат энергии/цикл Кори/ и приводит к дальнейшему нарушению её функции. Степень кахексии при многих типах рака не коррелирует с объёмом опухоли. Многочисленные исследования в последнее время выявляют возможные молекулярные основы кахексии при некоторых типах рака. Всё чаще звучит тема о нарушении сигнализации трансформирующего фактора роста β (TGF β)⁴ и связанных с ним лигандов [94].

Например, фактор дифференцировки роста 15 (GDF15), цитокин семейства TGF β , является известным медиатором анорексии и потери веса, а повышенные уровни этого циркулирующего белка у пациентов с раком лёгких, как было показано, коррелируют с развитием кахексии [95, 96]. Сам по себе TGF β также может способствовать потере мышечной массы посредством индукции миостатина. Индукция сигнализации активинном — другим лигандом семейства TGF β — также может оказывать аналогичное действие на мышечную массу.

В развитии кахексии играют роль высокие уровни цитокинов, включая TNF α , IL1 и IL6 [97, 98]. TNF α также может снижать аппетит за счёт продукции кортиколиберина (CRH). TGF β , IL1 и IL6 связаны с программами раковых клеток, отвечающих за метастазирование, что может объяснить, почему кахексия развивается чаще при метастатическом процессе, чем при первичной опухоли без метастазов.

**Нарушение функций организма в целом /
Impairment of the body's functions as a whole**

Когда мы говорим о причинах смерти от ЗНО, необходимо учитывать нарушение функций организма в целом, а не только нарушение деятельности отдельных систем. Такой анализ поможет нам понять случаи смерти от рака без наличия острой причины. Цитокины с их воздействием на иммунную систему, а также снижающие аппетит могут способствовать развитию кахексии. Поэтому опухоли влияют как на иммунную, так и на метаболическую функцию. Иммунная и нервная системы очень чувствительны к дефициту веществ; например, головной мозг имеет высокую потребность в глюкозе. Избыток молочной кислоты и нарушение функции почек могут приводить к системному ацидозу, угрожающему жизни, особенно у пациентов с ЗНО крови. Ситуация может

⁴ Трансформирующий фактор роста бета (*Transforming growth factor beta*) — белок (представитель цитокинов), который контролирует пролиферацию, клеточную дифференцировку и другие функции в большинстве клеток. Участвует в иммунном ответе, развитии раковых клеток, сердечно-сосудистых заболеваниях, сахарного диабета, синдромов Марфана, Лойеса-Дитса, болезни Паркинсона и синдрома приобретённого иммунодефицита.

усугубляться в результате проведения цитотоксической терапии, что приводит к синдрому лизиса опухоли, который может стать фатальным. Следовательно, метаболические нарушения и кахексия влияют на жизнедеятельность организма в целом. Со временем кумулятивный рост метаболических изменений, вызванных метастатическим поражением органов, хроническим изменением уровня цитокинов, постоянной генерацией опухолевых антигенов, агрессивной терапией и случайными инфекциями, приводит к истощению адаптивной иммунной системы и препятствует регенеративной способности многих органов, функция которых истощается [18]. Это многогранное истощение всей системы в конечном итоге приводит к летальному исходу.

**Зависят ли причины смерти
от локализации опухолевого процесса? /
Do the causes of death depend on the location
of the tumor process?**

Локализация первичной опухоли и метастатических очагов определяет разные сценарии прогрессирования болезни и ухудшения состояния больного.

Так, например, по данным *Chuong MD et al.*, при раке поджелудочной железы наиболее распространёнными причинами смерти, связанными со ЗНО, были печёночная недостаточность на фоне метастазов в печень (20,4%), метастазы в головной мозг (7,4%), метастазы в лёгкие (5,6%) и канцероматоз брюшины, вызвавший кишечную непроходимость (4,6%). Частой причиной смерти был сепсис (31,5%), без указания о приведшей к сепсису причине (известно, что частой причиной сепсиса является локальный рецидив и холангит) [99]. Другие исследования свидетельствуют о том, что частой причиной смерти пациентов с раком поджелудочной железы является, даже при наличии ограниченных удалённых метастазов, локальный или регионарный рецидив (56%) [35].

Но в основном причиной смерти ОП является прогрессирующая полиорганная недостаточность и истощение. На этот процесс, бесспорно, влияют и имеющиеся у ОП сопутствующие заболевания. Так, по данным патологоанатомов (*Карданова А. Т. и соав.*, 2020 г.) причинами смерти от ЗНО в большинстве случаев при различных локализациях явились: полиорганная недостаточность (74%), кровоте-

чение (12%), тромбоэмболия лёгочной артерии (8%), перитонит и сепсис (6%) случаев. Авторы отмечают, что спектр причин смерти при онкологической патологии обусловлен развитием органной или полиорганной недостаточности в зависимости от совокупности осложнений, часто несовместимых с жизнью, таких как обтурационная асфиксия, массивные кровотечения, тромбоэмболия лёгочной артерии, перитонит, сепсис [100].

Следует отметить, что практический опыт работы отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) городской больницы показывает, что наиболее частой причиной госпитализации в ОРИТ ОП паллиативного профиля является гиповолемия алиментарного генеза, результатом которой является нестабильная гемодинамика, гипотония и, как следствие, развитие полиорганной недостаточности за счёт низкого перфузионного давления в органах и тканях. В связи с этим возникает вопрос о профилактике данных состояний и, следовательно, о необходимости патронажа пациентов данной группы.

Заключение / Conclusion

Оказание помощи пациентам онкологического профиля с диссеминированным процессом является очень сложной задачей. Чаще всего эту задачу выполняют врачи по паллиативной помощи. При этом в практике встречаются случаи, когда пациенту требуется активная, или даже интенсивная, терапия при наличии острого состояния. Чтобы принять решение, необходимо поставить правильный диагноз, ориентироваться в происходящих событиях на фоне прогрессирования ЗНО. Кроме того, даже паллиативная/симптоматическая терапия не может эффективно проводиться без учёта патогенеза развития любого тягостного симптома. Поэтому необходимо преумножение знаний для понимания происходящих патологических процессов в организме больного человека даже на поздней стадии болезни с целью выбора правильной стратегии оказания помощи. Это требует от нас тщательного наблюдения за больным, изучения и понимания причин и механизмов, приводящих к ухудшению его состояния и летальному исходу, знания сценариев развития событий в зависимости от локализации опухоли и её метастазов, потенциальных осложнений противоопухолевой терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Введенская Е. С., Мольков А. М. — концепция статьи, написание текста, обзор литературы, утверждение окончательного варианта статьи; *Введенская Е. С.* — редактирование.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Введенская Елена Станиславовна — к. м. н., врач-онколог, ГАУЗ НО «НИИКО» Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»; член профильной комиссии по паллиативной помощи Минздрава России, Нижний Новгород, Российская Федерация

Автор ответственный за переписку

e-mail: elenavveden@mail.ru

ORCID ID: 0009-0005-2009-3624

РИНЦ SPIN-код: 2378-8505

Мольков Александр Михайлович — анестезиолог-реаниматолог высшей категории, заведующий отделением анестезиологии и реанимации, анестезиолог отделения паллиативной специализированной медицинской помощи, ГБУЗ Нижегородской области «Городская клиническая больница №28 Московского района г. Нижнего Новгорода»; ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», Нижний Новгород, Российская Федерация

e-mail: malevich.83@mail.ru

ORCID: 0009-0008-3922-8324

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

Vvedenskaya ES, Molkov AM — article concept, writing the text, literature review, approval of the final version of the article; *Vvedenskaya ES* — editing.

ABOUT THE AUTHORS

Elena S. Vvedenskaya — Cand. Sci. (Med.), oncologist, Research Institute of Clinical Oncology «Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary»; member of the specialized commission on palliative care of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: elenavveden@mail.ru

ORCID ID: 0009-0005-2009-3624

RSCI SPIN-code: 2378-8505

Aleksandr M. Molkov — anesthesiologist-resuscitator of the highest category, head of the department of anesthesiology and resuscitation, anesthesiologist of the department of palliative specialized medical care, City Clinical Hospital No. 28 of the Moskovsky District of Nizhny Novgorod; assistant of the department of anesthesiology, resuscitation and transfusionology of the Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

e-mail: malevich.83@mail.ru

ORCID ID: 0009-0008-3922-8324

Список литературы / References

- Boire A, Burke K, Cox TR, et al. Why do patients with cancer die? *Nat Rev Cancer*. 2024; 24(8):578-589. doi: 10.1038/s41568-024-00708-4
- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации, Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 14.04.2025 № 208н/243н «Об утверждении Положения об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья» [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation and the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation dated April 14, 2025, No. 208n/243n "On Approval of the Regulation on the Organization of Palliative Care, Including the Procedure for Interaction between Medical Organizations, Social Services Organizations, Public Associations, and Other Non-Profit Organizations Operating in the Field of Healthcare". (In Russ.).] Доступно по: <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202505290031>. Ссылка активна на 05.01.2026.
- Чеченин Г.И., Жилина Н.М., Дуреев В.Н., Крипальский Л.Н. Проблемы достоверности медико-статистических данных о смертности и общей заболеваемости населения по компьютерным базам данных. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2016; 6. [Chechenin G.I., Zhilina N.M., Dureev V.N., Kripalskiy L.N. Problems related to validity of population mortality statistics in computer databases. *Social aspects of population's health*. 2016; 6. doi:10.21045/2071-5021-2016-52-6-1 (In Russ.).] Доступно по: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/786/30/lang.ru/> Ссылка активна на 05.01.2026. doi:10.21045/2071-5021-2016-52-6-1.
- Сабгайда Т.П., Семенова В.Г., Евдокушкина Г.Н., и др. Модификация причины смерти при статистическом учете смертности. *Социальные аспекты здоровья населения*, 37(3), Article 3. [Sabgaida T.P., Semenova V.G., Evdokushkina G.N., et al. Modification of the cause of death in statistical recording of mortality. *Social Aspects of Population Health*, 37(3), Article 3. (In Russ.).] Доступно по: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/564/30/lang.ru/> Ссылка активна на 05.01.2026.
- Вайсман Д. Ш., Никитин С. В., Погорелова Э. И., и др. Повышение достоверности кодирования внешних причин смерти. *ВНМТ*. 2006. №1. [Weisman D. Sh., Nikitin S. V., Pogorelova E. I., Sekrieru E. M., Khromushin V. A. Increasing the reliability of coding external causes of death. *VNMT*. 2006; 1. (In Russ.).] Доступно по <https://cyberleninka.ru/article/n/povyshenie-dostovernosti-kodirovaniya-vneshnih-prichin-smerti>. Ссылка активна на 05.01.2026.

6. Черкасов С.Н., Михайлов Д.Ю., Берсенева Е.А. Проблемы кодирования смертности. Актуальные вопросы современной медицины. Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. № 6. г. Екатеринбург. - НН: ИЦРОН, 2019. 30 с. [Cherkasov S.N., Mikhailov D.Yu., Berseneva E.A. Problems of mortality coding. Current issues of modern medicine. Collection of scientific papers based on the results of the international scientific and practical conference. No. 6. Yekaterinburg. - NN: ITsRON, 2019. 30 p. (In Russ.).] Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/povyshenie-dostovernosti-kodirovaniya-vneshnih-prichin-smerti>. Ссылка активна на 05.01.2026.
7. Riihimäki M, Hemminki A, Fallah M, et al. Metastatic sites and survival in lung cancer. *Lung Cancer*. 2014 Oct 1; 86(1):78–84. doi: 10.1016/j.lungcan.2014.07.020.
8. Wheatley-Price P, Blackhall F, Thatcher N. The influence of sex in non-small cell lung cancer. *Onkologie*. 2009 Oct; 32(10):547–8. doi: 10.1159/000235609.
9. Abu-Sbeih H, Faleck DM, Ricciuti B, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Preexisting Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Oncol*. 2020 Feb 2; 38(6):576. doi: 10.1200/JCO.19.01674.
10. Neugut AL, Matasar M, Wang X, et al. Duration of adjuvant chemotherapy for colon cancer and survival among the elderly. *J Clin Oncol*. 2006 May 20; 24(15):2368–75. doi: 10.1200/JCO.2005.04.5005.
11. Sullivan DR, Chan B, Lapidus JA, et al. Association of Early Palliative Care Use With Survival and Place of Death Among Patients with Advanced Lung Cancer Receiving Care in the Veterans Health Administration. *JAMA Oncol*. 2019 Dec 1; 5(12):1702–9. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.3105.
12. Sallnow L, Smith R, Ahmedzai SH, et al. Report of the Lancet Commission on the Value of Death: bringing death back into life. *The Lancet*. 2022 Feb 26; 399(10327):837–84. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02314-X.
13. Abdel-Karim IA, Sammel RB, Prange MA. Causes of death at autopsy in an inpatient hospice program. *J Palliat Med*. 2007 Aug;10(4):894–8. doi: 10.1089/jpm.2006.0240.
14. Pautex S, Vayne-Bossert P, Jamme S, et al. Anatomopathological causes of death in patients with advanced cancer: association with the use of anticoagulation and antibiotics at the end of life. *J Palliat Med*. 2013 16(6):669–74. doi: 10.1089/jpm.2012.0369
15. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost*. 2007 Mar; 5(3):632–4. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02374.x.
16. Levi M, Scully M. How I treat disseminated intravascular coagulation. *Blood*. 2018 Feb 22; 131(8):845–54. doi: 10.1182/blood-2017-10-804096.
17. Anker MS, Sanz AP, Zamorano JL, et al. Advanced cancer is also a heart failure syndrome: a hypothesis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2021 Jun 1; 12(3):533. doi: 10.1002/jcsm.12694.
18. Asdahl PH, Sundbøll J, Adelborg K, et al. Cardiovascular events in cancer patients with bone metastases-A Danish population-based cohort study of 23,113 patients. *Cancer Med*. 2021 Jul 1; 10(14):4885–95. doi: 10.1002/cam4.4027
19. Sinn DH, Cho JY, Gwak GY, et al. Different survival of Barcelona clinic liver cancer stage C hepatocellular carcinoma patients by the extent of portal vein invasion and the type of extrahepatic spread. *PLoS One*. 2015 Apr 29;10(4) doi: 10.1371/journal.pone.0124434.
20. Zisman A, Wieder JA, Pantuck AJ, et al. Renal cell carcinoma with tumor thrombus extension: biology, role of nephrectomy and response to immunotherapy. *J Urol*. 2003 Mar 1; 169(3): 909–16. doi: 10.1097/01.ju.0000045706.35470.1e
21. Suárez C, Fernández-Alvarez V, Hamoir M, et al. Carotid blowout syndrome: modern trends in management. *Cancer Manag Res*. 2018 10:5617. doi: 10.2147/CMAR.S180164.
22. Lin AL, Avila EK. Neurologic Emergencies in the Cancer Patient: Diagnosis and Management. *J Intensive Care Med*. 2017 Feb 1;32(2):99. doi: 10.1177/0885066615619582.
23. Gamborg ES, Regine WF, Patchell RA, et al. The prognostic significance of midline shift at presentation on survival in patients with glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Dec 1; 48(5):1359–62. doi: 10.1016/s0360-3016(00)01410-3.
24. Mokri B. The Monro-Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion. *Neurology*. 2001 Jun 26; 56(12): 1746–8. doi: 10.1212/wnl.56.12.1746.
25. Mastall M, Wolpert F, Gramatzki D, et al. Survival of brain tumour patients with epilepsy. *Brain*. 2021 Dec 16; 144(11):3322–7. doi: 10.1093/brain/awab188.
26. Steindl A, Yadavalli S, Gruber KA, et al. Neurological symptom burden impacts survival prognosis in patients with newly diagnosed non-small cell lung cancer brain metastases. *Cancer*. 2020 Oct 1; 126(19):4341–52. doi: 10.1002/cncr.33085.
27. Girard N, Deshpande C, Lau C, et al. Comprehensive histologic assessment helps to differentiate multiple lung primary non-small cell carcinomas from metastases. *Am J Surg Pathol*. 2009 Dec; 33(12):1752–64. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181b8cf03
28. Lee P, Weerasuriya DK, Lavori PW et al. Metabolic Tumor Burden Predicts for Disease Progression and Death in Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Oct 1; 69(2): 328–33. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.04.036.
29. Kookoolis AS, Puchalski JT, Murphy TE, et al. Mortality of Hospitalized Patients with Pleural Effusions. *J Pulm Respir Med*. 2014; 4(3):184. doi: 10.4172/2161-105X.1000184.
30. Cousins SE, Tempest E, Feuer DJ. Surgery for the resolution of symptoms in malignant bowel obstruction in advanced gynaecological and gastrointestinal cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016 Jan 4; 2016(3) doi: 10.1002/14651858.CD002764.pub2/full.
31. Baker ML, Yamamoto Y, Perazella MA, et al. Mortality after acute kidney injury and acute interstitial nephritis in patients prescribed immune checkpoint inhibitor therapy. *J Immunother Cancer*. 2022 Mar 1;10(3): e004421. doi: 10.1136/jitc-2021-004421.
32. Bhavé P, Buckle A, Sandhu S, Sood S. Mortality due to immunotherapy related hepatitis. *J Hepatol*. 2018 Oct 1; 69(4):976–8. doi: 10.1016/j.jhep.2018.06.012.
33. Lameire NH, Flombaum CD, Moreau D, Ronco C. Acute renal failure in cancer patients. *Ann Med*. 2005 37(1):13–25. doi: 10.1080/07853890510007205.
34. Ries F, Klastersky J. Nephrotoxicity induced by cancer chemotherapy with special emphasis on cisplatin toxicity. *Am J Kidney Dis*. 1986 8(5): 368–79. doi: 10.1016/s0272-6386(86)80112-3.
35. Seible, D.M. et al. The Impact of Local Disease Progression in Pancreatic Cancer at the End of Life. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Volume 93, Issue 3, E119. Available from [https://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(15\)01581-3/fulltext](https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(15)01581-3/fulltext). Accessed 05.01.2026.
36. Wong JL, Evans SE. Bacterial Pneumonia in Patients with Cancer: Novel Risk Factors and Management. *Clin Chest Med*. 2017 Jun 1; 38(2):263–77. doi: 10.1016/j.ccm.2016.12.005.
37. Lee LYW, Cazier JB, Angelis V, et al. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. *The Lancet*. 2020 Jun 20; 395(10241):1919–26. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31173-9.
38. Donovan PJ, Achong N, Griffin K, et al. PTHrP-mediated hypercalcemia: causes and survival in 138 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 May 1;100(5):2024–9. doi: 10.1210/jc.2014-4250.
39. Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, et al. Diagnosis and management of insulinoma. *World J Gastroenterol*. 2013 19(6):829–37. doi: 10.3748/wjg.v19.i6.829.
40. Burtis WJ, Brady TG, Orloff JJ, et al. Immunochemical characterization of circulating parathyroid hormone-related protein in patients with humoral hypercalcemia of cancer. *N Engl J Med*. 1990 Apr 19; 322(16):1106–12. doi: 10.1056/NEJM199004193221603.
41. Ellison DH, Berl T. The Syndrome of Inappropriate Antidiuresis. *N Engl J Med*. 2007 May 17; 356(20):2064–72. doi: 10.1056/NEJMcp066837.
42. Giometto B, Grisold W, Vitaliani R, et al. Paraneoplastic Neurologic Syndrome in the PNS Euronetwork Database: A European Study From 20 Centers. *Arch Neurol*. 2010 Mar 1;67(3):330–5. doi: 10.1001/archneurol.2009.341.
43. Кирьянова Е.М., Сальникова Л.И. Клинический случай анти-NMDA-рецепторно энцефалита. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2023; Том 33, 4: 81-89. [Kiryanova E.M., Salknikova L.I. Clinical case of anti-NMDA-receptor encephalitis. *Social and Clinical Psychiatry*. 2023; Vol. 33, 4: 81-89. (In Russ.).]
44. Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2010 85(9):838–54. doi: 10.4065/mcp.2010.0099.
45. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018 Dec 1;4(12):1721. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.3923.

46. Feng S, Coward J, McCaffrey E, et al. Pembrolizumab-Induced Encephalopathy: A Review of Neurological Toxicities with Immune Checkpoint Inhibitors. *Journal of Thoracic Oncology*. 2017 Nov 1; 12(11):1626–35. doi: 10.1016/j.jtho.2017.08.007.]
47. Coustal C, Vanoverschelde J, Quantin X, et al. Prognosis of immune checkpoint inhibitors-induced myocarditis: a case series. *J Immunother Cancer*. 2023 May 1; 11(5):e004792. doi: 10.1136/jitc-2022-004792.
48. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer*. 2006 May 15;106(10):2258–66. doi: 10.1002/cncr.21847
49. Ghanavat M, Ebrahimi M, Rafieemehr H, et al. Thrombocytopenia in solid tumors: Prognostic significance. *Oncol Rev*. 2019 13(1):43–8. doi: 10.4081/oncol.2019.413.
50. Agarwal MA, Sridharan A, Pimentel RC, et al. Ventricular Arrhythmia in Cancer Patients: Mechanisms, Treatment Strategies and Future Avenues. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2023 12 doi: 10.15420/aer.2023.04.
51. Zafar A, Drobni ZD, Mosarla R, et al. The Incidence, Risk Factors, and Outcomes With 5-Fluorouracil–Associated Coronary Vasospasm. *JACC CardioOncol*. 2021 Mar 1;3(1):101–9. doi: 10.1016/j.jacc.2020.12.005.
52. Polk A, Shahmarvand N, Vistisen K, et al. Incidence and risk factors for capecitabine-induced symptomatic cardiotoxicity: a retrospective study of 452 consecutive patients with metastatic breast cancer. *BMJ Open*. 2016 Oct 1; 6(10):e012798. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012798. Available from: <https://bmjopen.bmj.com/content/6/10/e012798>. Accessed 05.01.2026.
53. O'Brien ME, Borthwick A, Rigg A, et al. Mortality within 30 days of chemotherapy: a clinical governance benchmarking issue for oncology patients. *Br J Cancer*. 2006;95(12):1632–1636. doi: 10.1038/sj.bjc.6603498
54. Kuciejewska A, Banerji U, Walsh G, et al. (2006) A study of factors determining outcome of patients receiving third line chemotherapy for metastatic breast cancer: The Royal Marsden Hospital experience. *J Clin Oncol* 24, 657–657(2006). doi: 10.1200/jco.2006.24.18_suppl.657
55. Safdar A, Bodey G, Armstrong D. (2011). Infections in Patients with Cancer: Overview. In: Safdar, A. (eds) Principles and Practice of Cancer Infectious Diseases. *Current Clinical Oncology*. Humana Press, Totowa, NJ. doi: 10.1007/978-1-60761-644-3_1
56. Foster DS, Jones RE, Ransom RC, et al. The evolving relationship of wound healing and tumor stroma. *JCI Insight*. 2018 Sep 9;3(18) doi: 10.1172/jci.insight.99911.
57. Park SJ, Bejar R. Clonal Hematopoiesis in Cancer. *Exp Hematol*. 2020 Mar 1;83:105. doi: 10.1016/j.exphem.2020.02.001.
58. Liebman HA. Thrombocytopenia in cancer patients. *Thromb Res*. 2014 133(Suppl 2) doi: 10.1016/S0049-3848(14)50011-4.
59. Романенко Н.А., Алборов А.Э., Бессмельцев С.С. и др. Патогенетическая и заместительная коррекция анемии у пациентов со злокачественными новообразованиями. *Онкогематология*. 2020; 15(3):95–106. [Romanenko N.A., Alborov A.E., Bessmeltsev S.S., et al. Pathogenetic and substitution correction of anemia in patients with malignant neoplasms. *Oncohematology*. 2020; Vol. 15. 3:95-106. (In Russ.)] doi: 10.17650/1818-8346-2020-15-3-95-106.
60. Chakraborty R, Rybicki L, Nakashima MO, Dean RM, Faiman BM, Samaras CJ, et al. Characterisation and prognostic impact of immunoparesis in relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2020 Jun 1; 189(6):1074–82. doi: 10.1111/bjh.16488.
61. Allen BM, Hiam KJ, Burnett CE, et al. Systemic dysfunction and plasticity of the immune macroenvironment in cancer models. *Nature Medicine*. 2020 May 25;26(7):1125–34. doi: 10.1038/s41591-020-0892-6. 2020 26:7.
62. Munn DH, Bronte V. Immune suppressive mechanisms in the tumor microenvironment. *Curr Opin Immunol*. 2016 Apr 1; 39:1–6. doi: 10.1016/j.coi.2015.10.009.
63. Valvani A, Martin A, Devarajan A, Chandy D. Postobstructive pneumonia in lung cancer. *Ann Transl Med*. 2019 Aug; 7(15):357. doi: 10.21037/atm.2019.05.26.
64. Wu X, Li Z, Cao J, et al. The association between major complications of immobility during hospitalization and quality of life among bedridden patients: A 3 month prospective multi-center study. *PLoS One*. 2018 Oct 1;13(10) doi: 10.1371/journal.pone.0205729.
65. Kasthuri RS, Taubman MB, Mackman N. Role of Tissue Factor in Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2009 Oct 10; 27(29):4834. doi: 10.1200/JCO.2009.22.6324.
66. Wade JC. Viral Infections in Patients with Hematological Malignancies. *Hematology*. 2006 Jan 1; 2006(1):368–74. doi: 10.1182/asheducation-2006.1.368.
67. Kuter DJ. Treatment of chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with non-hematologic malignancies. *Haematologica*. 2022 Jun 6; 107(6):1243. doi: 10.3324/haematol.2021.279512.
68. Rodgers GM, Becker PS, Blinder M, Cella D, Chanan-Khan A, Cleeland C, et al. Cancer- and chemotherapy-induced anemia. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012 May 1;10(5):628–53. doi: 10.6004/jnccn.2012.0064.
69. Neshler L, Rolston KVI. The current spectrum of infection in cancer patients with chemotherapy related neutropenia. *Infection*. 2014 Aug 23; 42(1):5–13. doi: 10.1007/s15010-013-0525-9.
70. Blijlevens NMA, Logan RM, Netea MG. Mucositis: from febrile neutropenia to febrile mucositis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2009 May 1; 63(Suppl_1):i36–40. doi: 10.1093/jac/dkp081.
71. Petrelli F, Bukovec R, Perego G, Luisa R, Luciani A, Zaniboni A, et al. Association of steroid use with survival in solid tumours. *Eur J Cancer*. 2020 Dec 1; 141:105–14. doi: 10.1016/j.ejca.2020.09.020.
72. Rolston KVI. Infections in Cancer Patients with Solid Tumors: A Review. *Infect Dis Ther*. 2017 Mar 1; 6(1):69–83. doi: 10.1007/s40121-017-0146-1.
73. Eisenstein TK. The Role of Opioid Receptors in Immune System Function. *Front Immunol*. 2019 Dec 20; 10:485158. doi: 10.3389/fimmu.2019.02904.
74. Böll B, Schalk E, Buchheidt D, Hasenkamp J, Kiehl M, Kiderlen TR, et al. Central venous catheter–related infections in hematology and oncology: 2020 updated guidelines on diagnosis, management, and prevention by the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2021 Jan 1; 100(1):239. doi: 10.1007/s00277-020-04286-x.
75. Ruiz-Giardin JM, Ochoa Chamorro I, Velázquez Riós L, Jaqueti Aroca J, García Arata MI, Sanmartín López JV, et al. Blood stream infections associated with central and peripheral venous catheters. *BMC Infectious Diseases*. 2019 Oct 15;19(1):1–9. doi: 10.1186/s12879-019-4505-2. 2019 19:1
76. Топузов Э.Э., Васильев Я.И., Марова Н.Г., Фаршатов А.Г. Анализ причин удаления имплантируемых подкожных венозных порт-систем: ретроспективное наблюдательное исследование. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2025;(3):204–212. [Topuzov E.E., Vasilev Ya.I., Marova N.G., Farshatov A.G. Analysis of reasons for removal of totally implantable central venous port systems: a retrospective observational study. *Annals of Critical Care by A.I.Saltanov*. 2025; 3:204–212. (In Russ.)] doi:10.21320/1818-474X-2025-3-204-212.
77. Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*. 2014 Jul 10; 124(2):188–95. doi: 10.1182/blood-2014-05-552729.
78. Brahmer JR, Long GV, Hamid O, et al. Safety profile of pembrolizumab monotherapy based on an aggregate safety evaluation of 8937 patients. *Eur J Cancer*. 2024 Jan 11;:113530. doi: 10.1016/j.ejca.2024.113530.
79. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2019 Oct 17; 381(16):1535–46. doi: 10.1056/nejmoa1910836.
80. Vozy A, De Martin E, Johnson DB, et al. Increased reporting of fatal hepatitis associated with immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer*. 2019 Dec 1;123:112–5. doi: 10.1016/j.ejca.2019.09.022.
81. Palaskas N, Lopez-Mattei J, Durand JB, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Myocarditis: Pathophysiological Characteristics, Diagnosis, and Treatment. *J Am Heart Assoc*. 2020 Jan 21;9(2) doi: 10.1161/JAHA.119.013757.
82. Janssen JBE, Leow TYS, Herbschleb KH, et al. Immune Checkpoint Inhibitor-related Guillain-Barré Syndrome: A Case Series and Review of the Literature. *J Immunother*. 2021 Sep 1;44(7):276–82. doi: 10.1097/CJI.0000000000000364.
83. Camelliti S, Le Noci V, Bianchi F, et al. Mechanisms of hyperprogressive disease after immune checkpoint inhibitor therapy: what we (don't) know. *J Exp Clin Cancer Res*. 2020 Dec 1;39(1) doi: 10.1186/s13046-020-01721-9.
84. Kitamura W, Asada N, Naoi Y, et al. Bone marrow microenvironment disruption and sustained inflammation with prolonged haematologic toxicity after CAR T-cell therapy. *Br J Haematol*. 2023 Jul 1;202(2):294–307. doi: 10.1111/bjh.18747.

85. Akechi T, Nakano T, Akizuki N, Okamura M, Sakuma K, Nakanishi T, et al. Somatic Symptoms for Diagnosing Major Depression in Cancer Patients. *Psychosomatics*. 2003 May 1;44(3):244–8. doi: 10.1176/appi.psy.44.3.244.
86. Nho JH, Kim SR, Kwon YS. Depression and appetite: predictors of malnutrition in gynecologic cancer. *Supportive Care in Cancer*. 2014 Oct 3; 22(11):3081–8. doi: 10.1007/s00520-014-2340-y.
87. Bowden MB, Walsh NJ, Jones AJ, et al. Demographic and clinical factors associated with suicide in gastric cancer in the United States. *J Gastrointest Oncol*. 2017 Oct 1;8(5):897–901. doi: 10.21037/jgo.2017.08.02.
88. Pinquart M, Duberstein PR. Depression and cancer mortality: a meta-analysis. *Psychol Med*. 2010 Nov;40(11):1797–810. doi: 10.1017/S003291709992285
89. Chida Y, Hamer M, Wardle J, Steptoe A. Do stress-related psychosocial factors contribute to cancer incidence and survival? *Nature Clinical Practice Oncology*. 2008 May 20;5(8):466–75. doi: 10.1038/nconcl1134.2008.5:8
90. He XY, Gao Y, Ng D, Michalopoulou E, George S, Adrover JM, et al. Chronic stress increases metastasis via neutrophil-mediated changes to the microenvironment. *Cancer Cell*. 2024 Mar 11;42(3):474–486. doi: 10.1016/j.ccell.2024.01.013.
91. Baracos VE, Martin L, Korc M, et al. Cancer-associated cachexia. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Jan 18; 4:1. doi: 10.1038/nrdp.2017.105.
92. Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. 2011 May;12(5): 489–95. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70218-7.
93. Greco SH, Tomkötter L, Vahle AK, et al. TGF- β Blockade Reduces Mortality and Metabolic Changes in a Validated Murine Model of Pancreatic Cancer Cachexia. *PLoS One*. 2015 Jul 14;10(7):e0132786. doi: 10.1371/journal.pone.0132786.
94. Алиева А.М., Резник Е.В., Пинчук Т.В., и др. Фактор дифференцировки роста – 15 (GDF-15) как биологический маркер при сердечной недостаточности. *Архивъ внутренней медицины*. 2023;13(1):14–23. [Alieva A.M., Reznik E.V., Pinchuk T.V., et al. Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15) is a Biological Marker in Heart Failure. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2023; 13(1):14–23. (In Russ.)] doi: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-14-23.
95. Al-Sawaf O, Weiss J, Skrzypski M, et al. Body composition and lung cancer-associated cachexia in TRACERx. *Nat Med*. 2023 Apr 12; 29(4):846–58. doi: 10.1038/s41591-023-02232-8.
96. Barton BE, Murphy TF. Cancer cachexia is mediated in part by the induction of IL-6-like cytokines from the spleen. *Cytokine*. 2001 Dec 21;16(6):251–7. doi: 10.1006/cyto.2001.0968.
97. Webster JM, Kempen LJP, Hardy RS, Langen RCJ. Inflammation and Skeletal Muscle Wasting During Cachexia. *Front Physiol*. 2020 Nov 19; 11:597675. doi: 10.3389/fphys.2020.597675.
98. Chuong MD, Herrera R, Ucar A, et al. Causes of Death Among Patients With Initially Inoperable Pancreas Cancer After Induction Chemotherapy and Ablative 5-fraction Stereotactic Magnetic Resonance Image Guided Adaptive Radiation Therapy. *Adv Radiat Oncol*. 2022 Sep 25; 8(1):101084. doi: 10.1016/j.adro.2022.101084.
99. Ishikawa O, Ohigashi H, Imaoka S, et al. Is the long-term survival rate improved by preoperative irradiation prior to Whipple's procedure for adenocarcinoma of the pancreatic head? *Arch Surg*. 1994;129:1075–1080. doi: 10.1001/archsurg.1994.01420340089017.
100. Карданова А.Т., Механикова П.И., Сладковский Г.В. Анализ летальных исходов вреди онкобольных военнослужащих. *Известия Российской Военно-медицинской академии*. 2020;39.1-2S:85–87. [Kardanova A.T., Mekhanikova P.I., Sladkovsky G.V. Analysis of fatal outcomes among military personnel with cancer. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2020; 39.1-2S:85–87 (In Russ.)] doi: 10.17816/rmmar43364.



Регистр пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника: клиничко-демографические и фармакоэпидемиологические аспекты

Москаленко А. С.^{1,2}, Елисеева Е. В.¹, Чеснокова О. В.², Переломова О. В.¹

¹ ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет», Владивосток, Российская Федерация

² ГБУЗ «Приморская краевая клиническая больница №1», Владивосток, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. В последние десятилетия отмечается рост заболеваемости воспалительными заболеваниями кишечника и распространённости данных нозологий. Учитывая необходимость длительного, часто пожизненного, противорецидивного лечения, актуальным является формирование системы сбора данных — регистра больных ВЗК.

Цель. Анализ данных регистра пациентов с ВЗК Приморского края (ПК).

Материалы и методы. В Приморском крае создан госпитальный регистр пациентов с ВЗК (включены пациенты с язвенным колитом (ЯК) и болезнью Крона (БК)). Проанализированы данные 682 пациентов (ЯК 464, БК 218).

Результаты. Соотношение ЯК: БК=2,1:1. Отношение мужчин и женщин: при ЯК количество женщин в 1,26 раза больше, при БК 1:1,03. Средний возраст больных при ЯК 46,3 лет, при БК 45,8 лет. Средний возраст дебюта ВЗК в ПК, составил 39,2 года при ЯК и 37,5 года — при БК. Максимальное число заболевших отмечено в 18–40 лет. С момента дебюта до постановки диагноза при ЯК прошло менее 2-х лет у 95,4% пациентов, при БК у 84,4%. Значительная часть пациентов с ЯК имеют левостороннее (39%) и тотальное поражение (53%), при БК чаще поражена толстая кишка (67%). Учтены внекишечные проявления (ВКП): у 33,6% всех пациентов с ВЗК, чаще встречаются ВКП у пациентов с БК 47,1%, чем при ЯК 27,2%. Проведён анализ терапии ВЗК в ПК: 5-аминосалицилат получают 87% пациентов с ЯК и 44,5% с БК. Тиопурины применяются у 35,5% при ЯК и 59,6% пациентов с БК. Таргетную терапию в ПК получает 121 пациент (17,75% пациентов ВЗК ПК).

Заключение. Регистр пациентов с ВЗК является эффективным инструментом для фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического анализов, позволяет объективизировать данные об эпидемиологии ВЗК и планировать лекарственное обеспечение.

Ключевые слова: регистр пациентов; воспалительные заболевания кишечника; язвенный колит; болезнь Крона; эпидемиология; фармакоэпидемиология

Для цитирования: Москаленко А. С., Елисеева Е. В., Чеснокова О. В., Переломова О. В. Регистр пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника: клиничко-демографические и фармакоэпидемиологические аспекты. *Качественная клиническая практика*. 2026;(1):78–88. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0016>. EDN: NKOАQU.

Поступила: 22.01.2026. В доработанном виде: 24.02.2026. Принята к печати: 25.02.2026. Опубликовано: 30.03.2026.

Registry of patients with inflammatory bowel diseases: clinical, demographic and pharmacoepidemiological aspects

Alexandra S. Moskalenko^{1,2}, Ekaterina V. Eliseeva¹, Olga V. Chesnokova², Oksana V. Perelomova¹

¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

² Primorsky Regional Clinical Hospital No. 1, Vladivostok, Russian Federation

Abstract

Background. In recent decades, there has been an increase in the incidence and prevalence of inflammatory bowel diseases (IBD).

Objective. To analyze data from the IBD patient registry in Primorsky Region.

Methods. We established a hospital-based registry of IBD patients in Primorsky Region, including those with ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD). Data from 682 patients (UC: 464, CD: 218) were analyzed.

Results. The UC: CD ratio was 2.1:1. The male-to-female ratio was 1.26:1 for UC and 1:1.03 for CD. The mean age of patients was 46.3 years for UC and 45.8 years for CD. The mean age at disease onset was 39.2 years for UC and 37.5 years for CD. The highest number of cases was in the 18–40 age group. The time from symptom onset to diagnosis was less than 2 years in 95.4% of UC patients and in 84.4% of CD patients. A significant proportion of UC patients had left-sided (39%) and extensive (53%) colitis, while CD most frequently involved the colon (67%). Extraintestinal manifestations (EIMs) were present in 33.6% of all IBD patients, being more common in CD (47.1%) than in UC (27.2%). Analysis of pharmacological therapy showed that 5-ASA drugs were used by 87% of UC and 44.5% of CD patients. Thiopurines were used by 35.5% of UC and 59.6% of CD patients. In total, 121 patients (17.75% of the IBD cohort) in Primorsky Region were receiving targeted therapy.

Conclusion. The IBD patient registry is an effective tool for pharmacoepidemiological and pharmaco-economic analyses. It enables the collection of objective epidemiological data and supports planning for drug provision.

Keywords: patient registry; inflammatory bowel disease; ulcerative colitis; Crohn's disease; epidemiology; pharmacoepidemiology

For citation: Sokolova OV, Lileeva EG, Isaeva IYu, Alekseeva KS. Circulation of labeled medicinal products in clinical trials using digital tools. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2026;(1):78–88. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0016>. EDN: NKO AQU.

Received: 22.01.2026. **Revision received:** 24.02.2026. **Accepted:** 25.02.2026. **Published:** 30.03.2026.

Введение / Introduction

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — хронические аутоиммунные прогрессирующие заболевания, включающие язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК). В течение последних десятилетий отмечается рост заболеваемости и распространённости, что делает проблему актуальной во всём мире. На сегодняшний день этиология ВЗК до конца не установлена, но достаточно хорошо изучен иммуноопосредованный патогенез заболевания. Применяемые при ВЗК схемы лекарственной терапии включают иммуносупрессивные средства и таргетную терапию, действие которых направлено на основные звенья патогенеза. В связи с необходимостью длительного, непрерывного, часто пожизненного, противорецидивного лечения, подбор терапии осуществляется индивидуально с учётом переносимости, эффективности и профиля безопасности лекарственных средств, а также прогнозирования развития возможных нежелательных явлений.

Обе нозологии, ЯК и БК, являются социально значимыми; основная когорта заболевших — это лица молодого, трудоспособного, репродуктивного возраста, относящиеся к категории «длительно болеющих», нуждающиеся в частых госпитализациях и имеющие инвалидность [1].

В Приморском крае (ПК), по данным ГАУЗ ПК «Медицинский информационно-аналитический центр», за период 2022–2024 гг. распространённость болезни Крона составляет 34,7 случаев на 100 тыс. населения, распространённость язвенного колита 72,9 случаев на 100 тыс. населения края.

Международной организацией по изучению ВЗК (IOIBD) цели современной терапии ВЗК разделены

на краткосрочные, среднесрочные и долгосрочные. В соответствии со стратегией STRIDE II (Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease), принятой в 2021 г. [2], краткосрочные цели (уменьшение симптомов болезни, нормализация сывороточных и фекальных маркеров воспаления), являются этапами на пути к достижению долгосрочных. К долгосрочным, в свою очередь, относится эндоскопическое заживление, и в качестве дополнения — достижение гистологической ремиссии при ЯК и трансмурального заживления при БК [2].

В соответствии с отечественными и международными клиническими рекомендациями, в схемах лечения ВЗК используется дорогостоящая таргетная и иммуносупрессивная терапия, что обуславливает необходимость разработки информационных систем для учёта с целью оценки реальных данных об эпидемиологии ВЗК, а также касающиеся эффективности и безопасности терапии, отдалённых исходов заболевания и лечения, затратной эффективности терапии и других параметров.

Регистр — это организованная система накопления, хранения унифицированной информации о пациентах [1]. Ведение регистра и расчёт регистровой потребности — основа для учёта лекарственного обеспечения, потенциальной нагрузки на бюджет, в том числе в рамках Территориальной программы государственных гарантий.

Цель нашей работы заключалась в анализе данных регистра пациентов с ВЗК Приморского края с изучением клинико-демографических характеристик, медицинского статуса пациентов, частоты применения различных схем базисной терапии, наличия ВКП.

Материалы и методы / Materials and methods

В госпитальный регистр включены пациенты с ВЗК Приморского края, как с ранее установленным диагнозом, так и с впервые диагностированными ЯК или БК. Для заполнения регистра ВЗК ПК была разработана специальная форма учёта пациентов с перечнем ключевых вопросов, касающихся демографических и социальных характеристик, особенностей течения заболеваний, осложнений и вариантов лечения ЯК и БК. Сбор данных проводился в период с августа 2022 по февраль 2025 года включительно. В ходе работы по заполнению регистра исключались пациенты с недифференцированным колитом, микроскопическим колитом, терминальным илеитом неуточненной этиологии, пациенты, проживающие в другом регионе РФ или переехавшие в другой регион в период 2022–2025 гг. Все пациенты с ВЗК подписывали информированное согласие на обработку персональных данных, включение их в регистр ВЗК ПК.

На основании имеющихся данных зарегистрирована деперсонифицированная база данных пациентов с ВЗК ПК (данные 682 пациентов (ЯК 464 человека, БК 218 человек) Приморского края), получено Свидетельство № 2025621674 от 16.04.2025 г.

Исследование различий между дискретными качественными признаками проводилось с использованием анализа таблиц сопряжённости с вычислением значения критерия Хи-квадрат (χ^2) Пирсона.

Критическое значение уровня статистической значимости (p) при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05.

Результаты / Results

Эпидемиология ВЗК по данным регистра ВЗК ПК. По состоянию на 10.02.2025 г. в госпитальный регистр пациентов с ВЗК Приморского края (далее регистр ВЗК ПК) внесены и проанализированы данные 682 пациентов с установленным диагнозом ВЗК, из них 464 с ЯК (68,04%) и 218 с БК (31,96%). Соотношение ЯК: БК = 2,1:1.

Пациенты с ВЗК, проживающие в городах ПК — 556 человек (81,5%), в сёлах — 126 (18,5%), что сопоставимо с численностью городского и сельского населения в крае. Женщин с ВЗК в регистре 366 (53,7%), мужчин 316 (46,3%) Отношение мужчин и женщин с ЯК и БК представлено на рис. 1. Возраст пациентов с ЯК, находящихся в регистре ВЗК ПК, от 18 до 85 лет, средний возраст 46,3 (стандартное отклонение = 14,7 лет), БК — от 18 до 84 лет, средний возраст 45,8 (стандартное отклонение = 15,2 года).

Инвалидность на 2025 г. имеют 34,8% пациентов с ВЗК, включённых в регистр. Доля инвалидов среди пациентов с БК — 37,2% (81 чел.), при ЯК — 33,6% (156 чел.) (статистически значимых различий не выявлено $p > 0,05$).

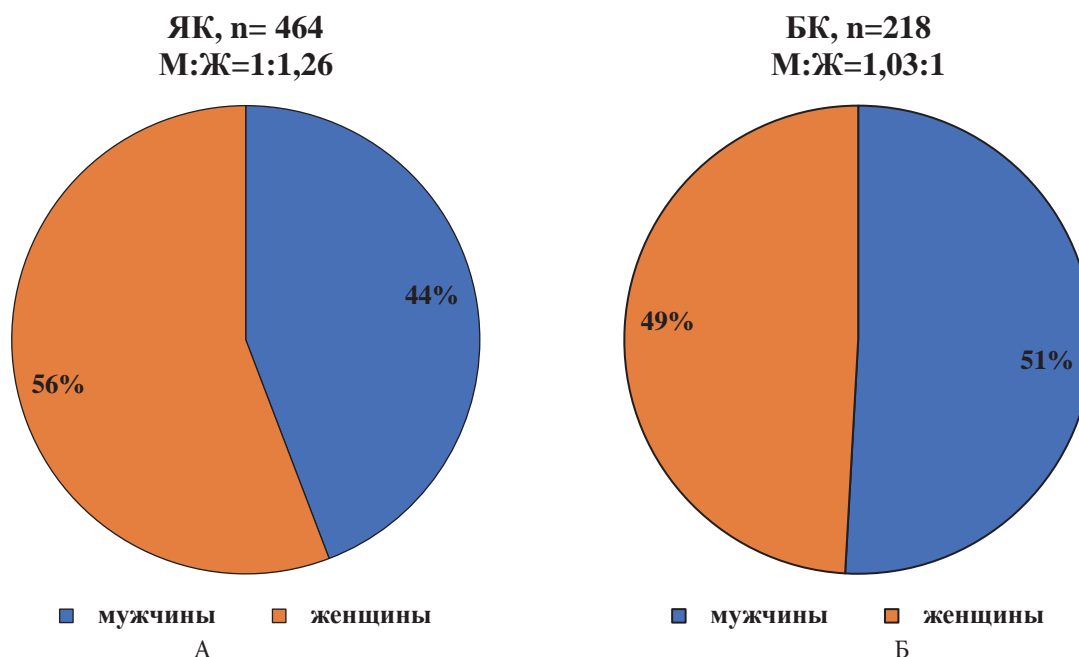


Рис. 1. Соотношение мужчин и женщин с воспалительными заболеваниями кишечника в регистре воспалительных заболеваний кишечника Приморского края при язвенном колите (А) и болезни Крона (Б)

Fig. 1. The ratio of men and women with inflammatory bowel diseases in the Primorsky Region registry of inflammatory bowel diseases with ulcerative colitis (A) and Crohn's disease (B)

Дебют заболевания: возраст и сроки установления диагноза. Средний возраст дебюта ВЗК, по данным регистра ВЗК ПК, составил 39,2 года при ЯК и 37,5 года — при БК, что соответствует общемировой тенденции [1–6]. Распределение пациентов с ЯК и БК по полу и возрасту на момент дебюта заболевания представлено на рис. 2. При ЯК статистиче-

ски значимых различий в заболеваемости у мужчин и женщин по возрасту нет. Максимальное число заболевших обоих полов при ЯК отмечено в 18–40 лет. Обращает внимание, что дебют заболевания при БК превалировал у мужчин в возрасте 18–40 и женщин 41–70 лет со значимой статистической достоверностью ($p < 0,001$).

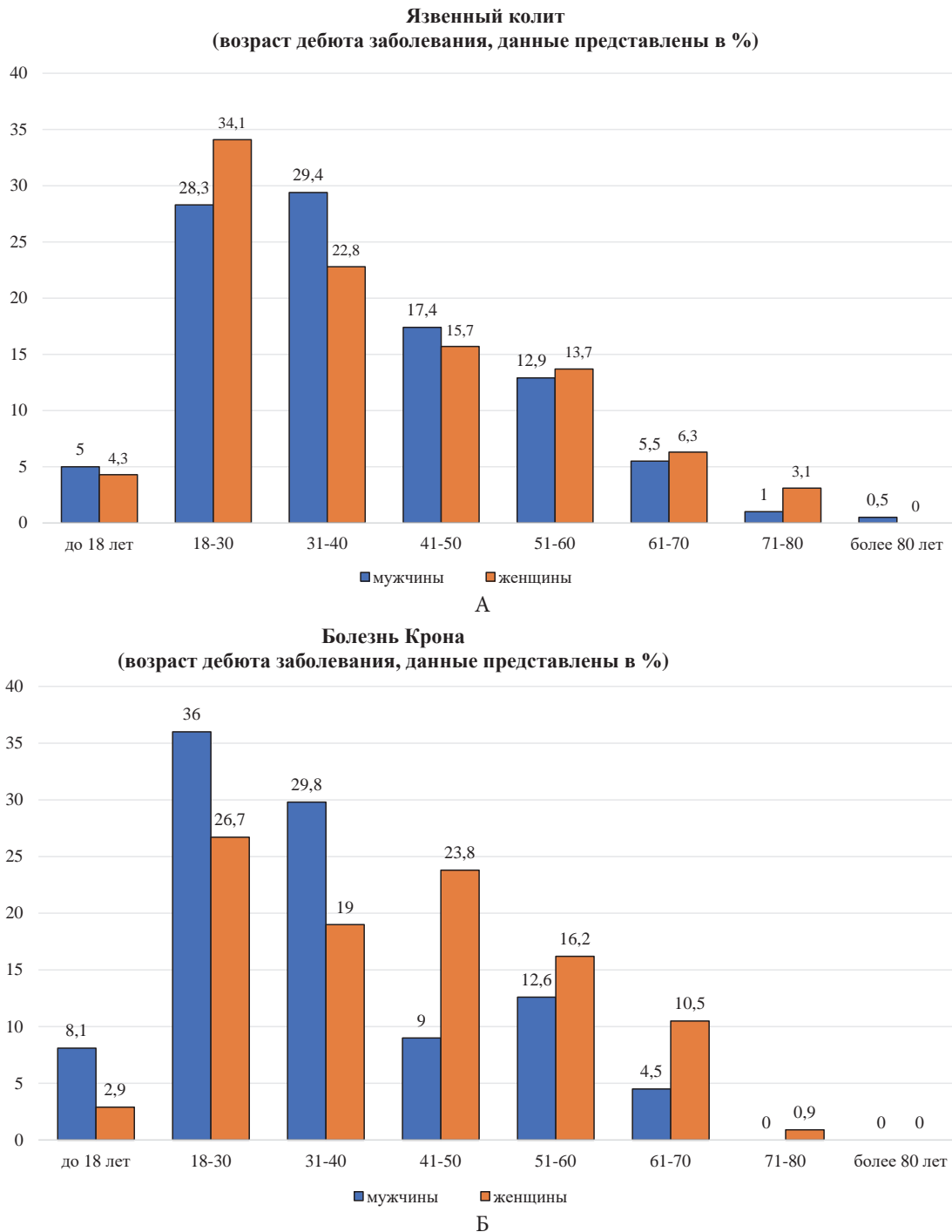


Рис. 2. Распределение пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (язвенный колит (А) и болезнь Крона (Б)) по полу и возрасту на момент дебюта заболевания

Fig. 2. Distribution of patients with inflammatory bowel diseases (ulcerative colitis (A) and Crohn's disease (B)) by gender and age at the time of disease onset

С момента появления первых симптомов до постановки диагноза при ЯК прошло менее 2-х лет у 95,4% пациентов (из них постановка диагноза в течение первого года была у 67,2% от всех пациентов с ЯК из регистра). Постановка диагноза выполнена в срок 3–5 лет у 3,7% пациентов, в срок 6–8 лет у 0,9%.

У пациентов с БК диагноз в первые два года от первых клинических проявлений установлен у 84,4% (из них постановка диагноза в течение первого года была у 41,3% от всех пациентов с БК из регистра), 10,6% в срок 3–5 лет, через 6–8 лет — 2,3%, более 8 лет — 2,7%.

Средняя продолжительность от первых клинических проявлений до постановки диагноза, по данным регистра ВЗК ПК, составила для ЯК 0,8 года (9,6 мес.), для БК 1,52 года (18,3 мес.).

Статус курильщика имеют 16,1% пациентов с ВЗК, состоящих в регистре ВЗК ПК. Пациенты с ЯК подтвердили курение в 14,8% случаев, при БК в 18,8% (13,8% курят по настоящее время, 5% курили сигареты ранее).

Язвенный колит: протяженность поражения при ЯК оценивается в соответствии с Монреальской классификацией [7]: дистальный колит (проктит) — E1, левосторонний колит — E2 и тотальный колит (панколит) — E3. По данным регистра ВЗК ПК, среди пациентов с ЯК наиболее часто встречается тотальное поражение (E3), реже левостороннее поражение (E2) и проктит (E1) (рис. 3).

По характеру течения язвенного колита, острое течение имеют 16,7% пациентов в регистре ВЗК ПК; хроническое непрерывно рецидивирующее (ремиссия менее 6 месяцев при адекватном лечении) — 18,5%; хроническое рецидивирующее — 64,8%.

Тяжесть заболевания в целом определяется как совокупность проявлений болезни: тяжестью текущей атаки, наличием внекишечных проявлений и осложнений, наличие рефрактерности к лечению (стероидозависимость или резистентность) [8].

По тяжести течения язвенного колита пациенты регистра ВЗК ПК имеют следующее распределение: лёгкое течение у 42,4%, среднетяжёлое течение заболевания 48,5%, тяжёлое течение ЯК 9,1%.

Болезнь Крона: локализацию БК оценивают по Монреальской классификации [7]. Большинство пациентов имеет поражение толстого кишечника: илеоколит L3 и колит L2 (см. рис. 4). Таких пациентов было достоверно больше ($p < 0,05$), чем больных с терминальным илеитом L1. Локализации поражений в тощей кишке, верхних отделах желудочно-кишечного тракта (L4) не были изолированными, наблюдались в сочетании с тремя основными.

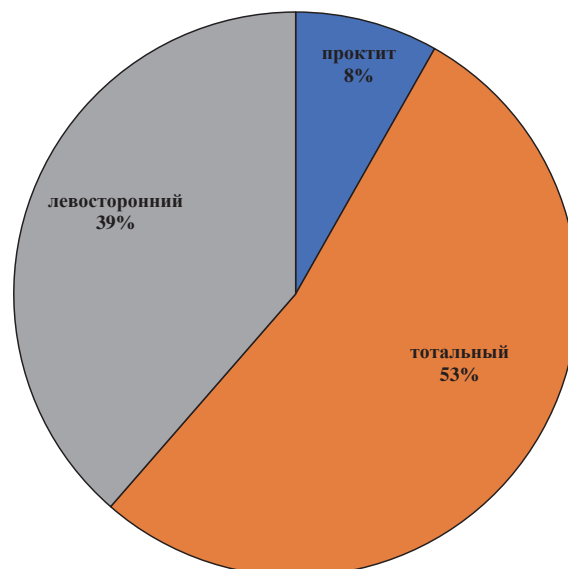


Рис. 3. Протяжённость воспаления при язвенном колите у пациентов с язвенным колитом в Приморском крае (Монреальская классификация)

Fig. 3. The extent of inflammation in ulcerative colitis in patients with ulcerative colitis in Primorsky Region (Montreal classification)

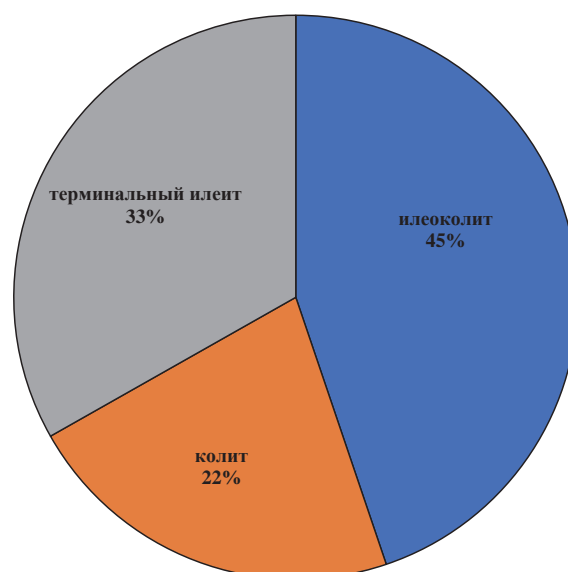


Рис. 4. Локализация болезни Крона у пациентов в Приморском крае (Монреальская классификация)

Fig. 4. Localization of Crohn's disease in patients in Primorsky Region (Montreal classification)

Перианальные поражения у 17,4% пациентов с БК зарегистрированы в сочетании с поражением терминального отдела подвздошной или толстой кишки, изолированных нет.

Фенотип БК: по данным регистра ВЗК ПК воспалительная форма БК (просветная, люминальная, неосложнённая) наблюдается у 67,1% пациентов, наличие стриктур зарегистрировано у 21,8%, пенетрирующая форма в 8,3% случаев. Сочетание свищей

и стриктур (смешанный фенотип) отмечено у 2,8% пациентов БК.

Внекишечные проявления (ВКП) при ВЗК были зарегистрированы у 33,6% всех пациентов с ВЗК. При

этом, статистически значимо ($p < 0,001$) чаще встречаются ВКП у пациентов с БК 47,1%, чем при ЯК 27,2%. Виды ВКП и частота встречаемости представлены в табл. 1, статистическая достоверность — в табл. 2.

Таблица 1

Виды воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) и частота встречаемости у пациентов ВЗК в Приморском крае (абсолютные числа)

Table 1

Types of inflammatory bowel diseases (IBD) and frequency of occurrence in IBD patients in Primorsky Region (absolute numbers)

Локализация	Болезнь Крона (n=218), абс. число	Язвенный колит (n=464), абс. число
Суставы и позвоночник	40	58
Кожа и слизистые	21	24
Глаза	5	4
Поражение печени	7	13
Анемия	19	24
Щитов железа	11	5
Прочие локализации	7	7

Распределение внекишечных проявления при ЯК и БК

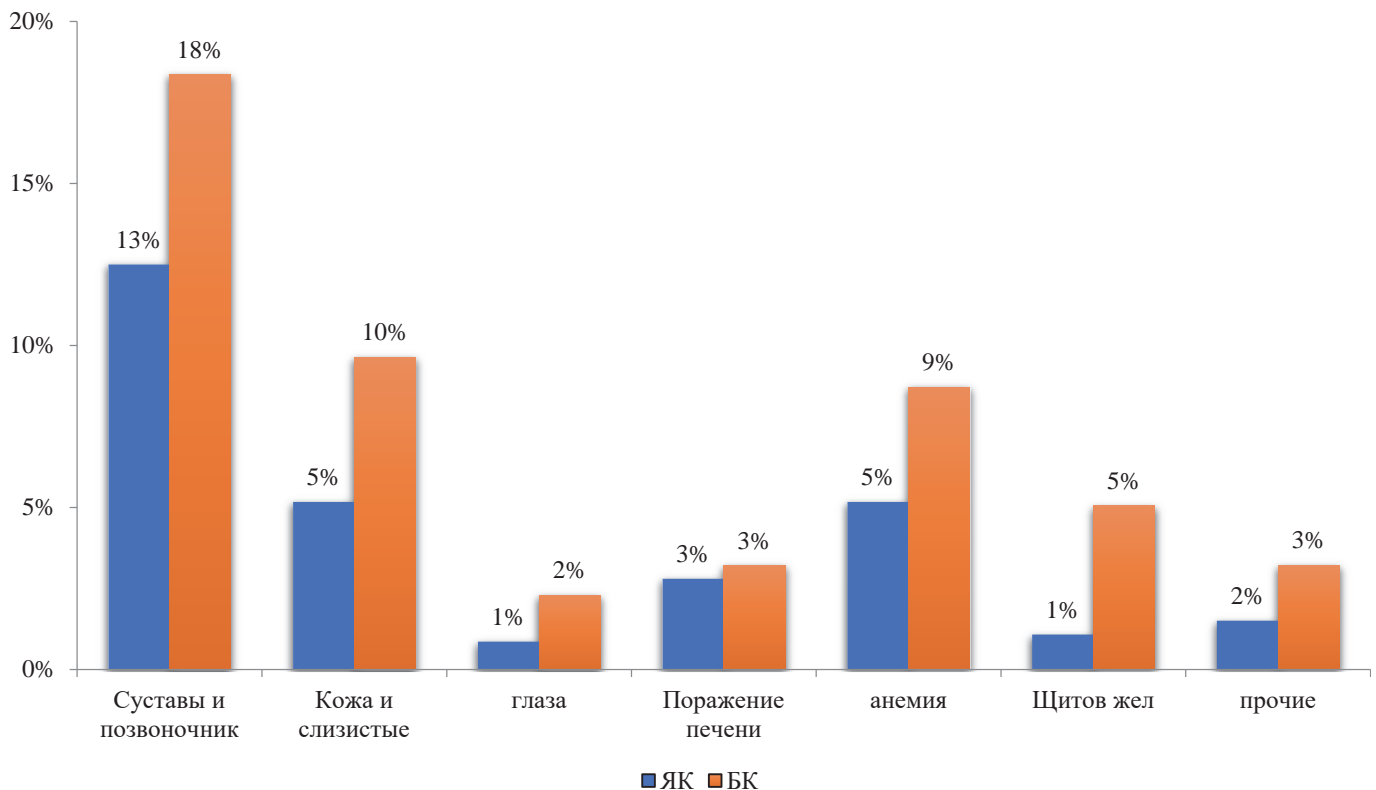


Рис. 5. Внекишечные проявления при язвенном колите и болезни Крона у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника Приморского края

Fig. 5. Extraintestinal manifestations of ulcerative colitis and Crohn's disease in patients with inflammatory bowel disease in Primorsky Region

Вероятность встречаемости внекишечных проявления при воспалительных заболеваниях кишечника

Table 2

Probability of occurrence of extraintestinal manifestations in inflammatory bowel diseases

Внекишечные проявления	Суставы и позвоночник	Кожа и слизистые	Глаза	Поражение печени	Анемия	Щитовидной железы
Значение χ^2	4,123	4,788	2,334	0,087	3,152	10,195
Уровень значимости (p)	0,043*	0,029*	0,127	0,768	0,076	0,002*

Примечание: * — $p < 0,05$, статистически значимо.

Note: * — $p < 0,05$, statistically significant.

Лечение ВЗК по данным регистра ВЗК Приморского края (рис. 6). Терапию 5-аминосалицилатами (5-АСК) в различных формах и дозах получают 87% пациентов с язвенным колитом и 44,5% с болезнью Крона (в качестве монотерапии 5 АСК у 53,4% случаев ЯК и 22% при БК). Сочетание 5-АСК и тиопуринов из них у 32,5% при ЯК и 18,3% при БК. В качестве монотерапии тиопурины применены у 3% пациентов с ЯК и 41,3% при БК. Всего в качестве базисной терапии использованы тиопурины у 35,5% у пациентов с ЯК и 59,6% у пациентов с БК.

Применение системных и топических глюкокортикостероидов (ГКС) осуществляется согласно клиническим рекомендациям, для индукции ремиссии. По данным регистра ВЗК ПК 1–2 курса ГКС у 28,9% пациентов с ЯК, а 3–4 курса у 6,5% при ЯК. При БК 61 и 4,6% соответственно. Пролонгированную терапию, включающую ГКС, получают 14 человек (2%

всех ВЗК). При этом, все пациенты имеют сочетанную аутоиммунную патологию или другие показания к длительному приёму ГКС (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, аутоиммунный гепатит, трансплантированная почка); при ЯК в 1% случаев, при БК 4,2% (ГКС с азатиоприном 2,8%, ГКС и таргетная терапия 1,4%).

Таргетную терапию, включающую генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и селективные иммуносупрессоры (СИ), в Приморском крае получает 121 пациент (17,75% пациентов ВЗК ПК). При ЯК таргетная терапия назначена 51 пациенту (42,1% всех пациентов в ПК, получающих данную терапию и 11% от всех пациентов с ЯК в ПК), при БК 70 человек (57,9% всех пациентов в ПК, получающих данную терапию и 32,1% от всех пациентов с БК в Приморском крае). Подробные данные (на ноябрь 2025 г.) представлены на рис. 7.

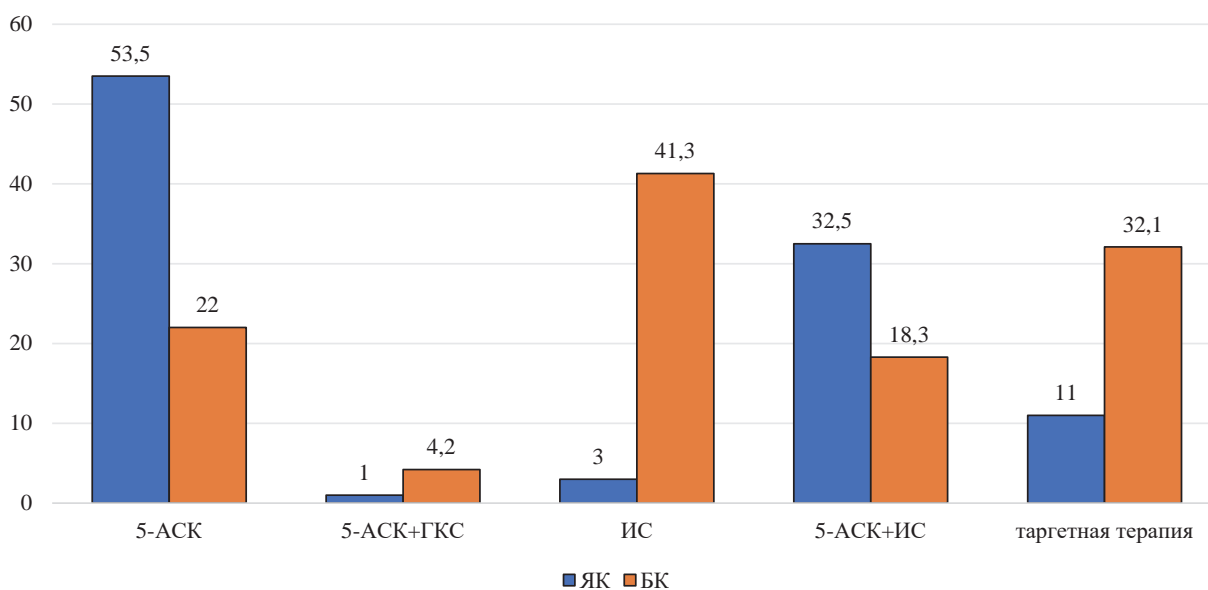
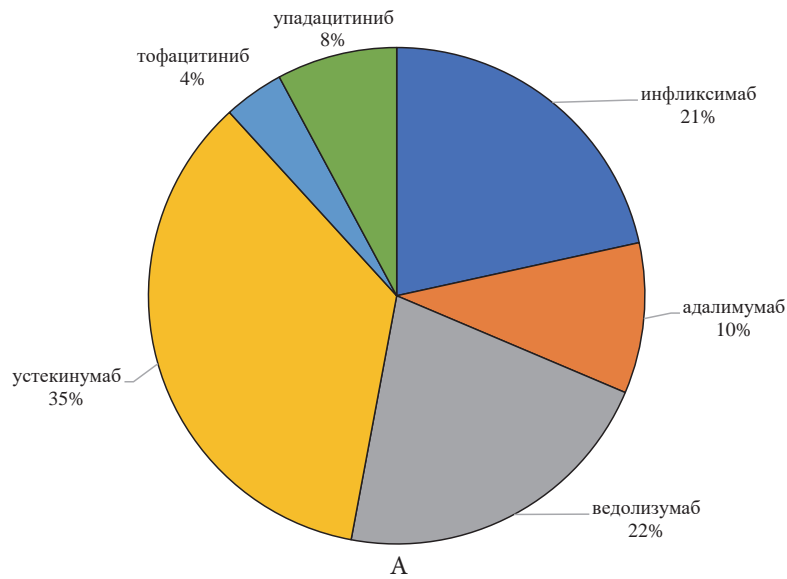


Рис. 6. Лечение воспалительных заболеваний кишечника в Приморском крае по данным регистра воспалительных заболеваний кишечника в Приморском крае

Fig. 6. Treatment of inflammatory bowel diseases in Primorsky Region according to the registry of inflammatory bowel diseases in Primorsky Region

Структура таргетной терапии ЯК в ПК
(всего 51 чел)



Структура таргетной терапии БК в ПК
(всего 70 чел)

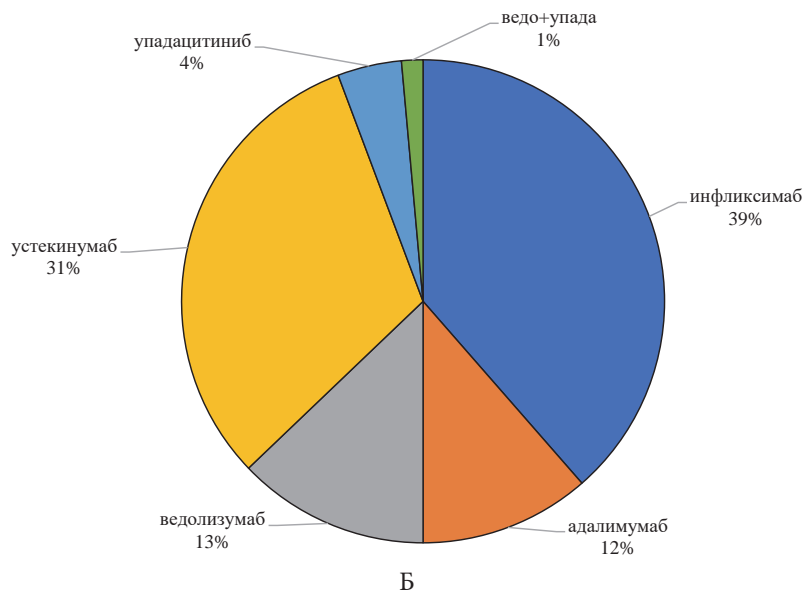


Рис. 7. Структура таргетной терапии по международному непатентованному наименованию при язвенном колите (А) и при болезни Крона (Б) в Приморском крае

Fig. 7. Structure of targeted therapy by international nonproprietary name for ulcerative colitis (A) and Crohn's disease (B) in Primorsky Region

Ограничения исследования / Study limitations

Данный регистр по большей части госпитальный, что ограничивает информацию об амбулаторных пациентах, наблюдающихся вне центра ВЗК ПК. Регистр ВЗК в Приморском крае не является «живым инструментом», нет возможности автоматического внесения данных о впервые диагностированных случаях. Затратоёмкое ведение регистра проводится вне

рабочего времени, что также, по мнению авторов, является некоторым ограничением.

Обсуждение / Discussion

По результатам крупнейшего исследования «Глобальное бремя болезней 2019» (ГББ) в период с 1990 по 2019 год, включившего данные 204 стран и территорий, рост общего числа распространённых

случаев ВЗК наблюдался в большинстве регионов исследования ГББ [9]. Обобщённые сведения об уровне заболеваемости и распространённости ВЗК в РФ отсутствуют [10], нет единого регистра пациентов с ВЗК, поэтому о росте заболеваемости ВЗК можно судить косвенно по увеличению числа госпитализаций по кодам МКБ-10 K50 и K51 [10]. В ранее проводимых исследованиях по изучению ВЗК ESCApe, ESCApe-2, INTENT [3, 4] оценивали эпидемиологию ЯК и БК в отдельных регионах России, также участвовали страны Казахстан и Беларусь. Данные отдельных региональных регистров больных с ВЗК значительно отличаются: в Московской области распространённость ВЗК 60,7 на 100 тыс. населения, в Иркутске 74,9 на 100 тыс., а в Республике Татарстан 40 на 100 тыс. [1, 3, 4].

Соотношение ЯК и БК отличаются, в Приморском крае составляет 2,1:1, по данным Северо-Западного центра лечения ВЗК 1,43:1 [11], пациенты с ЯК и БК, проживающие в городе Челябинске и Челябинской области 5,2:1 (данные 2019 года) [12]. По данным литературы, в развитых странах подобное соотношение приближается к 1, в то время как в странах Азии доля ЯК превосходит БК в 2 и более раза [5, 6].

В Приморском крае госпитализированная заболеваемость, по данным отчёта ГАУЗ ПК «МИАЦ», по язвенному колиту составила в 2022 г. 22,3 на 100 тыс. населения, а в 2024 г. 30,0 на 100 тыс. населения, рост составил 34,5%, по болезни Крона в эти же сроки показатели 23,6 и 26,5 соответственно, рост 12,3%. Полное изучение российских эпидемиологических показателей может быть доступно при создании и постоянном обновлении национального Регистра ВЗК [1].

Возраст дебюта заболевания важен в качестве определения прогноза заболевания, влияет на определение тактики лечения. Данные нашего регистра (39,2 года при ЯК и 37,5 лет при БК) соответствуют общемировой тенденции [1, 3–6].

Важным критерием для возможности модификации течения болезни, является срок постановки диагноза от момента первых симптомов: в Приморском крае средние сроки диагностики для ЯК 0,8 года (9,6 мес.), для БК 1,52 года (18,3 мес.). По данным опубликованных исследований крупных российских центров, средние сроки от начала симптомов до установления диагноза ВЗК составляют от 2,5 до 3,5 лет (в среднем 34,8 мес.) при БК и от 1 года до 1,5 лет (в среднем 13,2 мес.) — при ЯК [1, 8, 13]. Меньшие, по сравнению со средними по стране, сроки, вероятно, связаны с активным информированием врачей терапевтов и гастроэнтерологов, частыми телемедицинскими консультациями (ТМК) с районами края,

перевод пациентов в краевой центр ВЗК для подбора терапии, наблюдение пациентов дистанционно после постановки диагноза ВЗК. Поздняя диагностика ведёт к увеличению протяжённости поражения при ЯК, числа более тяжёлых проявлений ВЗК, появление ВКП, формирование осложнений при БК и ЯК.

Отсроченность постановки диагноза ВЗК, особенно БК, связана со сложностью диагностики, не всегда имеются клинически явные проявления заболевания, существуют моменты мнимого «благополучия», что снижает бдительность пациента, откладывая визит к врачу. Трудными для диагностики являются локализации поражения вне толстой кишки. Рекомендовано проведение колоноскопии с обязательным осмотром терминального отдела подвздошной кишки, при подозрении на поражение тощей кишки, обязательно выполнение КТ- или МРТ-энтерографии.

Относительно небольшое количество пациентов с язвенным проктитом (8,2% всех пациентов с ЯК) предположительно связано с тем, что это чаще пациенты амбулаторного звена, с лёгким течением заболевания, с эффектом получающие местную терапию. Но без должного контроля, неадекватной терапии, возможно прогрессирование заболевания, увеличение протяжённости воспаления.

Результаты регистра ВЗК ПК по БК соответствуют данным по России, полученным в ранее проводимых исследованиях ESCApe, ESCApe-2, INTENT [3, 4].

Заключение / Conclusion

В ходе работы выполнен клинико-демографический анализ регистра пациентов с ВЗК Приморского края по самостоятельно разработанному образцу. Регистр можно считать эффективным инструментом для фармакоэпидемиологического анализа: оценка эпидемиологических показателей ВЗК на территории Приморского края [14], позволяет проводить мониторинг результатов терапии в условиях реальной клинической практики. Это, в свою очередь, позволяет планировать объёмы лекарственного обеспечения.

Потенциал регистра пациентов с ВЗК Приморского края с целью систематизации признаков ВЗК, ВКП, мониторинга эффективности и безопасности базисной терапии достаточно высок. Информация в регистре позволяет оценивать течение ВЗК, эффективность различных методов терапии. Анализ данных позволяет проводить фармакоэкономические расчёты. Регистр — ценный инструмент для оценки эпидемиологических, клинических данных и при-

меняемых видов лечения. Введение единой формы и возможности учёта данных на уровне РФ, формирование федерального регистра, могут показать истинную картину по ВЗК в стране.

Развитие регистра позволит актуализировать данные об эпидемиологии ВЗК. Используя данные регистра, врачи и организаторы здравоохранения могут совершенствовать помощь пациентам, оптимизировать затраты бюджетных средств при закуп-

ке лекарственных препаратов для пациентов с ВЗК, планировать их рациональное использование.

Планируется продолжать формирование регистра ВЗК Приморского края с использованием данных Единой медицинской информационной системы, проведение ТМК с районами края, онлайн мониторинг и консультирование пациентов, выписанных из стационара по возникающим вопросам в лечении.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Москаленко А. С. — сбор и обработка материала, анализ и интерпретация результатов, написание текста; Елисеева Е. В. — написание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи; Чеснокова О. В. — сбор и обработка материала, редактирование; Переломова О. В. — обработка материала.

Финансирование

ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет», Владивосток, Российская Федерация

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Москаленко Александра Сергеевна — аспирант кафедры общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет»; врач-гастроэнтеролог отделения гастроэнтерологии ГБУЗ «Приморская краевая клиническая больница № 1», Владивосток, Российская Федерация

Автор ответственный за переписку

e-mail: alra@mail.ru

ORCID ID: 0009-0003-5883-1974

РИНЦ SPIN-код: 2095-1486

Елисеева Екатерина Валерьевна — д. м. н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет», Владивосток, Российская Федерация

e-mail: eliseeva@tgmu.ru

ORCID ID: 0000-0001-6126-1253

РИНЦ SPIN-код: 1332-1667

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors state that there is no conflict of interest.

Authors' participation

All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. Moskalenko AS — collection and processing of material, analysis and interpretation of results, writing the text; Eliseeva EV — writing the text, editing, final approval of the manuscript; Chesnokova OV — collection and processing of material, editing; Perelomova OV — processing of material.

Financing

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

ABOUT THE AUTHORS

Alexandra S. Moskalenko — postgraduate student, Department of General and Clinical Pharmacology, Pacific State Medical University; gastroenterologist, Department of Gastroenterology, Primorsky Regional Clinical Hospital No. 1, Vladivostok, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: alra@mail.ru

ORCID ID: 0009-0003-5883-1974

RSCI SPIN-code: 2095-1486

Ekaterina V. Eliseeva — PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of General and Clinical Pharmacology, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

e-mail: eliseeva@tgmu.ru

ORCID ID: 0000-0001-6126-1253

RSCI SPIN-code: 1332-1667

Чеснокова Ольга Владимировна — главный гастроэнтеролог Минздрава Приморского края, зав. отделением гастроэнтерологии ГБУЗ «Приморская Краевая Клиническая больница № 1», Владивосток, Российская Федерация
e-mail: chesnokovaolga1957@gmail.com
ORCID ID: 0009-0001-3298-7001

Переломова Оксана Валерьевна — старший преподаватель Института фундаментальных основ и информационных технологий в медицине ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет», Владивосток, Российская Федерация
e-mail: operelomova@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-9227-1929
РИНЦ SPIN-код: 5555-4138

Olga V. Chesnokova — Chief Gastroenterologist of the Primorsky Krai Ministry of Health, Head of the Gastroenterology Department, Primorsky Regional Clinical Hospital No. 1, Vladivostok, Russian Federation
e-mail: chesnokovaolga1957@gmail.com
ORCID ID: 0009-0001-3298-7001

Oksana V. Perelomova — Senior Lecturer at the Institute of Fundamental Principles and Information Technologies in Medicine, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation
e-mail: operelomova@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-9227-1929
RSCI SPIN-code: 5555-4138

Список литературы / References

1. Белоусова Е.А., Шельгин Ю.А., Ачкасов С.И., и соавт. Клинико-демографические характеристики и лечебные подходы у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в РФ. Первые результаты анализа национального Регистра. *Колопроктология*. 2023;22(1):65-82. Doi: 10.33878/2073-7556-2023-22-1-65-82 [Belousova E.A., Shelygin Yu.A., Achkasov S.I., et al. Clinical and Demographic Features and Treatment Approaches for Inflammatory Bowel Diseases (Crohn's Disease, Ulcerative Colitis) in the Russia. The Primery Results of the Analysis of the National Register. *Koloproktologia*. 2023;22(1):65-82.].
2. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al; International Organization for the Study of IBD. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021 Apr;160(5):1570-1583. doi: 10.1053/j.gastro.2020.12.031.
3. Белоусова ЕА, Абдулганиева ДИ, Алексеева ОП, и соавт. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(5):445-463. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463 [Belousova EA, Abdulganieva DI, Alexeeva OP, et al. Social and demographic characteristics, features of disease course and treatment options of inflammatory bowel disease in Russia: results of two multicenter studies. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(5):445-463. (In Russ.)].
4. Князев ОВ, Белоусова ЕА, Абдулганиева ДИ, и соавт. Реальная практика лекарственной терапии среднетяжелых и тяжелых форм воспалительных заболеваний кишечника в России, Республике Беларусь и Республике Казахстан. Промежуточные результаты исследования INTENT. *Альманах клинической медицины*. 2021;49(7):443-454. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-061 [Knyazev OV, Belousova EA, Abdulganieva DI, et al. Real world practice of medical treatment for moderate and severe inflammatory bowel diseases in Russian Federation, Republic of Belarus and Republic of Kazakhstan: intermediate results of the INTENT study. *Almanac of Clinical Medicine*. 2021;49(7):443-454. (In Russ.)].
5. Simian D, Fluxá D, Flores L, et al. Inflammatory bowel disease: A descriptive study of 716 local Chilean patients. *World J Gastroenterol*. 2016 Jun 14;22(22):5267-75. doi: 10.3748/wjg.v22.i22.5267.
6. Ye Y, Pang Z, Chen W, et al. The epidemiology and risk factors of inflammatory bowel disease. *Int J Clin Exp Med*. 2015 Dec 15;8(12):22529-42.
7. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005 Sep;19 Suppl A:5A-36A. doi: 10.1155/2005/269076.
8. Шельгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Белоусова Е.А., и соавт. Язвенный колит (K51), взрослые. *Колопроктология*. 2023;22(1):10-44. Doi: 10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44 [Shelygin Yu.A., Ivashkin V.T., Belousova E.A., et al. Ulcerative colitis (K51), adults. *Koloproktologia*. 2023;22(1):10-44.].
9. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry*. 2022 Feb;9(2):137-150. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00395-3.
10. Маев И.В., Шельгин Ю.А., Скалинская М.И. и соавт. Патоморфоз воспалительных заболеваний кишечника. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2020;75(1):27-35. [Maev IV, Shelygin YuA, Skalinskaya MI, et al. The Pathomorphosis of Inflammatory Bowel Diseases. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2020;75(1):27-35 (In Russ.)] DOI:10.15690/vramn1219.
11. Бакулин И.Г., Скалинская М.И., Сказываева Е.В. Северо-Западный регистр пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника: достижения и уроки. *Колопроктология*. 2022;21(1):37-49. Doi: 10.33878/2073-7556-2022-21-1-37-49 [Bakulin I.G., Skalinskaya M.I., Skazyvaeva E.V. North-Western register of patients with inflammatory bowel diseases: achievements and lessons learned. *Koloproktologia*. 2022;21(1):37-49. (In Russ.)].
12. Долгушина АИ, Хусаинова ГМ, Василенко АГ, Кононец ВА. Распространенность воспалительных заболеваний кишечника в Челябинской области. *Альманах клинической медицины*. 2019;47(6):511-517. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-066 [Dolgushina AI, Khusainova GM, Vasilenko AG, Kononets VA. Prevalence of inflammatory bowel disease in the Chelyabinsk Region. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(6):511-517. (In Russ.)].
13. Шельгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Ачкасов С.И., и соавт. Клинические рекомендации. Болезнь Крона (K50), взрослые. *Колопроктология*. 2023;22(3):10-49. Doi: 10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49 [Shelygin Yu.A., Ivashkin V.T., Achkasov S.I., et al. Clinical guidelines. Crohn's disease (K50), adults. *Koloproktologia*. 2023;22(3):10-49.].
14. Манеева Е.С., Елисеева Е.В. Клинико-экономический анализ номенклатуры лекарственных препаратов, предназначенных для льготного обеспечения отдельных категорий граждан. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2016;61(4):84-86. Doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2016.4.84-87 [Maneeva E.S., Eliseeva E.V. Clinical and economic analysis of the medicinal nomenclature for preferential categories of citizens. *Pacific Medical Journal*. 2016;61(4):84-86. (In Russ.)].



Оборот маркированных лекарственных препаратов в клинических исследованиях с использованием цифровых инструментов

Соколова О. В.¹, Лилеева Е. Г.^{1,2}, Исаева И. Ю.³, Алексеева К. С.¹

¹ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

²ГБУЗ ЯО «Клиническая больница № 2», Ярославль, Российская Федерация

³ ГБУЗ ЯО «Станция скорой медицинской помощи и центр медицины катастроф», Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Цифровизация и внедрение информационных технологий оказывают влияние на современную практику клинических исследований. Цифровая маркировка лекарственных препаратов, обеспечивая прозрачность и прослеживаемость оборота, позволяет минимизировать ошибки учёта и повышает достоверность данных реальной клинической практики в условиях ЕАЭС. Данные аспекты являются значимыми при ускоренном формате регистрации лекарственных препаратов, внесении изменений в регистрационное досье, а также для оценки данных пострегистрационного мониторинга, включая информацию о результатах любого применения исследуемого лекарственного препарата.

Цель настоящего исследования — выявить особенности оборота маркированных лекарственных препаратов в клинических исследованиях на примере гидроксиникотиноилглутамата кальция.

Методы. Методология исследования включала системный подход к изучению нормативно-правового поля проведения клинических исследований, анализ научных публикаций по вопросам организации лекарственного обеспечения, бизнес-процессов оборота лекарственных препаратов, электронного документооборота при проведении клинических исследований. Применялись методы контент-анализа, математико-статистические, сравнения парных выборок с t-критерием Вилкоксона.

Результаты. Клинические исследования проводятся в медицинских организациях с различной формой собственности, при этом исследуемые лекарственные препараты могут быть внесены в систему цифровой маркировки РФ или отсутствовать. В Правилах надлежащей клинической практики прописаны организационные меры при проведении клинических исследований для всех участников. Проведено открытое двухэтапное сравнительное исследование у здоровых добровольцев. Изучены фармакокинетические характеристики лекарственного препарата гидроксиникотиноилглутамата кальция 5 мг/мл при внутримышечном и внутривенном введении, а также его безопасность и переносимость. Оборота исследуемого лекарственного препарата представлен во всех бизнес-процессах товарно-учетной системы медицинской организации: от приёма в исследовательский центр до возврата спонсору данного клинического исследования.

Заключение. Цифровые технологии и маркировка исследуемых лекарственных препаратов оптимизирует контроль и учёт при проведении клинических исследований. При этом необходимо дальнейшее изучение по интеграции цифровых инструментов в учётные системы медицинских организаций.

Ключевые слова: клинические исследования; лекарственный препарат; цифровизация; медицинская организация; бизнес-процесс

Для цитирования: Соколова О. В., Лилеева Е. Г., Исаева И. Ю., Алексеева К. С. Оборота маркированных лекарственных препаратов в клинических исследованиях с использованием цифровых инструментов. *Качественная клиническая практика*. 2026;(1):89–96. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0017>. EDN: CMKUCV.

Поступила: 22.01.2026. В доработанном виде: 23.02.2026. Принята к печати: 25.02.2026. Опубликовано: 30.03.2026.

Circulation of labeled medicinal products in clinical trials using digital toolsOlga V. Sokolova¹, Elena G. Lileeva^{1,2}, Ilona Yu. Isaeva³, Kseniya S. Alekseeva¹¹ Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation² Clinical Hospital No. 2, Yaroslavl, Russian Federation³ Emergency Medical Station and Disaster Medicine Center, Yaroslavl, Russian Federation**Abstract**

Background. Digitalization and the introduction of information technologies are transforming modern clinical research practices. Digital labeling of medicines ensures transparency and traceability of circulation, minimizes human errors in record-keeping, and increases the reliability of real-world clinical practice data in the Eurasian Economic Union (EAEU). These aspects are significant for the accelerated registration of medicines, amendments to the registration dossier, and the evaluation of post-registration monitoring data, including information on the results of any use of the investigational product.

Objective. The purpose of this study is to identify the features of the circulation of labeled drugs in clinical trials, using calcium hydroxynicotinoylglutamate as a case study.

Results. Clinical studies are conducted in medical institutions (both public and private), and the investigational drugs may or may not be included in the Russian Federation's digital marking system. The Rules of Good Clinical Practice provide for organizational measures during clinical studies for all participants. An open-label, two-stage comparative study was conducted in healthy volunteers. The pharmacokinetic characteristics, safety, and tolerability of hydroxynicotinoylglutamate calcium (5 mg/ml) were studied following intramuscular and intravenous administration. The logistics of the investigational drug are described across all business processes of the medical institution's inventory and accounting system, from acceptance at the research center to accountability and return to the sponsor.

Conclusion. Digital technologies and the labeling of investigational drugs optimize control and accounting during clinical trials. At the same time, further study is needed on the integration of digital tools into the accounting systems of medical organizations.

Keywords: clinical research; drug; digitalization; medical organization; business process

For citation: Sokolova OV, Lileeva EG, Isaeva IYu, Alekseeva KS. Circulation of labeled medicinal products in clinical trials using digital tools. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2026;(1):89–96. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0017>. EDN: CMKUCV.

Received: 22.01.2026. **Revision received:** 23.02.2026. **Accepted:** 25.02.2026. **Published:** 30.03.2026.

Актуальность / Background

Современная практика клинических исследований (КИ) претерпевает значительные изменения под влиянием цифровизации и внедрения информационных технологий [1]. В медицинском сообществе России, странах-участницах Евразийского экономического союза (ЕАЭС) и других странах обсуждаются использование данных реальной клинической практики для повышения качества и достоверности результатов [2, 3].

Правовое регулирование развивается параллельно с техническими преобразованиями [4]. В связи с этим цифровые инструменты в КИ становятся неотъемлемой частью процессов сбора, управления и анализа статистических данных, в части отражения движения, учёта и контроля исследуемых лекарственных препаратов (ЛП). Традиционные методы сбора данных на бумажных носителях заменяются на цифровые, что оптимизирует процессы [5].

Особенно важным является цифровизация при ускоренном формате регистрации ЛП и внесении из-

менений в регистрационное досье для анализа преимуществ и рисков данных процедур, указывая на необходимость усиленного последующего контроля и сбора результатов реальной клинической практики [6, 7]. Также для зарегистрированных ЛП значима оценка данных пострегистрационного мониторинга, в том числе информация о результатах любого применения исследуемого ЛП [8–10].

Одним из таких инструментов является цифровая маркировка ЛП, которая обеспечивает прозрачность и прослеживаемость движения ЛП, минимизируя риски ошибок при учёте, а также повышает точность контроля за исследуемыми ЛП [4].

Цель / Objective

Вышеизложенное определило цель настоящего исследования — выявить особенности оборота маркированных ЛП в клинических исследованиях на примере гидроксиникотиноилглутамата кальция.

Методология / Methodology

Методология исследования включала системный подход к изучению нормативно-правового поля проведения клинических исследований, анализу научных публикаций по вопросам организации лекарственного обеспечения клинических исследований, бизнес-процессов оборота лекарственных препаратов в клинических исследованиях, а также электронных документов (ЭДО). Применялись методы контент-анализа, математико-статистические, сравнения парных выборок с *t*-критерием Вилкоксона.

Материалами для проведения исследования послужили нормативно-правовые акты сферы охраны здоровья граждан РФ и ЕАЭС, данные официальных сайтов Государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС), Единого реестра зарегистрированных лекарственных препаратов ЕАЭС, данные ЭДО товарно-учётных систем медицинской организации, договор со спонсором, протокол исследования. Выбор исследуемого ЛП, категории добровольцев и место проведения КИ определено Спонсором и закреплено договором [11].

Объектом исследования — оборот лекарственных препаратов при проведении клинических исследований в медицинской организации (исследователь).

Предметом исследования явились особенности организации бизнес-процессов оборота исследуемых лекарственных препаратов в клинических исследованиях с использованием цифровых инструментов.

Результаты / Results

Правовое поле проведения КИ закреплено как в России, так и в рамках ЕАЭС. Показано, что КИ проводятся в соответствии с Правилами надлежащей клинической практики ЕАЭС [9]. По законодательству РФ под пострегистрационным клиническим исследованием ЛП для медицинского применения понимается — клиническое исследование, которое проводится производителем лекарственного средства, гражданский оборот которого осуществляется после государственной регистрации или регистрации, для дополнительного сбора данных о его безопасности и эффективности, а также расширения показаний к применению этого ЛП и выявления нежелательных реакций пациентов на его действие [4, 12].

Следовательно, после регистрации лекарственного препарата начинается IV фаза разработки в целях оптимизации применения ЛП. Такие исследования научно обосновывают изучение дополнительных лекарственных взаимодействий и проводятся в следующих целях:

1. установления безопасности ЛП для здоровых добровольцев и (или) переносимости их здоровыми добровольцами, за исключением таких исследований ЛП, произведённых за пределами РФ;
2. подбора оптимальных дозировок ЛП и курса лечения для пациентов с определённым заболеванием, оптимальных доз и схем вакцинации иммунобиологическими ЛП здоровых добровольцев;
3. установления безопасности ЛП и его эффективности для пациентов с определённым заболеванием, профилактической эффективности иммунобиологических ЛП для здоровых добровольцев;
4. изучения возможности расширения показаний для медицинского применения и выявления ранее неизвестных побочных действий зарегистрированных ЛП [4].

Клинические исследования, в том числе, пострегистрационные, в Ярославской области (ЯО) проводятся в нескольких крупных медицинских организациях и медицинских центрах, которые обладают необходимым оборудованием и квалифицированным персоналом для проведения. Общая схема представлена на рисунке.

Необходимо отметить, что исследуемые ЛП изучаются в государственных или частных медицинских организациях и могут быть внесены в систему цифровой маркировки РФ или отсутствовать [13].

В Правилах надлежащей клинической практики прописаны организационные меры при проведении КИ [9, 14].

Организатор КИ предоставляет медицинской организации протокол КИ и брошюру в текущей редакции до подписания с медицинской организацией договора на проведение КИ и определяет время для ознакомления с предоставленной информацией. Далее передаёт исследуемые ЛП, препараты сравнения и плацебо, имеющие соответствующие показатели качества и, при необходимости, закодированные в целях обеспечения маскировки. Также на первичную и вторичную упаковку ЛП, предназначенных для КИ, может наноситься надпись: «Для клинических исследований».

В свою очередь, медицинская организация отвечает за учёт поступивших исследуемых ЛП, их применение, а также возврат организатору. С этой целью медицинской организацией назначается ответственный исследователь, аптечный работник, провизор или иной работник медицинской организации.



Рис. Медицинские организации, участвующие в клинических исследованиях
Fig. Medical organizations participating in clinical trials

Деятельность аптеки медицинской организации в рамках клинических исследований должна быть направлена на сохранность в надлежащих условиях исследуемый ЛП в соответствии с инструкциями спонсора. Аптечный работник (провизор) производит учёт поставок ЛП в исследовательский центр, их фактического количества в центре, использования каждым субъектом, а также возврата спонсору или иного распоряжения неиспользованными исследуемыми ЛП. Записи по учёту должны включать в себя даты, количество, номера партий (серий), сроки годности (где применимо) и уникальные коды исследуемых ЛП и субъектов исследования.

Представитель медицинской организации, осуществляющий КИ обязан вести документацию по исследованию, а также записи, подтверждающие, получение исследуемых ЛП в дозах, предусмотренных протоколом и договором.

В марте 2025 года на территории ГБУЗ ЯО «Клиническая больница №2» проведено открытое двухэтапное сравнительное исследование. Для изучения фармакокинетики, безопасности и переносимости у здоровых добровольцев, а, следовательно, и бизнес-процессов оборота ЛП в КИ был предоставлен раствор гидроксиникотиноилглутамата кальция 5 мг/мл.

Проведён анализ официальных сайтов по регистрации ЛП в РФ и ЕАЭС, сводные данные о об исследуемом ЛП представлена в таблице.

Установлено, что исследуемый ЛП с МНН гидроксиникотиноилглутамат кальция на сегодняшний день прошёл государственную регистрацию как в РФ, так и на территории ЕАЭС с одним торговым наименованием и не включён в перечень ЖНВЛП.

Заведующий аптекой медицинской организации при получении исследуемого ЛП, внесённого в систему цифровой маркировки РФ (МДЛП), выполнил все процессы оборота ЛП. Точность доставки и подтверждение получения с датой, подписью и её расшифровкой в документации продублированы на бумажном носителе (копия документов храниться в Файле Исследователя). Хранение и отпуск исследуемого ЛП исследователю производился в соответствии с действующей нормативной документацией и локальными актами медицинской организации.

Далее, в ходе исследования изучены фармакокинетические характеристики ЛП гидроксиникотиноилглутамата кальция при внутримышечном и внутривенном введении у здоровых добровольцев [15–31]. Непараметрическое сравнение выявило статистически значимые различия ($p < 0,05$ по критерию Вилкоксона для парных выборок) для всех фарма-

Таблица

Сводные данные исследуемого лекарственного препарата

Table

Summary data of the study drug

Критерий	Характеристика
Международное непатентованное наименование	Гидроксиникотиноилглутамат кальция
Форма выпуска	Раствор для внутривенного введения 5 мг/мл
Фармако-терапевтическая группа	Психоаналептики; психостимуляторы, средства, применяемые при синдроме дефицита внимания с гиперактивностью, и ноотропные средства; другие психостимуляторы и ноотропные средства.
Анатомо-терапевтическая химическая классификация	N06BX
Показания к применению	Хроническое нарушение мозгового кровообращения
Условия хранения	В защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте.
Срок годности	3 года

кокинетических параметров, кроме AUC_{0-t} и $AUC_{0-\infty}$. Для этих показателей дополнительно был применён параметрический метод (t-тест для зависимых выборок после логарифмической трансформации данных), который не выявил значимых различий. Таким образом, ЛП гидроксиникотиноилглутамата кальция демонстрирует близкие значения площади под фармакокинетической кривой «концентрация — время» при обоих способах введения.

Биодоступность гидроксиникотиноилглутамата кальция при внутримышечном введении, рассчитанная на основании AUC, статистически не отличается от биодоступности при внутривенном введении. Исследование подтвердило сопоставимость фармакокинетических показателей при внутримышечном и внутривенном введении препарата, что указывает на эквивалентность этих способов введения.

В рамках IV фазы КИ проведена оценка фармакокинетики гидроксиникотиноилглутамата кальция при внутримышечном и внутривенном введении у здоровых добровольцев. Непараметрический анализ выявил значимые различия в большинстве параметров ($p < 0,05$), кроме AUC_{0-t} и $AUC_{0-\infty}$, для которых использован t-тест после логарифмической трансформации. Результаты показали стабильность AUC при обоих способах введения, подтверждая эквивалентность методов. Анализ уровня серотонина в крови показал значимое повышение: от 125,31 до 138,88 нг/мл (+10,8%) через 24 часа. У 15% участников с низким уровнем серотонина показатели нормализовались, а у всех испытуемых уровень серотонина достиг фи-

зиологической нормы (70–170 нг/мл). Внутривенное введение препарата продемонстрировало благоприятный эффект на серотонинергическую систему, что важно при нарушениях метаболизма серотонина.

Исследователь был ответственен за обеспечение отчётности по исследуемому препарату (ИП), в том числе за приход и расход исследуемого ЛП, а также за ведение учётной документации в соответствии с действующим законодательством и утверждёнными стандартными операционными процедурами, проводившихся в структурном подразделении медицинской организации.

Выдача исследуемого ЛП на медицинский пост строго структурного подразделения фиксировалась в формах отчётности исследования:

- подтверждение доставки исследуемого ЛП в исследовательский центр (медицинскую организацию);
- учёт использования каждой дозы исследуемого ЛП;

Неиспользованный исследуемый ЛП не подлежал утилизации, не использовался для других целей, отличных от данного исследования, и по его завершении весь неиспользованный исследуемый ЛП возвращён Спонсору по документам на возврат.

Заключение / Conclusion

Применение цифровых бизнес-процессов товарно-учётных систем медицинской организации с использованием ЭДО позволяет сократить сроки

приёма, отпуска, что необходимо для соблюдения правил и сроков КИ.

Цифровая маркировка позволяет делать отбор упаковок исследуемых ЛП без дополнительных надписей, поскольку в ЭДО исследования внесены уникальные цифровые коды, обозначенные «Для клинических исследований» в ФГИС МДЛП. В свою очередь это даёт возможность фиксации определённой упаковки исследуемого ЛП за определённым добровольцем, что удобно при расследовании возникших нежелательных реакций, занимая краткий промежуток времени.

Поскольку исследуемый ЛП с МНН гидроксиникотиноилглутамат кальция успешно прошёл до-

клические и клинические испытания I, II, III и IV (пострегистрационная) фазы, в ходе которых были продемонстрированы и доказаны его эффективность и безопасность при внутривенном и внутримышечном пути введения, что позволяет данному ЛП находится в гражданском обороте.

Однако, несмотря на преимущества цифровых технологий, вопросы организации оборота исследуемых ЛП в медицинских организациях при КИ мало изучены. Существуют сложности в интеграции цифровых решений традиционных бизнес-процессов, а также нормативные и технические барьеры, которые требуют системного анализа и оптимизации.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Соколова Ольга Вячеславовна — к. фарм. н., доцент, доцент кафедры управления и экономики фармации, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация
e-mail: sova293@yandex.ru
ORCID ID: 0000-0001-9110-446X
РИНЦ SPIN-код: 1918-2285

Лилеева Елена Георгиевна — к. м. н., доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, зав. базовой кафедрой инновационной фармации, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация
Автор ответственный за переписку
e-mail: elileeva2006@yandex.ru
ORCID ID: 0000-0001-6048-8974
РИНЦ SPIN-код: 4287-6652

Исаева Илона Юрьевна — зав. аптекой, ГБУЗ ЯО «Станция скорой медицинской помощи и центр медицины катастроф», аптека, Ярославль, Российская Федерация
e-mail: isaeva.ilona1988@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-1053-7317
РИНЦ SPIN-код: 6507-0206

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors state that there is no conflict of interest.

Authors' participation

All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

ABOUT THE AUTHORS

Olga V. Socolova — Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor, Associate Professor at Department of Management and Economics of Pharmacy, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation
e-mail: sova293@yandex.ru
ORCID ID: 0000-0001-9110-446X
RSCI SPIN-code: 1918-2285

Elena G. Lileeva — Cand. Sci. (Med), Head of the Basic Department of Innovative Pharmacy, Associate Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology of Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation
Corresponding author
e-mail: elileeva2006@yandex.ru
ORCID ID: 0000-0001-6048-8974
RSCI SPIN-code: 4287-6652

Iлона Yu. Isaeva — head of pharmacy, GBUZ YAO «Ambulance Station and Disaster Medicine Center», pharmacy, Yaroslavl, Russian Federation
e-mail: isaeva.ilona1988@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-1053-7317
RSCI SPIN-code: 6507-0206

Алексеева Ксения Сергеевна — преподаватель кафедры управления и экономики фармации, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация
e-mail: sokolovaks89@mail.ru
 ORCID ID: 0009-0008-9110-6180
 РИНЦ SPIN-код: 9244-5980

Kseniya S. Alekseeva — teacher Department of Management and Economics of Pharmacy, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation
e-mail: sokolovaks89@mail.ru
 ORCID ID: 0009-0008-9110-6180
 RSCI SPIN-code: 9244-5980

Список литературы / References

1. Фармацевтическая отрасль 4.0. Цифровая трансформация / под общей редакцией Хохлова А.Л., Пятигорской Н.В. – Москва: Издательство ОКИ, 2025. – 312 с. : цв. ил. 37. ISBN 978-5-4465-4468-4. [Pharmaceutical industry 4.0. Digital transformation / edited by A.L. Khokhlov, N.V. Pyatigorskaya. – Moscow: OKI Publishing House, 2025. – 312 p.: color ill. 37. ISBN 978-5-4465-4468-4]. Режим доступа: <https://izdat-ok.ru/farmaceuticheskaya-otrasl-4-0-cifrovaya-transformaciya>.
2. Сикачѳв В.В., Горин В.В., Колбин А.С., Белоусов Д.Ю. Правовые аспекты проведения исследований реальной клинической практики. *Качественная клиническая практика*. 2020;(5):64-69. Doi: 10.37489/2588-0519-2020-5-64-69 [Sikachev V.V., Gorin V.V., Kolbin A.S., Belousov D.Yu. Legal aspects of conducting real-world studies. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2020;(5):64-69. (In Russ.)].
3. Андреев Д.А. Эволюция клинических исследований: цифровые инструменты, и контроль качества в международной перспективе: экспертный обзор – Электрон. текстовые дан.– М. : ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2025.– URL: <https://niioz.ru/moskovskaya-medsina/izdaniya-nii/obzory/>– Загл. с экрана.– 24с. [Andreev D.A. Evolution of clinical trials: digital tools and quality control in an international perspective: an expert review – Electronic text data. – Moscow: State Budgetary Institution “Research Institute of Health Protection of the Russian Federation, Department of Health of the City of Moscow”, 2025. (In Russ.)].
4. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [Federal Law of April 12, 2010 No. 61-FZ "On the Circulation of Medicines" (In Russ.)].
5. Колбин А.С., Борзова М.А., Белоусов Д.Ю., Калининко В.В. Резолюция по результатам работы V ежегодной научно-практической конференции с международным участием «Реальная клиническая практика. Возможное и реальное». *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2024;4(3):3-12. Doi: 10.37489/2782-3784-myrdw-57. EDN: NDKLKI [Kolbin A.S., Borzova M.A., Belousov D.Yu., Kalinichenko V.V. Resolution based on the results of the V annual scientific-practical conference "RWD/RWE. Possible and real". *Real-World Data & Evidence*. 2024;4(3):3-12. (In Russ.)].
6. Пономарева Е.А. Оценка рисков и преимуществ при ускоренной регистрации лекарственных препаратов. *Фармация*. 2020;2:24-29. [Ponomareva EA. Assessment of risks and benefits during accelerated drug registration. *Pharmacy*. 2020; 2:24-29. (In Russ.)].
7. Нефидова О. Г., Бабаскин Д. В., Литвинова Т. М. и др. Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза: оценка ключевых изменений. *Медико-фармацевтический журнал Пульс*. 2023;25(10):124-135. [Nefidova O. G., Babaskin D. V., Litvinova T. M., et al. Rules for registration and examination of medicines within the Eurasian Economic Union: assessment of key changes. *Medical and Pharmaceutical Journal Pulse*. 2023; 25(10):124–135 (In Russ.)] DOI:10.26787/nydha-2686-6838-2023-25-10-124-135
8. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения». [Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission dated 03.11.2016 No. 78 "On the Rules for the registration and examination of medicines for medical use." (In Russ.)].
9. Решение № 79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза» от 03.11.2016 г. [Decision No. 79 "On approval of the Rules of Good Clinical Practice of the Eurasian Economic Union" dated November 3, 2016. (In Russ.)].
10. Курбанов Р.Д., Тригулова Р.Х. Возможности использования электронных медицинских карт для проведения клинических исследований. *Евразийский кардиологический журнал*. 2021;(2):78-82. [Kurbanov R.D., Trigulova P.Kh. The possibility of using electronic medical records for clinical observation. *Eurasian heart journal*. 2021;(2):78-82. (In Russ.)] DOI: 10.38109/2225-1685-2021-2-78-82.
11. Регламент Европейского Парламента и совета Европейского Союза 536/2014 г. о клинических исследованиях лекарственных средств, предназначенных для использования человеком, и об отмене Директивы 2001/20/ЕС. Приложение VI. [Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council on clinical trials of medicinal products intended for human use and repealing Directive 2001/20/EC. Annex VI. (In Russ.)].
12. ГОСТ Р 52379-2005. Национальный стандарт Российской Федерации. Надлежащая клиническая практика (утв. Приказом Ростехрегулирования от 27.09.2005 № 232-ст). [GOST R 52379-2005. National standard of the Russian Federation. Good clinical practice (approved by Order of Rostekhregulirovanie dated September 27, 2005, No. 232-st). (In Russ.)].
13. Решение Совета ЕЭК от 27.09.2023 №108 «О маркировке лекарственных препаратов средствами идентификации», пп. е) п.2. [Decision of the EEC Council of September 27, 2023 No. 108 "On the labeling of medicinal products with identification means", subparagraph e) of paragraph 2. (In Russ.)].
14. Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 17.07.2018 № 11 «О Руководстве по общим вопросам клинических исследований». [Recommendation of the Board of the Eurasian Economic Commission dated July 17, 2018 No. 11 "On the Guidelines on General Issues of Clinical Trials". (In Russ.)].
15. Гоголева АГ, Захаров ВВ. Вопросы этиологии, проявлений и терапии хронических цереброваскулярных заболеваний. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(5):84–91. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-84-91 [Goloveva AG, Zakharov VV. The etiology, manifestations, and therapy of chronic cerebrovascular diseases. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(5):84–91. (In Russ.)].
16. Левин О.С. Преддементные нейрокогнитивные нарушения у пожилых. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. Часть 2. 2019;119(9-2):10-17. [Levin OS. Predementia neurocognitive impairment in the elderly. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(9-2):10-17. (In Russ.)] doi: 10.17116/jnevro201911909210.
17. Кулеш АА, Емелин АЮ, Боголепова АН, и др. Клинические проявления и вопросы диагностики хронического цереброваскулярного заболевания (хронической ишемии головного мозга) на ранней (додементной) стадии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):4-12. Doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-4-12 [Kulesh AA, Emelin AY, Bogolepova AN, et al. Clinical manifestations and issues of diagnosis of chronic cerebrovascular disease (chronic cerebral ischemia) at an early (pre-dementia) stage. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):4-12.]

18. Cannistraro RJ, Badi M, Eidelman BH, et al. CNS small vessel disease: A clinical review. *Neurology*. 2019 Jun 11;92(24):1146-1156. doi: 10.1212/WNL.00000000000007654.
19. Graff-Radford J. Vascular Cognitive Impairment. *Continuum (Minneapolis)*. 2019 Feb;25(1):147-164. doi: 10.1212/CON.0000000000000684.
20. Granzotto A, Canzoniero LMT, Sensi SL. A Neurotoxic Ménage-à-trois: Glutamate, Calcium, and Zinc in the Excitotoxic Cascade. *Front Mol Neurosci*. 2020 Nov 26;13:600089. doi: 10.3389/fnmol.2020.600089.
21. Motin VG, Kiselev AV, Stovbun IS, et al. N-(5-Hydroxynicotinoyl)-L-Glutamic Acid Calcium Salt Modifies Responses of Rat Hippocampal CA1 Pyramidal Neurons during Orthodromic Stimulation. *Bull Exp Biol Med*. 2018;165(1):27-30. Doi: 10.1007/s10517-018-4091-0.
22. Kiselev AV, Vedenkin AS, Stovbun IS, et al. Calcium Salt of N-(5-Hydroxynicotinoyl)-L-Glutamic Acid Weakens Depressive-Like Behavior and Parkinsonian Syndrome in Experiment on Rodents. *Bull Exp Biol Med*. 2019;168(1):48-51. Doi: 10.1007/s10517-019-04643-5.
23. Motin VG, Kiselev AV, Stovbun IS et al. N-(5-hydroxynicotinoyl)-l-glutamic acid calcium salt modifies responses of rat hippocampal ca1 pyramidal neurons during orthodromic stimulation. *Bull Exp Biol Med*. 2018;165(1):34-37. Doi: 10.1007/s10517-018-4091-0.
24. Киселёв А.В., Вострикова Е.В., Калинина Т.С., Стовбун С.В. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности препарата ампасе в терапии хронической ишемии мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(4):21-25. doi: 10.17116/jnevro201911904121 [Kiselev AV, Vostrikova EV, Kalinina TS, Stovbun SV. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of ampassé in the treatment of chronic cerebral ischemia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(4):21-25. (In Russ.)].
25. Скоромец А.А., Котов С.В., Воронков П.Б., и др. Эффективность и безопасность терапии препаратом ампасе: результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(5):26-32. doi: 10.17116/jnevro202112105126 [Skoromets AA, Kotov SV, Voronkov PB, et al. Efficacy and safety of treatment with ampassé: the results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with chronic cerebrovascular disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(5):26-32. (In Russ.)].
26. Житкова Ю.В., Гаспарян А.А., Сайхунов М.В., и др. Наблюдательное исследование эффективности и безопасности применения препарата Ампасе у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями при хронической ишемии головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(10):75-80. doi: 10.17116/jnevro202312310175 [Zhitkova YuV, Gasparyan AA, Saihunov MV, et al. Observational study of the efficacy and safety of the drug Ampasse in patients with moderate cognitive impairment in chronic cerebral ischemia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(10):75-80. (In Russ.)].
27. Quinan V, Dugar A, Bauer D. Long Term Potentiation in Mouse Hippocampal Slices in an Undergraduate Laboratory Course. *J Undergrad Neurosci Educ*. 2019 Jun 30;17(2):A111-A118.
28. Киселев А.В., Стовбун С.В., Сергиенко В.И. Изучение ноотропных эффектов D- и L-изомеров N-(5-гидроксиникотиноил)-глутаминовой кислоты. *Вестник МГОУ. Серия «Естественные науки»*. 2011;2:47-49 [Stovbun S, Kiselev A, Sergienko V. Experimental study of nootropic and neuroprotective effects of calcium n-(5-hydroxynicotinoyl)-L-glutamate. *Bulletin of the Moscow region State University. Series Natural Sciences*. 2011;2:83-93. (In Russ.)].
29. Котов С.В., Борисова В.А., Слюнькова Е.В., и др. Динамика восстановления когнитивного дефицита у пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(11):26-32. doi: 10.17116/jnevro202112111126. [Kotov SV, Borisova VA, Slyunkova EV, et al. Dynamics of recovery of cognitive deficit in patients in the early recovery period of ischemic stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(11):26-32. (In Russ.)].
30. Бельская Г.Н., Сахарова Е.В., Кирьянова Е.А. и соавт. Возможности нейропротекторной терапии пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Неврология и нейрохирургия Восточная Европа*. 2024;14(2):156-163. Doi: 10.34883/PI.2024.14.2.046 [Belskaya G.N., Sakharova E.V., Kiryanova E.A. et al. Possibilities of neuroprotective therapy for patients with chronic cerebral ischemia. *Neurology and neurosurgery Eastern Europe*. 2024;14(2):156-163.].
31. Котов С.В., Киселев А.В., Исакова Е.В., и др. Влияние срока начала когнитивной реабилитации после перенесенного ишемического инсульта на уровень восстановления. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. Часть 2. 2023;123(8-2):77-83. doi: 10.17116/jnevro202312308277 [Kotov SV, Kiselev AV, Isakova EV, et al. The effect of the start date of cognitive rehabilitation after ischemic stroke on the level of recovery. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(8-2):77-83. (In Russ.)].



Фармакоэкономика и клинико-экономический анализ, стандартизации и оценка медицинских технологий в развитии системы лекарственного обеспечения населения России

Воробьев П. А.

РОО «Московское городское научное общество терапевтов», Москва, Российская Федерация
ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет», Тверь, Российская Федерация

Аннотация

В статье представлен историко-аналитический обзор становления и развития фармакоэкономики, клинико-экономического анализа, стандартизации и оценки медицинских технологий в системе лекарственного обеспечения населения России с конца 1980-х по 2020-е годы. На основе личного опыта автора, как активного участника процессов, рассматриваются ключевые нормативно-правовые и институциональные преобразования, включая внедрение обязательного медицинского страхования, создание системы стандартов в здравоохранении, формирование Форумного комитета и первого российского отделения ISPOR (Межрегиональной общественной организации «Общество фармакоэкономических исследований»; МООФИ). Особое внимание уделяется методологической работе по разработке клинико-экономических оценок, анализу затрат, созданию формулярной системы и интеграции российских специалистов в международное научное сообщество. Выявлены основные достижения, проблемы, а также факторы, способствовавшие и препятствовавшие системному развитию направления в условиях трансформации здравоохранения России.

Ключевые слова: фармакоэкономика; клинико-экономический анализ; стандартизация в здравоохранении; лекарственное обеспечение; оценка технологий здравоохранения; ОТЗ; история медицины; Россия; обязательное медицинское страхование; формулярная система; ISPOR; управление здравоохранением

Для цитирования: Воробьев П. А. Фармакоэкономика и клинико-экономический анализ, стандартизации и оценка медицинских технологий в развитии системы лекарственного обеспечения населения России. *Качественная клиническая практика*. 2026;(1):97–109. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0018>. EDN: BBTXKE.

Поступила: 26.01.2026. **В доработанном виде:** 26.02.2026. **Принята к печати:** 23.03.2026. **Опубликована:** 30.03.2026.

Pharmacoeconomics and clinical-economic analysis, standardization and evaluation of medical technologies in the development of the drug provision system for the population of Russia

Vorobyov PA

Moscow City Scientific Society of Therapists, Moscow, Russian Federation
Tver State Medical University, Tver, Russian Federation

Abstract

The article provides a historical and analytical review of the formation and development of pharmacoeconomics, clinical and economic analysis, standardization, and health technology assessment within the Russian pharmaceutical supply system from the late 1980s to the 2020s. Drawing on the author's personal experience as an active participant, it examines key regulatory and institutional transformations, including the introduction of compulsory health insurance, the establishment of a system of medical and economic standards, the creation of the Formulary Committee, and the first Russian chapter of ISPOR (Interregional Public Organization "Society for Pharmacoeconomic Research". Special attention is paid to methodological work on clinical and economic evaluations, cost analysis, the development of a formulary system, and the integration of Russian specialists into the international scientific community. The main achievements, challenges, and factors that both facilitated and hindered the systematic development of the field in the context of Russia's healthcare transformation are identified.

Keywords: pharmacoeconomics; clinical-economic analysis; healthcare standardization; drug provision; health technology assessment; HTA; history of medicine; Russia; compulsory health insurance; formulary system; ISPOR; healthcare management

For citation: Vorobyov PA. Pharmacoeconomics and clinical-economic analysis, standardization and evaluation of medical technologies in the development of the drug provision system for the population of Russia. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2026;(1):97–109. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0018>. EDN: BBTXKE.

Received: 26.01.2026. **Revision received:** 26.02.2026. **Accepted:** 23.03.2026. **Published:** 30.03.2026.

Введение / Introduction

В 2025 г. отмечалось 30-летие фармакоэкономической ассоциации ISPOR, которая была основана в 1995 году небольшой группой преданных своему делу дальновидных людей с целью стать катализатором развития науки и практики экономики здравоохранения и исследований результатов лечения во всём мире. Первоначально американское Общество называлось Ассоциацией фармакоэкономии и исследований результатов лечения (APOR) и возглавлялось его основателем и исполнительным директором Мэрилин Дикс Смит (Marilyn Dix Smith), но в 1997 г. стала международной организацией ISPOR [1]. Идеи, закладываемые при создании ISPOR, были созвучны идеям, лежащими в основе преобразований и в нашей стране: справедливость, качество, оценка результатов, экономический базис.

Эта статья — личные воспоминания автора — свидетеля и активного участника описываемых событий, а потому — не лишённая необъективности. Воспринимайте это с пониманием.

Пока шла подготовка статьи, вышла книга «Своя игра: история фармрынка в России» С. Н. Затравкина, Е. А. Вышленковой и Ф. В. Генина (ШИКО 2025) [2], к которой придётся апеллировать. Это не первая книга на данную тему, но, по-видимому, первая попытка научного осмысления произошедших событий. Она сделала статью более актуальной, так как пласты истории внезапно и на удивление оказались непересекающимися: как будто мы жили в разных странах. В книге вообще нет новеллы «больного человека, нуждающегося в лекарствах».

Основная тема / Main theme

Конец XX века и первая четверть XXI века явились историческим сломом эпохи, когда страна всколыхнулась и радикально сменила вектор своего развития. Предыдущие многие десятилетия были годами революционными, военными, репрессивными, угнетающими идеологией. И вдруг пресс этот куда-то исчез. К власти пробилась новая люди. Но на самом

деле, это был просто второй эшелон, запасные игроки, нередко имевшие «специальное образование» от западных кураторов, которые действовали вполне планомерно, хотя внешне казалось, что спонтанно. Всегда эксперты открещиваются от теории заговора, а автор уверен, что некий замысел, план, имел место быть. Во-всяком случае, появление спустя десятилетия некоторых документов свидетельствует, что план разрушения существовал. Немые документальные свидетели этого плана: Report No. 6563 Financing Health Services in Developing Countries: An Agenda for Reform December 31, 1986 (Document of the World Bank) [3]: нужно уменьшить ответственность правительства за оплату медицинских услуг — оплата медицинских услуг производится за счёт потребителя-больного; децентрализация системы здравоохранения, вместо её управленческой и экономической централизации; высвобождение государственных ресурсов для оплаты тех услуг, выгода от которых для общества в целом высока, в первую очередь профилактические технологии — вакцинация, гипотензивная терапия и др. И ещё раз всё уточнено в документе «Финансирование услуг здравоохранения в развивающихся странах: повестка дня реформ» (Мировой банк 1987 года) [4] и «Доклад о мировом развитии за 1993 год: Инвестирование в здравоохранение» (Мировой банк) [5].

В 90-х годах XX века шло бурное развитие в нашей стране новых подходов в организации медицинской помощи. В июне 1991 г., ещё в условиях СССР, Верховным советом РСФСР был принят закон «О медицинском страховании граждан в Российской Федерации» [6]. Этот закон противоречил сложившимся ранее правилам и обычаям медицинской помощи в стране, а с момента исчезновения страны стал единственным законом для России. На многие десятилетия в стране создалась парадоксальная ситуация, когда документы несуществующего уже государства продолжали действовать и оказывать значительное влияние на текущее положение вещей.

Путч в августе 1991 г. и распад СССР вызвал целую череду радикальных преобразований. В частности, стало очевидно, что изменить подходы к ока-

занию медицинской помощи без стандартизации невозможно. В конце 80-х годов были подготовлены стандарты медицинской помощи в НИИ организации здравоохранения им. Н. А. Семашко и в Кемеровской области. Эти стандарты носили описательный характер, не базировались на едином языке и их использование становилось невозможным. Как пример: использовался термин «общий анализ крови», но под ним могло быть огромное число различных исследований, от «тройки» (гемоглобин, лейкоциты, реакция оседания эритроцитов) до развёрнутого анализа с морфологией всех клеток.

Закон о медицинском страховании гарантировал, что всем гражданам РФ обеспечиваются равные возможности в получении медицинской и лекарственной помощи, предоставляемой за счёт средств обязательного медицинского страхования (ОМС) в объёме и на условиях, соответствующих программам ОМС. Но исполнение закона было априори невозможно в условиях СССР. Иначе говоря, закон писался под условие распада страны, но до её распада. Кроме этого, обращает на себя внимание разделение в законе медицинской и лекарственной помощи на два различных вида, а также ограничение государственных гарантий «программами ОМС». Закон вносил ограничения на помощь, которые устанавливались бы подзаконными актами, не регламентируя, как эти акты («программы ОМС») формируются и что туда входит. А что нельзя медицинскую помощь оказывать без лекарств — законодателям в голову не пришло. Из дальнейшего текста закона лекарственная помощь куда-то испарилась, как будто она является составной частью медицинской помощи. Но закон есть закон: его надо читать так, как написано.

Закон вводился в действие уже в новой стране Постановлением Правительства РФ от 23 января 1992 г. № 41 «О мерах по выполнению Закона РСФСР "О медицинском страховании граждан в РСФСР"» [7]. Вскоре стали возникать впрямую прописанные в законе структуры: фонды медицинского страхования, страховые компании. При этом рассыпалась федеральная централизованная структура. Сегодня подзабыт призыв лидера государства к регионам брать на себя столько суверенитета, сколько смогут взять. Например, чуть позже, в кабинете исполнительного директора Московского фонда ОМС Ломакина-Румянцева И. В. стояло две мусорные корзины: одна для ненужных бумаг, вторая — для документов Федерального фонда ОМС.

Постановлением № 41 предписывало Минздрава РФ до 1 сентября 1992 г. разработать систему медико-экономических стандартов медицинской

помощи и критериев её качества для осуществления программ ОМС. Обратим внимание на слово «систему», которое меняет всё в этом пункте: не стандарты надо было разрабатывать, да ещё и медико-экономические. Кажется, никто не понимал, что стоит за этим красивыми словами. Но экономика стучалась в двери.

Эти положения дословно перекочевали в Приказ Минздрава РФ от 20 марта 1992 г. № 93 «О мерах по выполнению закона Российской Федерации «О медицинском страховании граждан в РСФСР»» [8]: пунктом 6.1 предписывалось заместителям министра Ваганову Н. Н., Москвичеву А. М., Стародубову В. И. разработать территориальную систему медико-экономических стандартов медицинской помощи. И вновь про лекарства ничего не было упомянуто.

В приказе появились положения о лицензировании медицинских организаций, их аккредитации и аккредитации медицинского персонала. В процессе создания этих положений, а автор принимал непосредственное участие в написании текстов, выяснилось, что никто из экспертов, кичившихся своим участием в создании закона о медицинском страховании, не имеет понятия, что же подразумевалось под лицензированием и аккредитацией. Создалось впечатление, что текст закона писал кто-то сторонний, человек (или группа) в дальнейшем не появляющиеся в экспертном поле страны. Кто же это был? Консалтинговая компания, тогда — какая: в стране таких на тот момент не было?

Не найдёте вы существенных отличий между лицензированием и аккредитацией и в приказе, хотя там и упоминаются врач и медицинская сестра, которые тоже должны быть аккредитованы. Но, появившись однократно в нормативном документе, в дальнейшем они исчезли из законодательного и нормативного поля, да так и не выявились вновь: медицинскую помощь — по нашему законодательству — оказывает медицинская организация, а врача и среднего персонала закон не видит. Из-за того, что никто не понимал различий в лицензировании и аккредитации, в дальнейшем эти процедуры объединили, комиссии стали называться лицензионно-аккредитационными — ЛАКаами. Тем не менее, в положении об аккредитации медицинских организаций было указано, что «аккредитация учреждений и лиц — определение соответствия их деятельности установленным стандартам по оказанию медицинской помощи и услуг». Документ включал в себя первую Базовую программу: гарантированный перечень видов медицинской помощи, финансируемый из средств бюджетов (не ОМС!), выделяемых на здравоохранение.

И в амбулаторной помощи напрямую было записано отдельной строкой «лекарственную помощь в соответствии с перечнем заболеваний и состояний, при которых решением органов государственного управления определены льготы по лекарственному обеспечению». Иначе говоря, медицинская помощь — отдельно, лекарственная — опять отдельно. Именно помощь, а не лекарственное обеспечение, что было бы логично. Что это был за выход «чёрной материи», выброс каких-то диких соображений о медицине и её лекарственной составляющей — не ясно.

Указ Президента РФ от 26 сентября 1992 г. № 1137 «О мерах по развитию здравоохранения в Российской Федерации» [9] вводил новый термин «стандарты качества»: «... в кратчайший срок предложения по единым для Российской Федерации государственным стандартам качества медицинской помощи..., методики ценообразования на оказание медицинских услуг населению». Стандарты качества, как нетрудно догадаться, это не медико-экономические стандарты. Впрочем, положения Указа не выполнялись, как и положения Постановления Правительства, как и Закон.

Осенью 1992 г. в Минздраве РФ под руководством Горбунова С. Н. нашими усилиями был создан отдел стандартизации, а в 1993 г. он был ликвидирован с публичным скандалом, освещаемым в СМИ. В результате, начатая ещё в Минздраве РФ работа по созданию стандартов, перешла в направление работы коллектива из различных организаций, включая структуры Госстандарта, и финансируемое 4 территориальными фондами ОМС: Московским городским и областным, Ленинградским областным и Санкт-Петербургским городским. Созданные ещё в Минздраве РФ профильные комиссии стали работать в коммерческом варианте под руководством Воробьева П. А. и Якимова О. С. при важной роли Бальчевского В. В.

Следует отметить быструю смену руководителей Минздрава страны в эти годы, каждый из них успевал поменять лишь верхушку руководства. Правительству страны и первым лицам государства было не до здравоохранения. Неразбериха с ОМС, лекарственным обеспечением нарастала. Характеристика происходящего в эти годы подробно дана в уже упоминаемой книге «Своя игра. История фармрынка в России» [2]. Чехарда с главами Минздрава, коррупция и взяточничество, арест заместителя министра и бегство его патрона из страны, драка пьяного министра и одного из фармдистрибьюторов ночью перед входом в Минздрав дополнительно характеризует происходящее.

Так продолжалось 5 лет. Ключевым годом стал 1997 г., что связано с приходом в ведомство Министра здравоохранения Дмитриевой Т. Б. За год было подготовлено и проведено совместное заседание (уникальное явление) Коллегий Министерства здравоохранения Российской Федерации, Государственного комитета Российской Федерации по стандартизации, метрологии и сертификации и Совета исполнительных директоров территориальных фондов обязательного медицинского страхования, и 3 декабря 1997 года за № 14/43/6–11 были утверждены документ «Об основных положениях стандартизации в здравоохранении» [10]. На его основе МЗ РФ от 19.01.98 за № 12 и ФФОМС за № 2 был издан совместный приказ «Об организации работ по стандартизации в здравоохранении». В организации и проведении Коллегии активное участие приняли Стародубов В. И. и Вялков А. И. А Дмитриева Т. Б., и руководитель фонда ОМС Гришин В. В. подписали общий приказ.

В документе были установлены объекты стандартизации и структура системы нормативных документов по стандартизации в виде различных группы документов, включая группу 5 («Требования к лекарственному обеспечению») и группу 14 («Требования к экономическим показателям в здравоохранении»). Предполагалось, что лекарственная помощь гражданам осуществляется на основе требований к выполнению медицинских услуг. Формирование «Списка жизненно важных лекарственных средств» будет осуществляться на основании минимальных требований протоколов диагностики и лечения заболеваний, позже — протоколов ведения больных.

Вопросы лекарственного обеспечения населения в России имеют довольно большую историю. Так в 1921 г. был выпущен «Декрет Совета Народных Комиссаров. Об отмене платы за отпускаемые по рецептам врачей из аптек медицинские средства» за подписью Ульянова В. И. (Ленин) [11] по которому рецептурные препараты стали бесплатными для населения. Сегодня такую систему назвали бы реимбёрсментом, хотя никакого возмещения больному затрат не было, а предполагалась оплата аптекам. Однако уже в 1935 г. вышло постановление «О торговле медикаментами» [12], согласно которому прекращался существовавший ранее бесплатный отпуск лекарств по рецептам: «п. 6. Сохраняя полностью бесплатное обслуживание и лекарственную помощь больным в больницах, амбулаториях, поликлиниках и т.д., прекратить, в связи с произведённым значительным понижением цен, бесплатный отпуск лекарств на дом.». При этом стоимость продукции

уменьшалась в 2–3 раза, устанавливалась средняя цена рецепта (лекарства) в размере 90 коп. против прежних 3 руб., а розничная цена определялась единым прейскурантом. С того времени и поныне лекарства амбулаторно граждане страны приобретают за свои деньги, а государство пытается регулировать цены.

Аптеки были собственностью государства до февраля 1992 г., когда приказом Минздрава РФ от 7 февраля 1992 г. № 42 [13], сделанным автором статьи, аптечным учреждениям разрешили стать юридическими лицами и уйти от государственной опеки. Этот приказ был направлен на приватизацию аптечной сети и развитие рыночных отношений в системе здравоохранения. Текст приказа, переданного в руки Министра Воробьева А. И., содержал и медицинские организации и станции переливания крови, но их, заместитель министра Москвичев А. М., из приказа вымарал. С тех пор так и живём, а могло бы быть по-другому.

Директора аптек могли перестали быть сотрудниками региональных «Фармаций», у них появилась возможность самостоятельно закупать лекарства у производителей, а позже — у дистрибуторов. Нам представляется это важнейшей реальной реформой лекарственного обеспечения.

В новой России большую активность стал проявлять Всемирный банк реконструкции и развития. Его представители поначалу имели одну комнату в Минздраве России на Рахмановском переулке, позже передислоцировались в просторное помещение Биохимического корпуса 1-го ММИ им. И. М. Сеченова на Садово-Кудринской улице, а потом банк переехал ближе к Новому Арбату. Банк стал собирать вокруг себя активных организаторов здравоохранения и клинических фармакологов, которые пытались изменить ситуацию вокруг оказания медицинской помощи в России. Была «подтянута» и ВОЗ. Проекты различных международных организаций в середине 90-х годов XX века реализовывались не на федеральном уровне, а в регионах страны. Одним из таких проектов стал проект лекарственного менеджмента, активное участие в котором приняли Белоусов Ю. Б. и Быков А. В. В частности, в рамках проекта рационального менеджмента ВОЗ в 1996 и 1997 гг. были изданы «Руководство по разработке и ведению больничных лекарственных формуляров» — «Manual for the development and maintenance of hospital drug formularies» (Savelli A, Schwarz H, Zagorski A, Bykov A, 1996) [14], в котором представлены участники проектов из Рязани, Москвы, Новгорода, Пскова и «Руководство по внедрению программ по контролю

использования лекарственных средств в больницах» — «Guidelines for implementing drug utilization review programs in hospitals» (Moore T, Bykov A, Savelli T, Zagorski A, 1997) [15].

ВОЗ ещё в 1985 г. определила рациональное использование лекарств следующим образом: «Рациональное использование лекарственных средств требует, чтобы пациенты получали лекарства, соответствующие их клиническим потребностям, в дозах, отвечающих их индивидуальным потребностям, в течение достаточного периода времени и с минимальными затратами для них и их сообщества». Конечно, определить клинические потребности, не имея «стандартов потребности» невозможно. Обращает на себя внимание и концовка этого «классического» определения: вроде в нём есть экономика, но выглядит она как-то не современно, сообщества пациентов нигде лекарства не оплачивали. В представленных руководствах ни о каком клинико-экономическом анализе речи тогда не шло, а оценка медицинских технологий имела в документах зачаточный вид: только ABC- и VEN-анализы. Не говоря уже о том, что оба руководства предписывали работу на уровне медицинской организации, что, совершенно очевидно, невозможно, если на государственном уровне нет решений. Однако процессы стремительно набирали обороты.

При Министре здравоохранения Дмитриевой Т. Б. произошло ещё одно важное для развития лекарственного обеспечения в России событие: появился экспертный совет по формированию перечня основных лекарств под руководством бывшего первого министра здравоохранения новой страны академика Воробьева А. И. Этот совет вначале работал кулуарно в недрах Минздрава РФ, но вскоре, после того как был подан на утверждение один перечень, на каждой странице которого Воробьев А. И. расписался, а утверждён совсем другой, было принято решение о публичности принимаемых решений. Вокруг Перечня всё время была интрига, скорее всего связанная с определёнными суммами, которые предназначались чиновникам за включение в него лекарств. К Перечню проявляли интерес все, включая третьих лиц государства. Для борьбы с утечками использовались разнообразные средства, вплоть до подачи проектов документов разным чиновникам с разными ошибками в тексте. Здесь мастером оказался заместитель министра Катлинский А. В. Таким нехитрым способом быстро установили и пресекли источники и каналы утечки информации.

При формировании совета удалось сформулировать чёткие требования к досье на лекарство,

которое готовилось заранее и обсуждалось на заседании. Наряду с доказательствами по эффективности, вскоре обязательным требованием стало представление данных по клинико-экономическому анализу. Обращаем внимание: не требовалось снизить затраты по сравнению с аналогами, а нужно было понять, сколько средств необходимо для внедрения нового препарата. Началась разработка системы оценки медицинских технологий (ОМТ), причём работа эта началась до того, как систему ОМТ создала Великобритания — NICE. Чуть позже была внедрена и новая для страны фармакотерапевтическая классификация (ФТК), дававшая врачу понимание не о химических или биологических свойствах лекарства, а о его предназначении. Конечно, она была не идеальной, один и тот же препарат мог применяться по разным показаниям, но гораздо ближе врачам, чем принятая фармацевтами анатомо-терапевтико-химическая классификация (АТХ).

Поворотным годом в развитии фармакоэкономики можно считать 1998 г. По результатам упоминаемой выше Коллегии Минздрава, ФФОМС и Госстандарта, состоялось совещание в Ярославле, где были доложены Основные положения стандартизации. После доклада к автору статьи подошла Кобина С. А. с вопросом: не найдётся ли в системе стандартизации темы об экономике в лекарственном обеспечении? А уже через несколько месяцев делегация от России вылетела в Кёльн на первое европейское совещание ISPOR. В результате этой поездки появилось первое национальное отделение ISPOR (Россия). В течение нескольких месяцев было оформлено юридическое лицо — Межрегиональная общественная организация «Общество фармакоэкономических исследований» (МОООФИ), существующее и поныне.

Во время Кёльнского конгресса были проведены два заседания подряд, на которых автору настоящей статьи пришлось дважды доложить один и тот же текст на английском языке перед абсолютно пустой аудиторией: была основатель и исполнительный директор ISPOR Мэрилин Смит (Marilyn Dix Smith), Белоусов Ю. Б. и Кобина С. А. Речь шла о стандартизации и месте в ней экономики. Другие представители европейских стран интереса не выказали, а людей из бывшего СНГ и стран Варшавского договора просто ещё не было.

В сентябре 1999 г. (28.09.1999 г.) прошла Коллегия Минздрава РФ на тему «О Концепции программы развития системы лекарственного обеспечения здравоохранения и населения Российской Федерации». Её готовил Шпигель Б. И., который ещё не был Сенатором. Сейчас уже трудно вспомнить, что

в предложенной концепции было не так, но текст решения был мне передан Катлинским А. В. на одну ночь, чтобы внести в него изменения. За ночь текст был радикально изменён, а по результатам почти через год появился Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 304 от 02.08.2000 «О Формулярном комитете МЗ РФ» [16]. Этим приказом ликвидировались 2 совета Минздрава с похожими функциями.

МОООФИ возглавил, не без некоторых трудностей, Воробьев П. А. Не сразу удалось получить контроль над финансовыми потоками, печатью, но уже через год исполнительным директором организации стала Сура М. В.

Первое время было посвящено написанию статей по фармакоэкономике, расшифровке понятий, входящих в эту науку — минимизации затрат, соотношения затраты-эффективность при использовании различных оценок эффективности — от суррогатных точек, до оценки качества жизни и приращенных затрат. Шли бесконечные выступления на всех мыслимых площадках: всем было интересно. К работе подключились Авксентьева М. В., Горохова С. Г., Деркач Е. В., Тюрина И. В., Комарова В. П. и Лукьянцева Д. В. Все они были сотрудниками лаборатории стандартизации в здравоохранении под моим руководством в 1 ММА им. И. М. Сеченова. Стало понятным, что экономические оценки характерны не только для лекарственных средств, но и для любых технологий здравоохранения: лечебных, диагностических, организационных. В связи с этим исходный термин «фармакоэкономика» мы заменили на «клинико-экономический анализ». Вскоре его стали использовать и в международных обсуждениях.

Большой проблемой стала оценка затрат, она возникла и в других странах. Структурирование затрат и их экономическая оценка — важный самостоятельный раздел клинико-экономического анализа. Если эффективность той или иной технологии можно оценить по результатам рандомизированных или иных исследований, то затраты, особенно в условиях российской практики, представляли собой большую проблему. Безусловно, данные по реальным затратам имелись в распоряжении институтов обязательного медицинского страхования, но они никогда и никем не анализировались и доступ к ним был закрыт.

И здесь на помощь пришла разработка нашим коллективом Номенклатуры работ и услуг в здравоохранении. Конечно, не всегда можно было найти цены на услуги, но путём неких комбинаций цены всё-таки определялись. Часто использовались ценники Фондов ОМС, наиболее полно представленные в Москве.

Но цены на ОМС соответствовали примерно трети затрат, так как покрывали (и покрывают до сих пор) лишь несколько статей расходов: заработную плату и начисления на неё, затраты на мелкие инструменты, а в стационарах — лекарства и питание больных. Затраты, связанные с ремонтом, строительством, коммунальными услугами, закупкой оборудования, включая приборы, койки, столы и стулья и т.д. выплатами по ОМС не покрывались и оставались неучтёнными расходами государства. Не говоря уже о личных средствах граждан. Однако, можно было посчитать соотношения затрат по ОМС, бюджетам и личных средств граждан, и здесь помогли оценки Высшей Школы Экономики, проведённые Шишкиным С. В. на основе опросов граждан. Примерно сопоставили эти затраты и в результате консенсуальных оценок было решено, что цены в прайс-листах по ОМС на услуги при расчёте затрат должно быть умножено на коэффициент 3. Вычислить более точно это соотношение для каждой услуги с учётом её амбулаторного или стационарного использования не представлялось возможным, да и не требовалось для сопоставления различных технологий.

Нужно отметить, что анализ затрат не входил в традиционную международную «палитру» фармакоэкономических исследований. В России пришлось самостоятельно развивать ABC-анализ (A — группа, на которую приходится 80% затрат, B — 15% затрат и C — 5% затрат), VEN-анализ (V — vital, E — essential, N — non-essential), частотный анализ, DDD-анализ — затраты с учётом рекомендуемых дневных доз препаратов. При проведении ABC-анализа было обнаружено, что группа A представлена 5% номенклатуры используемых препаратов, группа B — примерно 10–15% и группа C состоит из 80% наименований. В VEN-анализе выделили группу V препаратов, формально входящих в национальный Перечень жизненно-необходимых лекарств, E — не входящих в перечень, но являющихся важными для оказания медицинской помощи (в первую очередь — симптоматические средства) и N — неважные для оказания медицинской помощи лекарства. Быстро стало понятно, что такой формальный подход требует постоянной экспертной оценки, поэтому в практике отнесения препаратов к той или иной группе стали использовать именно экспертный анализ. Тем более, что в различных ситуациях лекарства в группе основных (A) и вспомогательных (E) могли перераспределяться, если вопрос решался не формально. Частотный анализ помог выявить огромные затраты в системе медицинского страхования на закупки дешёвых растворов NaCl и глюкозы:

эти препараты всегда оказывались в группе A. DDD-анализ и его модификации стал важным элементом при формировании стандартов медицинской помощи, в которых указывали эквивалентные суточные дозы препаратов для дальнейшего экономического обоснования затрат на лечение, а ещё позже — для обоснования затрат при приобретении препаратов за государственный счёт.

Ещё одним новшеством, не исключено, что выполненным впервые в мире, была оценка реальных затрат при лечении больных. Было предложено несколько способов такой оценки: анализ данных по историям болезни и анализ данных по мнению экспертов. Постепенно начали формироваться затраты в типичной практике основных заболеваний. Эти затраты были сведены в большую таблицу и опубликованы в журнале «Проблемы стандартизации в здравоохранении». Новое направление получило название «анализ типичной практики».

Число научных исследований по клинико-экономическому анализу быстро росло. Число статей исчислялось десятками, в журнале «Проблемы стандартизации в здравоохранении» пришлось даже завести специальный раздел по клинико-экономическому анализу. Были выпущены книги, написаны главы в руководствах и справочниках:

- «Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ)» (2000 г., под ред. Воробьева П. А.) [17];
- «Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств» (2000 г., под ред. Белоусова Ю. Б.) [18];
- «Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии» (2002 г., под ред. Белоусова Ю. Б.) [19];
- «Клинико-экономический анализ» (2004 г., под ред. Воробьева П. А.) [20];
- «Фармакоэкономика как основа принятия управленческих решений на примере острого инфаркта миокарда» (2007 г., под ред. Воробьева П. А.) [21];
- «Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи)» (2008 г., под ред. Воробьева П. А.) [22].

Научные работы быстро стали диссертациями. Среди соискателей были как сотрудники кафедры гематологии и гериатрии и отдела стандартизации в здравоохранении Московской медицинской академии, так и внешние соискатели. Проблема защит усложнялась тем, что тема была новой, часть соискателей была организаторами здравоохранения,

а часть — клиницистами. Темы могли не соответствовать паспорту специальности, клинические фармакологи открещивались от этих защит, у соискателя часто не было соответствующего сертификата. Но все формальные проблемы удавалось преодолеть. Итак, перечислю защищённые под руководством автора работы: Горохова С. Г. «Хроническая сердечная недостаточность в пожилом и старческом возрасте (клинико-экономические аспекты)» (д. м. н., 2001 г.), Герасимов В. Б. «Методология клинико-экономического анализа в гематологии (социально-гигиеническое исследование)» (д. м. н., 2001 г.), Авксентьева М. В. «Методологические основы организации, проведения и применения клинико-экономических исследований в управлении качеством медицинской помощи» (д. м. н., 2003 г.), Лисенкова Л. А. «Фармакоэпидемиологические и фармакоэкономические аспекты амбулаторного лечения артериальной гипертонии в г. Ярославле» (к. м. н., 2003 г.), Леонтьев С. С. «Фармакоэкономический анализ лекарственных средств, применяемых для лечения кохлеовестибулярного синдрома» (к. м. н. 2004 г.), Сура М. В. «Оптимизация выбора медицинских технологий в системе управления качеством медицинской помощи» (к. м. н., 2004 г.), Деркач Е. В. «Клинико-экономическое обоснование применения алпростатида при консервативной терапии больных с ишемией нижних конечностей» (к. м. н., 2006 г.), Баев В. В. «Клинико-экономический анализ при остром инфаркте миокарда» (д. м. н., 2007 г.), Лыткина К. А. «Методические подходы к клинико-экономическому сравнительному анализу нестероидных противовоспалительных препаратов при остеоартрозе у пациентов пожилого и старческого возраста» (к. м. н., 2007 г.), Шилова А. Н. «Оптимизация анти тромботической профилактики и клинико-экономический анализ применения низкомолекулярного и нефракционированного гепарина у онкологических больных» (д. м. н., 2008 г.), Федорук А. В. «Особенности диагностики и лечения железодефицитной анемии у больных пожилого и старческого возраста» (к. м. н., 2009 г.), Борисенко О. В. «Оптимизация выбора медицинских технологий для обеспечения качества медицинской помощи в многопрофильном стационаре» (к. м. н., 2010 г.).

С конца 90-х годов МОООФИ-RSPOR стало официальным национальным отделением ISPOR, организовав первое и самое крупное отделение ISPOR в мире. На пике в МОООФИ было более 1300 членов из 76 городов России, 26 филиалов в субъектах РФ, 2 студенческих филиала, Дальневосточное отделение, национальные отделения в Казахстане, Украине, Молдове, Белоруссии. МОООФИ проводи-

ло большую образовательную и исследовательскую работу в области клинико-экономического анализа, лекарственного обеспечения, стандартизации медицинской помощи, управления качеством в здравоохранении, оценки медицинских технологий. МОООФИ проведено более 50 клинико-экономических исследований в различных областях медицины, в том числе в гематологии, онкологии, пульмонологии, кардиологии, эндокринологии, неврологии и др. В исследования широко вовлекались филиалы общества, проводились, в частности, многоцентровые проспективные рандомизированные клинико-экономические исследования. Впервые в нашей стране, МОООФИ стало использовать методологию клинико-экономического моделирования (дерево решений, марковский анализ и др.), анализ затрат на год качественной жизни (QALY), издержек бюджета.

МОООФИ проводило в год более 15 конгрессов, конференций, школ по клинической экономике, в том числе Пленум по лекарственному обеспечению на ежегодных конгрессах «Человек и лекарство» (Москва), «Рациональная фармакотерапия» (Санкт-Петербург), ежегодную выездную школу-семинар Формулярного комитета, российские форумы в рамках Международного и Европейского конгрессов ISPOR, конгресс «Справедливость, качество, экономичность» (Москва). В мероприятиях МОООФИ в течение года принимали участие более 1500 специалистов: менеджеры здравоохранения, специалисты по лекарственному обеспечению, представители производителей лекарственных средств и медицинского оборудования, обществ пациентов, лица, принимающие решение.

Был создан русско-английский Интернет-портал (www.rspor.ru, более 1500 посещений ежедневно, активно работающий форум) и e-mail рассылка, на которую были подписаны более 17 000 специалистов и организаций здравоохранения.

Начиная с 1998 г. члены МОООФИ принимали активное участие в мероприятиях в США и в Европе, посещая их все, проводя семинары, делая презентации. Выезжающие на мероприятия делегации нередко составляли несколько десятков человек и пользовались грантами ISPOR. Кроме научной, большой популярностью пользовались музыкальные выступления Борисенко О. В. Хорошие отношения сложились с коллегами из Польши, Украины, Казахстана, Сербии, Словакии, Венгрии. Возникли совместные конференции, проводимые в этих странах, представители нередко приезжали с докладами в Москву.

Сотрудничество с другими странами хорошо иллюстрируется взаимодействием польского и рос-

сийского отделений ISPOR в 2010–2015 гг., о чём, по нашей просьбе, вспоминает Холонья-Волоскова М. Оно было направлено на обмен опытом в области клинико-экономического анализа, оценки медицинских технологий (НТА) и лекарственной политики, реимбёрсента в странах Центральной и Восточной Европы. За это время состоялось не менее 15 совместных мероприятий: русско-польско-украинские сессии в рамках конгрессов ISPOR (Атланта, Берлин, Дублин, Монреаль, Амстердам, Филадельфия), и в формате отдельных двусторонних и региональных встреч в Варшаве, Кракове, Москве, Харькове и Астане. Значительный вклад в координацию мероприятий и международное взаимодействие вносила Краснова Л. С., исполнительный директор российского отделения ISPOR, Быков А. В., Комарова В. П., Сулейманов С. Ш., Айнабекова Б. А. (Казахстан), Яковлева Л. В. (Украина), с польской стороны участие в совместных инициативах принимали представители проф. Карина Янц-Ружик, проф. Марцин Чех, проф. Мачей Невада. Одним из центральных событий сотрудничества стал V Польско-российский форум по фармакоэкономике, прошедший в июне 2013 г. в Москве на территории Посольства Республики Польша, а в 2014 г. — Евразийский конгресс в Астане. Был организован Евразийский альянс фармакоэкономических обществ. Надо отметить негативную реакцию Мэрилин Дикс Смит на создание этого альянса, требование отказаться от его организации и последующее отсутствие поддержки со стороны ISPOR.

В рамках русско-польского сотрудничества осуществлялось и профессиональное развитие молодых специалистов. Так, в 2009 г. Мальвина Альбертовна Холонья-Волоскова прошла стажировку в России, организованную Russian ISPOR Chapter при финансировании Варшавского медицинского университета, и участвовала в работе ISPOR Student Chapter. В 2010 году она защитила магистерскую диссертацию, посвящённую сравнению систем реимбёрсента лекарственных средств в России, Великобритании и Германии. В 2012–2014 гг. она работала в Russian ISPOR Chapter в Москве, а позднее была связана с Научно-исследовательским институтом организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы, где возглавляла подразделение по оценке медицинских технологий. В 2023 г. она защитила в Варшавском медицинском университете докторскую диссертацию, посвящённую нормам качества жизни населения Москвы, измеренным с использованием опросника EQ-5D, под научным руководством проф. Доминика

Голицкего. Выполнялись и исследования по орфанным препаратам.

Важным направлением сотрудничества был также трансфер методологических знаний в области политики ценообразования лекарственных средств: перевод, редаKTура и издание книги «Прайсинг» Ланда К. из Кракова. Кроме того, в 2009 г. под руководством Воробьева П. А. и Борисенко О. В. была переведена на русский язык и издана «Затраты, качество и результаты в здравоохранении. Книга терминов ISPOR» [23]. Надо отметить, что и Казахстан, и Украина приняли и воплотили многие идеи по лекарственному обеспечению населения, выдвигаемые в России. ISPOR создал Комитет по фармакоэкономическим исследованиям Центральной и Восточноевропейской сети (CEU), куда вошёл и филиал из Израиля. Первым научным руководителем в 2013–2015 гг. была выбрана Любовь Краснова. Это объединение создало свой журнал, в котором публиковались статьи из стран-участниц.

Поездка на мотоцикле Воробьева П. А. и Красновой Л. С. под лозунгом «За справедливое здравоохранение» по США в 2013 г., сопровождалась посещением штаб-квартиры ISPOR в Принстоне, где, по словам руководителя, не бывал никто из членов организации. Прошла тёплая встреча с Мэрилин Дикс Смит и Надей Мальдонадо (Nadia Maldonado), экскурсия по офису ISPOR, находившемуся в собственности организации, осмотр выставки буклетов заседаний.

Вернёмся к деятельности Форумного комитета. Вскоре после начала работы Экспертный совет по перечню жизненно важных лекарств был преобразован в Форумный комитет. В него вошли известные клиницисты и главные специалисты Минздрава РФ. Заседания стали не просто публичными — на них приглашались и представители компаний-производителей лекарств, и журналисты, и представители общественных организаций пациентов. Вскоре заседания превратились в подобию небольших научных сессий. Было решено начать проводить выездные заседания Форумного комитета с приглашением на них специалистов из разных стран. Выездные заседания Форумного комитета прошли в Греции, на Крите, в Италии, Словении, Финляндии, Швеции, Турции, Израиле. Менее масштабные совещания-конференции, происходили в Хабаровске, Абакане, Красноярске, Санкт-Петербурге, Челябинске, Минске, Харькове, Варшаве, Будапеште, Братиславе, Белграде, Астане, Ярославле, Петрозаводске. Шёл активный обмен опытом, подходами по оценке и стандартизации медицинских технологий. Из-за обилия научных работ с 2008 по 2012 гг. был

учреждён и выходил 4 раза в год специальный журнал «Клиническая фармакология и фармакоэкономика», его вёл Борисенко О. В.

Приказ Минздрава РФ от 22.10.2003 № 494 «О совершенствовании деятельности врачей-клинических фармакологов» [24] был задуман Белоусовым Ю. Б., Батуриным В. А., Хохловым А. Л., Сулеймановым С. Ш. и автором настоящей статьи во время конференции в Кисловодске. Написание самого текста не было большой сложностью, а вот на согласование его в Минздраве ушёл... год. Очень уж не хотелось чиновникам видеть деятельность клинических фармакологов как определяющих лекарственную составляющую, занимающихся больничными формулярами. Тем более, что письмо по формулярным комиссиям больниц, проведения ими ОМТ и формирования формулярных перечней медицинских организаций уже было разослано в медицинские учреждения и кое-где они работают до сих пор. Хотя приказ сам давно отменён, а деятельность клинических фармакологов редуцирована.

В 2003 г. на излёте работы Министром Шевченко Ю. Л. наш коллектив, по поручению заместителя Руководителя Администрации Президента РФ Шувалова И. И., разработал проект Закона о государственных гарантиях бесплатной медицинской помощи на основе системы стандартизации, который был торжественно презентован Министру здравоохранения Зурабову М. Ю. Законопроект обсуждался в Государственной думе, представлял его Хальфин Р. А., а яростным оппонентом оказался Рошаль Л. М. Хотя Зурабов М. Ю. выражал поддержку этому законопроекту, он не был принят. Но, тем не менее, на его основе были разработаны и утверждены около 1000 стандартов медицинской помощи, которые легли в основу лекарственного обеспечения льготных категорий граждан, а позже — больных с редкими и дорогостоящими заболеваниями.

В 2015 г. Мэрилин Дикс Смит из-за болезни покидает руководящий пост в ISPOR, на её место приходит Ненси Берг (Nancy S. Berg). Политика организации меняется: от социально-ориентированной организации она становится бизнес-структурой. С работы увольняются старые сотрудники, в частности — Надя Мальдонадо. Все переговоры и переписку переводят на английский язык, хотя до того все общались, в том числе, на русском. Надя была украинкой из Южной Америки, переехавшая в США, и она вносила умиротворение и на политическом уровне: была огромная дружба между поляками, украинцами и русскими, не говоря уже про другие страны — Венгрия, Греция, Сербия. Была озвученная

договоренность политику не упоминать. Попытки политических выходов пресекались.

Подвижки и смена в МОООФИ произошли в начале 10-х годов XXI века. В 2007 г. из Ставрополя приехал в Москву работать Борисенко О. В., ранее занимавшийся вопросами эпидемиологии, имевший гранты по этой тематике. Он сменил ушедшую к этому времени с должности исполнительного директора Суру М. В. и руководил МОООФИ до 2011 г. После отъезда Борисенко О. В. в Стокгольм, исполнительным директором МОООФИ стал Шустов А. А., а ещё через 2 года, Холовня-Волоскова М. А. К моменту её назначения Мальвина работала в России уже несколько лет. Пришла на кафедру работать гематолог, к. м. н. Краснова Л. С., быстро вошедшая в курс дела. На несколько лет ядром МОООФИ стали Холовня-Волоскова и Краснова.

В России назревали негативные тенденции. В руководстве отрасли полностью сменилась элита. Управленцы, пришедшие на волне административной реформы 2004 г., в 2007–2008 гг., практически полностью оставили занимаемые ими позиции. Были провозглашены лозунги на радикальные изменения в здравоохранении с сокращением коечного фонда — оптимизация здравоохранения. Был принят ряд законов, касающихся здравоохранения, с одновременной отменой существующих. Исчезали целые пласты наработок, в частности — в лекарственном обеспечении. Прекращались публичные обсуждения происходящих процессов («Государственная дума не место для дискуссий»).

Нашей команде принадлежат, среди прочих, два системообразующих Государственных стандарта: ГОСТ Р 56034–2014 «Клинические рекомендации (протоколы лечения). Общие положения» [25] и ГОСТ Р 56044–2014 «Оценка медицинских технологий. Общие положения» [26], вобравшие в себя все достижения в этой области последних 15–20 лет.

Минздравом РФ были внесены поправки в законодательство о стандартизации, прямо запрещающие всем ведомствам, кроме Минздрава, заниматься стандартизацией медицинских технологий. При разработке документов по оценке медицинских технологий и клинических рекомендаций игнорировались требования соответствующих ГОСТов. Был ликвидирован отдел стандартизации в здравоохранении в ММА им. И. М. Сеченова, который осуществлял многие указанные выше функции. Комитет Госстандарта 406 «Медицинские технологии», который возглавлял Воробьев П. А., а базовой организацией являлось МОООФИ, практически прекратил своё существование за несколько лет. В этих условиях

востребованность клинико-экономических исследований и научного развития направления стремительно падало.

Изменился с уходом Мэрилин Дикс Смит и тренд в ISPOR. Российские делегации резко сократились в численности, явно исчезла и поддержка руководства. Происходящий «передел» в стране был вынесен за её рубежи, «новой элитой» (Омельяновский В. В.) проводилась публичная дискредитация отечественных авторитетов. Сотрудников, начавших работу, активно развивающих тему клинико-экономического анализа, переманили в новую структуру Минздрава. Свою дополнительную негативную роль сыграли и общеполитические процессы. Называть фамилию не буду — их и так все знают. К сожалению, краткий период развития закончился, происходящее далее можно оценить как пародию на управленческие технологии в здравоохранении, которые исходно выглядели совершенно по-иному.

Формулярный комитет не возобновил свою работу в новом Минздраве 2004 г. издания. Не то, чтобы его деятельность была признана негативной, состав изменён — нет, его деятельность стала очевидно нежелательной. Со скандалом был уволен заместитель министра здравоохранения Катлинский А. В., курировавший и поддерживающий деятельность комитета, ушёл из Минздрава и Вялков А. И., отвечавший за вопросы стандартизации. Некоторое время удавалось работать с заместителями министра Хальфиным Р. А. и Стародубовым В. И., но и их профессиональный путь в ведомстве подошёл к концу достаточно быстро. Конечно, за короткий срок удалось разработать и утвердить почти тысячу стандартов медицинской помощи, реализовать программу по льготному обеспечению отдельных категорий граждан (урезанную систему реимбёрсента, в которой лишь часть населения имеет доступ к лекарствам — «программу ДЛО»), обеспечить доступ к высокочувствительным лекарствам («программу 7 нозологий»). При создании этих программ учитывались и экономические подходы, и создавались стандарты медицинской помощи, в которых лекарственная составляющая научно обосновывалась. Формулярный комитет мигрировал под юрисдикцию Российской академии медицинских наук, чему, безусловно, способствовал статус председателя академика Воробьева А. И. Фактически МОООФИ и Формулярный комитет представляли на этом этапе собой единый коллектив.

Нужно отметить «Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система)», выдержавшего 18 ежегодных выпу-

сков (2000–2017 гг.) под редакцией Чучалина А. Г., Белоусова Ю. Б. и других авторов, которое исходно копировало английский справочник для врачей, в котором представлена очень короткая информация о препаратах. Приказ и положение об этом руководстве формировалось с активным участием Формулярного комитета. К сожалению, реализовать оценку медицинских технологий при создании этого руководства не удалось: с одной стороны туда «проникло» немало лекарств с недоказанной эффективностью, с другой — многие годы отсутствовал, например, раздел по лечению воспаления лёгких.

Важным изданием стал «Справочник лекарственных средств Формулярного комитета» под редакцией Воробьева А. И., вышедший с 2005 по 2011 гг. (7 изданий). Здесь впервые в мире были представлены формулярные статьи на лекарства, входящие в Перечень основных лекарств, с указанием доказательной базы и экономическими обоснованиями, опубликованы педиатрический формуляр, негативный формуляр медицинских технологий.

Формулярный комитет в РАМН создал проект Постановления Правительства по разработке орфаных препаратов, однако, не смотря на позитивное решение Президиума, Правительство страны не озаботилось этой темой. Она пришла спустя десятилетие.

Борьба с Левиафаном в лице государства в связке с большим бизнесом — дело безнадежное. На излёте своей активной деятельности Формулярный комитет выпустил под редакцией Воробьева А. И. «Доклад о состоянии лекарственного обеспечения населения в Российской Федерации» (2008 г.) [27], который был передан в Минздрав РФ, а затем и более расширенный доклад «Здравоохранение в России 2010» (под редакцией Воробьева А. И. и Воробьева П. А.) [28]. Этот доклад был презентован в Государственной думе РФ и передан из рук в руки заместителю министра здравоохранения РФ Скворцовой В. И. Надо отметить, что многие из предложений Формулярного комитета были реализованы в системе здравоохранения страны.

В 2019 г. был проведён крупный анализ потребностей жителей в лекарствах и в медицинских изделиях. Вначале работа выполнялась для жителей новых территорий, в частности — Донецкой республики. В работе принимали участие Воробьев П. А., Бобраков К. Е., Воробьев А. П. и Быков А. В. Источником послужили данные по лекарственному обеспечению жителей Орловской области по всем каналам, включая индивидуальные закупки и обеспечение стационаров. Обеспечение медицинскими изделиями было

рассчитано по данным торгов в Москве. Для каждого лекарства оценивалась DDD и соответствующие затраты по результатам государственных контрактов. В результате были получены цифры затрат на одного жителя. На основе этого был создан законопроект по бесплатному обеспечению жителей лекарствами и медицинскими изделиями. Через несколько лет этот законопроект был передан в Государственную думу для создания общероссийской системы реимбурсмента. Прошли слушания, но закон так и не покинул рабочих кабинетов. Главное в расчётах: за счёт рационального применения основных лекарств можно оптимизировать, не увеличивая затраты и обеспечить всех граждан бесплатными лекарствами.

Хочется верить, что история эта ещё не закончена.

Основные выводы / Key findings

1. Становление фармакоэкономики и клинико-экономического анализа в России происходило в условиях системных преобразований здравоохранения с конца 1980-х годов, под влиянием международных инициатив (ВОЗ, Всемирный банк, ISPOR).
2. Ключевые достижения:
 - разработка системы стандартизации в здравоохранении;
 - создание Форумного комитета и внедрение клинико-экономической экспертизы лекарственных средств;
 - основание российского отделения ISPOR (МООФФИ) и активная интеграция в международное научное сообщество;
 - развитие методологии клинико-экономического анализа, включая оценку затрат, моделирование и анализ типичной практики;
 - подготовка кадров, публикации, защита диссертаций, проведение конференций и образовательных программ.
3. Проблемы и препятствия:
 - непоследовательность государственной политики, частые изменения в руководстве Минздрава РФ;

- бюрократические и коррупционные барьеры при внедрении реформ;
 - отсутствие системного подхода к лекарственному обеспечению, разделение медицинской и лекарственной помощи;
 - постепенное свёртывание инициатив после 2010-х годов, ликвидация структур (отдел стандартизации, Комитет Госстандарта), снижение влияния экспертного сообщества.
4. Роль международного сотрудничества — активное взаимодействие с зарубежными коллегами (Польша, Украина, Казахстан и др.) способствовало обмену опытом, но после смены руководства ISPOR сотрудничество сократилось.
 5. Незавершённость реформ — несмотря на значительные наработки, система всеобщего бесплатного лекарственного обеспечения не реализована, многие инициативы остались на уровне проектов.

Заключение / Conclusion

Статья представляет собой ценный историко-аналитический обзор развития фармакоэкономики и смежных дисциплин в России. Автор, являясь непосредственным участником событий, демонстрирует, как в условиях трансформации здравоохранения удалось заложить основы научно-обоснованного подхода к лекарственному обеспечению, стандартизации и оценке медицинских технологий. Были созданы методологические и организационные структуры, подготовлены кадры, налажено международное сотрудничество.

Однако эти достижения оказались во многом незавершёнными. Системное развитие направления столкнулось с институциональными и политическими барьерами, отсутствием последовательной государственной стратегии и постепенным свёртыванием экспертных и общественных инициатив. Несмотря на это, накопленный опыт и научные разработки остаются актуальными и могут служить основой для будущих реформ в области лекарственного обеспечения и управления здравоохранением в России.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The author declares no conflict of interest.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Воробьев Павел Андреевич — д. м. н., профессор, Председатель Правления РОО «Московское городское научное общество терапевтов», Москва, Российская Федерация; ФГБОУ ВО «Тверской государственной медицинской университет», Тверь, Российская Федерация
e-mail: paanvo@me.com
 ORCID ID: 0000-0003-2500-1555
 РИНЦ SPIN-код: 6342-7179

ABOUT THE AUTHORS

Pavel A. Vorobyov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Chairman of the Board of the Moscow City Scientific Society of Therapists, Moscow, Russian Federation; Tver State Medical University, Tver, Russian Federation
e-mail: paanvo@me.com
 ORCID ID: 0000-0003-2500-1555
 RSCI SPIN-code: 6342-7179

Список литературы / References

1. ISPOR. Our Society. Режим доступа: <https://www.ispor.org/about/our-society>.
2. Своя игра : история фармрынка в России / Затравкин С. Н., Вишленкова Е. А., Генин Ф. В. – М.: Шико, 2025. – 479 с. : ил., табл.; 22 см.; ISBN 978-5-907348-42-4.
3. Financing health services in developing countries : an agenda for reform (English). Washington, D.C. : World Bank Group. <http://documents.worldbank.org/curated/en/585551468345859470>.
4. John S. Akin, Nancy Birdsall, David M. De Ferranti. Financing Health Services in Developing Countries: An Agenda for Reform, Том 34. World Bank Publications, 1987 г.; pages: 93. Режим доступа: <https://documents1.worldbank.org/curated/en/468091468137379607/pdf/multi-page.pdf>.
5. Berkley, Seth; Bobadilla, Jose Luis; Hecht, Robert M.; Hill, Kenneth; Jamison, Dean T.; Murray, Christopher J. L.; Musgrove, Philip A.; Saxenian, Helen; Tan, Jee-Peng. *World development report 1993 : investing in health (English)*. World Development Indicators | World development report Washington, DC : World Bank Group. Режим доступа: <http://documents.worldbank.org/curated/en/468831468340807129>.
6. Закон РФ от 28 июня 1991 г. № 1499-1 «О медицинском страховании граждан в Российской Федерации» (с изменениями и дополнениями) (утратил силу). Режим доступа: <https://base.garant.ru/10164242/>.
7. Постановление Правительства РФ от 23 января 1992 г. № 41 "О мерах по выполнению Закона РСФСР "О медицинском страховании граждан в РСФСР" (с изменениями и дополнениями) (утратило силу). Режим доступа: <https://base.garant.ru/10164243/>.
8. Приказ Минздрава РФ от 20.03.1992 N 93 "О мерах по выполнению Закона Российской Федерации "О медицинском страховании граждан в РСФСР". Режим доступа: <https://legalacts.ru/doc/prikaz-minzdrava-rf-ot-20031992-n-93/>.
9. Указ Президента РФ от 26.09.1992 № 1137 «О мерах по развитию здравоохранения в Российской Федерации». Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/9003109>.
10. Решение № 14/43/6-11 от 3 декабря 1997 года «Об основных положениях стандартизации в здравоохранении». Утратил силу. Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/901703022>.
11. Декрет Совета Народных Комиссаров. Об отмене платы за отпускаемые по рецептам врачей из аптек медицинские средства // Опубликован в № 25 Известий Всероссийского Центрального Исполнительного Комитета Советов от 5 февраля 1921 года. Режим доступа: <https://docs.historyrussia.org/ru/nodes/350150>.
12. Постановление Совета Народных Комиссаров. СССР № 1348 от 2 июля 1935 г. «О торговле медикаментами». СЗ СССР. 1935. № 40. Ст. 335. С. 654-655. Режим доступа: <https://docs.historyrussia.org/ru/nodes/353801>.
13. Приказ Минздрава РФ от 7 февраля 1992 г. № 42 «О наделении аптечных учреждений статусом юридического лица» (утратил силу). Режим доступа: <https://base.garant.ru/4107008/>.
14. Savelli A, Schwarz H, Zagorski A, Bykov A. Manual for the development and maintenance of hospital drug formularies. *Rational Pharmaceutical Management Project*. Arlington, VA/Moscow, Russia April 1996. Режим доступа: courseware.cutm.ac.in/wp-content/uploads/2022/02/1.-Understand-the-concept-and-importance-of-drug-formulary-1.pdf.
15. Moore T, Bykov A, Savelli T, Zagorski A. Guidelines for implementing drug utilization review programs in hospitals. *Management Sciences for Health, Arlington*. 1997. Режим доступа: https://pharmed.datapharma.ch/wp-content/uploads/dlm_uploads/2013/10/drug_utilization_review_manual_MSH.pdf.
16. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 304 от 02.08.2000 «О Формулярном комитете МЗ РФ» (с изменениями на 19 марта 2001 года). Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/901770388>.
17. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ) / Авксентьева М. В., Воробьев П. А., Герасимов В. Б., Горохова С. Г., Кобина С. А.; под ред. Воробьева П. А. – М.: Ньюдиамед, 2000. – 80 с.
18. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств / под ред. Белоусова Ю.Б. М.: ООО «Издательство Общество клинических исследователей», 2000. – 580 с. – ISBN 5-89163-046-X.
19. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии / Ю. Б. Белоусов, М. В. Леонова, Д. Ю. Белоусов, и др. – М.: Бионика, 2002. – 357 с. – (Серия руководств для практикующих врачей: "Рациональная фармакотерапия"; Т.1). – ISBN 5-931590-11-0.
20. Клинико-экономический анализ / под ред. Воробьева П.А. – М.: Ньюдиамед, 2004. – 404 с. ISBN 978-5-88107-049-6.
21. Фармакоэкономика как основа принятия управленческих решений на примере острого инфаркта миокарда / Воробьев П.А., Баев В.В. – М.: Ньюдиамед, 2007. – 124 с.
22. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи) / под ред. Воробьева П.А. – М.: Ньюдиамед, 2008. – 792 с. ISBN 978-5-88107-065-6.
23. Затраты, качество и результаты в здравоохранении. Книга терминов ISPOR / под ред. Воробьева П.А. – М.: Ньюдиамед, 2009. – 468 с. ISBN 978-5-88107-090-8.
24. Приказ Минздрава РФ от 22 октября 2003 г. № 494 "О совершенствовании деятельности врачей - клинических фармакологов". Режим доступа: <https://clinicpharm.ru/links/legislation/prikaz-o-sovershenstvovaniideyatelnosti-vrachey-klinicheskikh-farmakologov-n-494-ot-22-10-2003/>.
25. ГОСТ Р 56034-2014 «Клинические рекомендации (протоколы лечения). Общие положения». Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/1200110991>.
26. ГОСТ Р 56044-2014 «Оценка медицинских технологий. Общие положения». Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/1200111499>.
27. Формулярный комитет РАМН. Доклад о состоянии лекарственного обеспечения населения в Российской Федерации (2008 г.). М.: Ньюдиамед, 2009. – 80 с. Режим доступа: <https://healthconomics.ru/library/item/o-sostoyanii-lekarstvennogo-obespecheniya-naseleniya-v-rf-2008-g-formulyarnyj-komitet>.
28. Здравоохранение в России 2010 / под общей ред. Воробьева А.И., Воробьева П.А. – М. Ньюдиамед. – 2011. ISBN 978-5-88107-089-2. Режим доступа: <https://www.geum.ru/next/art-42535.php>.



Применение мосунетузумаба при рецидивирующей или рефрактерной фолликулярной лимфоме: анализ влияния на бюджет в условиях реальной клинической практики

Крысанов И.С.^{1,2,3}, Крысанова В.С.¹, Ермакова В.Ю.^{1,2,4}, Куркин Д.В.³, Колосов Ю.А.³,
Смолянинова А.К.⁵, Пластинина Л.В.⁵, Звонков Е.Е.⁵

¹ ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», Москва, Российская Федерация

² ООО «Институт клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики», Мытищи, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», Москва, Российская Федерация

⁴ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
(Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

⁵ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии», Москва, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Фолликулярная лимфома (ФЛ) характеризуется хроническим рецидивирующим течением с прогрессирующим снижением эффективности терапии при каждом последующем рецидиве. Анализ реальной клинической практики показывает, что до 3-й и последующих линий терапии доходит лишь около 17% пациентов, при этом более 70% затрат идёт на лекарственные препараты без официального показания к применению в данной клинической ситуации.

Цель. Оценить влияние на бюджет системы здравоохранения России применения лекарственного препарата мосунетузумаб у взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ФЛ, ранее получивших не менее двух линий системной терапии, с учётом обновлённых данных реальной клинической практики.

Материалы и методы. Проведён анализ влияния на бюджет (АВБ) и однофакторный детерминированный анализ чувствительности (АЧ). Временной горизонт — 1 год. Позиция исследования — система здравоохранения. Рассматривались 2 сценария: текущая медицинская практика (на основании ретроспективного когортного анализа базы телемедицинских консультаций ФГБУ «НМИЦ гематологии» за 2019–2025 гг.) и моделируемая практика с включением мосунетузумаба в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Учитывались прямые медицинские затраты на лекарственную терапию и проведение аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Стоимость препаратов определялась по Государственному реестру предельных отпускных цен (ноябрь 2025 г.) с учётом 10% НДС.

Результаты. Анализ затрат на лекарственную терапию вариантов 3-й и последующих линий в течение года на 1 пациента продемонстрировал высокий разброс. Суммарные затраты за 1 год моделирования на все виды терапии составили 798,2 млн руб. При моделировании практики с перераспределением 217 пациентов, получавших «off-label» схемы, суммарные затраты составили 599,1 млн руб. АВБ продемонстрировал, что применение мосунетузумаба приведёт к экономии в размере 24,9%, что позволит дополнительно пролечить мосунетузумабом 32 новых пациента. АЧ подтвердил устойчивость полученных результатов, экономия сохранялась даже при увеличении стоимости мосунетузумаба в 2 раза.

Выводы. Применение мосунетузумаба в качестве терапии 3-й и последующих линий у взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ФЛ является экономически целесообразным подходом в рамках российского здравоохранения вне зависимости от рассматриваемой текущей клинической практики.

Ключевые слова: фолликулярная лимфома; мосунетузумаб; анализ влияния на бюджет; фармакоэкономика; затраты

Для цитирования: Крысанов И.С., Крысанова В.С., Ермакова В.Ю., Куркин Д.В., Колосов Ю.А. Применение мосунетузумаба при рецидивирующей или рефрактерной фолликулярной лимфоме: анализ влияния на бюджет в условиях реальной клинической практики. *Качественная клиническая практика*. 2026;(1):110–123. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0019>. EDN: LCOGGR.

Поступила: 11.01.2026. В доработанном виде: 12.02.2026. Принята к печати: 23.02.2026. Опубликовано: 30.03.2026.

**Mosunetuzumab in relapsed or refractory follicular lymphoma:
a budget impact analysis in real-world clinical practice**

Ivan S. Krysanov^{1,2,3}, Vera S. Krysanova¹, Victoria Yu. Ermakova^{1,2,4}, Denis V. Kurkin³, Yuri A. Kolosov³,
Anna K. Smolyaninova⁵, Lyubov V. Plastinina⁵, Evgeny E. Zvonkov⁵

¹ BIOTECH University, Moscow, Russian Federation

² Institute of Clinical and Economic Expertise and Pharmacoeconomics LLC, Mytishchi, Russian Federation

³ ROSUNIMED, Moscow, Russian Federation

⁴ First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russian Federation

⁵ National Medical Research Center of Hematology, Moscow, Russian Federation

Abstract

Background. Follicular lymphoma (FL) is characterized by a chronic relapsing course with progressive decline in treatment efficacy with each subsequent relapse. Real-world clinical practice analysis shows that only about 17% of patients reach 3rd and subsequent lines of therapy, with more than 70% of costs attributed to drugs without official indication for use in this clinical situation.

Objective. To assess the budget impact on the Russian healthcare system of using mosunetuzumab in adult patients with relapsed or refractory FL who have previously received at least two lines of systemic therapy, taking into account updated real-world clinical practice data.

Materials and methods. Budget impact analysis (BIA) and univariate deterministic sensitivity analysis (SA) were conducted. Time horizon — 1 year. Study perspective — healthcare system. Two scenarios were considered: current medical practice (based on retrospective cohort analysis of the telemedicine consultation database of the National Medical Research Center of Hematology for 2019–2025) and modeled practice with inclusion of mosunetuzumab in the list of vital and essential drugs. Direct medical costs for drug therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation were considered. Drug costs were determined according to the State Register of Maximum Retail Prices (November 2025) including 10% VAT.

Results. Cost analysis of drug therapy options for 3rd and subsequent lines over one year per patient demonstrated high variability. Total costs for 1 year of modeling the current practice amounted to 798.2 million rubles. When modeling practice with redistribution of 217 patients receiving off-label regimens, total costs amounted to 599.1 million rubles. BIA demonstrated that mosunetuzumab use would lead to savings of 24.9%, allowing additional treatment of 32 new patients with mosunetuzumab. SA confirmed the robustness of the obtained results; savings were maintained even when mosunetuzumab cost was doubled.

Conclusions. The use of mosunetuzumab as 3rd and subsequent line therapy in adult patients with relapsed or refractory FL is an economically feasible approach within the Russian healthcare system regardless of the current clinical practice considered.

Keywords: follicular lymphoma; mosunetuzumab; budget impact analysis; pharmacoeconomics; costs

For citation: Krysanov IS, Krysanova VS, Ermakova VYu, Kurkin DV, Kolosov YuA, Smolyaninova AK, Plastinina LV, Zvonkov EE. Mosunetuzumab in relapsed or refractory follicular lymphoma: a budget impact analysis in real-world clinical practice. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2026;(1):110–123. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0019>. EDN: LCOGGR.

Received: 11.01.2026. **Revision received:** 12.02.2026. **Accepted:** 23.02.2026. **Published:** 30.03.2026.

Введение / Introduction

Фолликулярная лимфома (ФЛ) представляет собой злокачественную В-клеточную неоплазию, формирующуюся из клеток герминативного центра лимфатического фолликула — centroцитов и centroбластов. Морфологически заболевание в большинстве случаев характеризуется фолликулярной архитектурой роста, что отражает его происхождение и биологические особенности [1, 2].

ФЛ традиционно классифицируется как индолентная форма неходжкинских лимфом, однако кли-

ническое течение заболевания неоднородно. У части пациентов наблюдаются длительные периоды ремиссии и относительно медленное прогрессирование, в то время как у другой части заболевание приобретает агрессивные черты и сопровождается неблагоприятным прогнозом: смертность в течение первых пяти лет после установления диагноза может достигать 50% [3, 4].

Ключевой особенностью ФЛ является хроническое, рецидивирующее течение. По мере прогрессирования заболевания эффективность терапии снижается, а спектр доступных лечебных опций сужа-

ется. Анализ отечественной реальной клинической практики демонстрирует выраженное уменьшение числа пациентов при переходе к каждой последующей линии лечения [5]. Если первую линию терапии получают более 90% впервые выявленных больных, то до третьей и последующих линий доходит лишь около 17% всей популяции пациентов [6].

Именно эта когорта формирует наибольшую клиническую и организационную проблему. В 3-й и более поздних линиях частота достижения полного ответа не превышает 20%, а медиана выживаемости без прогрессирования составляет порядка 10 месяцев. Стандартные режимы иммунохимиотерапии к этому этапу, как правило, исчерпывают свой потенциал, а накопленная токсичность ограничивает возможности дальнейшего лечения. Таким образом, пациенты с рецидивирующей или рефрактерной ФЛ относятся к группе с высоким уровнем неудовлетворённой медицинской потребности [1, 2, 7, 8].

В последние годы терапевтический арсенал расширился за счёт внедрения иммунологических подходов, включая биспецифические антитела. Одним из таких препаратов является мосунетузумаб — гуманизированное полноразмерное биспецифическое моноклональное антитело класса IgG1, способное одновременно связывать CD20 на поверхности В-клеток и CD3 на Т-лимфоцитах. За счёт этого механизма происходит направленная активация Т-клеточного цитотоксического ответа и элиминация опухолевых В-клеток [9–11].

В России мосунетузумаб зарегистрирован для применения в виде монотерапии у взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ФЛ после как минимум двух линий системного лечения. Режим дозирования предполагает поэтапное увеличение дозы в первые циклы терапии с последующим введением фиксированной дозы; продолжительность цикла составляет 21 день, а общая длительность лечения ограничена 8 циклами при достижении полного ответа либо может быть продлена до 17 циклов при отсутствии полного ответа после 8-го цикла [9–11].

Клиническая эффективность препарата была продемонстрирована в многоцентровом исследовании II фазы GO29781 [12], в которое были включены пациенты с тяжёлым предлеченным течением заболевания, включая случаи двойной рефрактерности и раннего прогрессирования (POD24). Показатели общего ответа и полного ответа достигали 80% (95% доверительный интервал (ДИ) 70,3–87,8) и 60% (95% ДИ 49,1–70,1) соответственно. Медиана выживаемости без прогрессирования составила

24 месяца, а при длительном наблюдении сохранялась высокая частота стойких ответов [12, 13].

Таким образом, терапия фиксированной продолжительности мосунетузумабом позволяет достигать значимых клинических результатов у предлеченных пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ФЛ [14]. В то же время в условиях ограниченности ресурсов системы здравоохранения Российской Федерации (РФ) важным остаётся вопрос оценки финансовых последствий внедрения данной технологии в практику. Ранее мы уже опубликовали результаты анализа влияния на бюджет (АВБ) применения мосунетузумаба у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ФЛ в рамках 3-й и последующих линий терапии [15]. Подход к оценке затрат на текущую практику ведения данной группы пациентов мы основывали на данных реальной клинической практики по результатам работы *Поддубной И.В., Бабичевой Л.Г.*, 2024 г. [16], в основу которой легли данные онлайн-анкетирования 130 медицинских специалистов из 30 регионов РФ, проведённого в 2023 г. При дальнейшем мониторинге отечественной литературы по данной проблематике мы обнаружили публикацию *Смольяниновой А.К. и соавт.*, 2025 г. [17], которая представляет собой результаты ретроспективного когортного анализа базы телемедицинских консультаций ФГБУ «НМИЦ гематологии» за период 2019 г. — июль 2025 г. с включением 311 пациентов с ФЛ из 71 города 27 субъектов РФ. С учётом подхода к оценке затрат на основании реальной клинической практики и наличия вариаций в подходах к терапии пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ФЛ в рамках 3-й и последующих линий между обнаруженными публикациями представляет интерес провести обновлённый анализ и сопоставить результаты между собой.

Цель настоящего исследования — оценить влияние на бюджет системы здравоохранения РФ применения лекарственного препарата мосунетузумаб у взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ФЛ, ранее получивших не менее двух линий системной терапии, с учётом обновлённых данных реальной клинической практики.

Материалы и методы / Materials and methods

Дизайн: анализ влияния на бюджет (АВБ), анализ чувствительности (АЧ) в соответствии с рекомендациями ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» (ЦЭККМП) Минздрава России [18, 19].

Гипотеза исследования: вне зависимости от рассматриваемой текущей практики применение лекарственного препарата мосунетузумаб у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ФЛ является экономически целесообразным вариантом проведения терапии 3-й и последующих линий у взрослых пациентов в рамках системы здравоохранения РФ.

Целевая популяция: 340 взрослых пациентов старше 18 лет с рецидивирующей или рефрактерной ФЛ, которые ранее получили, как минимум, две линии системной терапии.

Позиция исследования: система здравоохранения РФ.

Временной горизонт: 1 год.

Исследуемая технология: мосунетузумаб (Лансумио[®]), концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 или 30 мг (F. Hoffmann-La Roche Ltd, Швейцария) [13].

Технологии сравнения: применяемое лечение для пациентов, получающих 3-ю и последующие линии терапии, в рамках реальной клинической практики [17]: R-CHOP, G-CHOP, G-CVP, RB, GB, GB-Lena, R-BAC, R-ICE, G-ICE, R-DHAP, G-DHAP, R-GEMOX, G-GEMOX, R-IGEV, R2, G-Lena, Lena, RB-Lena, R-Ibr-Lena, DHAP, ESHAP, GDP, GIDOX, Бендамустин, FCM, CVP, BeGEV, Nivo-BeGEV, G-VIPOR, Veam+Lena, R-FMC, Pola-BR, Brentuxимаб ведотин, Ибрутиниб, Глофитамаб, ChLVPP, PEPC, Монотерапия ритуксимабом (R), mNHL — BFM-90 и проведение аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК).

Учитываемые прямые медицинские затраты: 1) затраты на лекарственную терапию; 2) затраты на проведение ауто-ТГСК.

Методология анализа влияния на бюджет. Так как АБВ является частью комплексной оценки лекарственных препаратов и направлен на оценку финансовых последствий их применения [18], в рамках настоящей работы мы проводили оценку экономических последствий включения препарата мосунетузумаб в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) в рамках реализации Программы государственных гарантий (ПГГ).

Для проведения АБВ рассматривалось 2 альтернативных сценария лечения пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ФЛ:

- текущая медицинская практика (на основании данных реальной клинической практики) — базовый, описывает текущие расходы на терапию 3-й и последующих линий;

- моделируемая медицинская практика (с учётом прогнозируемого изменения структуры лекарственного обеспечения пациентов) — альтернативный, описывает прогнозируемое изменение расходов системы здравоохранения РФ при включении препарата мосунетузумаб в перечень ЖНВЛП.

Ориентировочная численность целевой популяции для АБВ в нашей работе составляет 340 пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ФЛ, методика определения размера была нами описана ранее [15].

Для характеристики структуры терапии целевой популяции пациентов в рамках текущей практики были использованы результаты ретроспективного когортного анализа базы телемедицинских консультаций ФГБУ «НМИЦ гематологии» за период 2019 г. — июль 2025 г. В исследование были включены 311 пациентов с ФЛ из 71 города 27 субъектов РФ, на долю рецидивирующего или рефрактерного течения пришлось 65% [17].

Поскольку в рамках настоящего АБВ рассматривались агрегированные данные для 3-й и последующих линий терапии, совместно с экспертами в области онкогематологии была проведена углублённая оценка всех вариантов терапии и распределения пациентов по 3–8-й линиям терапии.

Первоначально в анализ были включены все варианты терапии, фактически применявшиеся в реальной клинической практике. Это обусловлено высокой вариабельностью лечебных подходов начиная с 3-й линии и отсутствием унифицированной стратегии ведения пациентов после второго рецидива. По данным экспертного опроса, ключевыми трудностями лечения в данной популяции являются низкая вероятность достижения полного ответа (68% респондентов), высокая доля пациентов с неблагоприятным прогнозом (60% респондентов), ограниченная эффективность существующих опций (51% респондентов) и накопленная токсичность предшествующей терапии (50% респондентов) [16, 20].

Среди проанализированных вариантов терапии в рамках реальной клинической практики присутствовали:

- схемы лекарственной терапии, включённые в действующие клинические рекомендации и имеющие зарегистрированное показание;
- режимы, применяемые на основании данных клинических исследований, но не имеющие официального показания к применению у данной группы пациентов («off-label»);

- проведение CAR-T-терапии;
- проведение ауто-ТГСК;
- отдельные препараты из группы ингибиторов Р1ЗК, не зарегистрированные на территории РФ в настоящее время.

Учитывая период сбора данных (2019–2025 гг.), применение отдельных препаратов группы Р1ЗК отражало историческую практику. В рамках модели текущей практики данные варианты были исключены из расчётов.

В отношении проведения CAR-T-терапии было принято допущение не учитывать данный вариант в текущей практике при расчётах в связи с ограниченными сведениями об использовании данного вида медицинской помощи в рамках реализации ПГГ.

В связи с высокой долей назначений «off-label» было принято методологическое допущение: в анализ включались все лекарственные схемы, для которых в ходе литературного поиска были обнаружены данные, подтверждающие клиническую эффективность и безопасность применения при рецидивирующей или рефрактерной ФЛ.

Пациенты, которым в реальной практике уже была назначена монотерапия с применением препарата мосунетузумаб, в структуре текущего сценария для целей настоящего анализа не учитывались.

После исключения нерелевантных схем был произведён пересчёт долей назначений с определением для каждой схемы среднего значения частоты её применения в 3-й и последующих линиях терапии рецидивирующей или рефрактерной ФЛ.

В качестве моделируемой практики при включении препарата мосунетузумаб в перечень ЖНВЛП рассматривался сценарий, при котором пациенты, получавшие «off-label» схемы (n=217 чел.), переводятся на терапию, одобренную для применения в 3-й и последующих линиях лечения рецидивирующей или рефрактерной ФЛ согласно действующим клиническим рекомендациям 2024 года [1]. Наибольшая доля пациентов (25 чел.) в рамках моделируемого сценария была переведена на монотерапию мосунетузумабом как препарат с зарегистрированным показанием у взрослых пациентов после ≥2 линий системной терапии и современным механизмом действия. Оставшиеся 192 пациента были распределены равномерно между другими выбранными схемами: R-CHOP, G-CHOP, G-CVP, RB, GB, R-ICE, R-DHAP, R-GEMOX, R2, монотерапия ритуксимабом и проведение ауто-ТГСК.

Для оценки влияния на бюджет системы здравоохранения включения лекарственного препарата мосунетузумаб в перечень ЖНВЛП определялась разница прямых медицинских затрат на оказание медицинской помощи целевой популяции пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ФЛ.

АВБ рассчитывался по формуле [18]:

$$ABB = S(1) - (S2), \quad \text{где}$$

АВБ — результат анализа влияния на бюджет (руб.);

S (1) — суммарные затраты на когорту пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ФЛ, получающих лечение в рамках реальной клинической практики, руб.;

S (2) — суммарные затраты на когорту пациентов с ФЛ, получающих лечение предлагаемым препаратом, руб.

Методология анализа затрат. Проводилась оценка затрат на все рассматриваемые технологии сравнения в течение года. Режим дозирования для лекарственных препаратов определялся на основании официальной инструкции по медицинскому применению [21], согласно последним отечественным рекомендациям [1, 22] и данным клинических исследований [23–74].

Для каждой лекарственной схемы определялось необходимое количество лекарственного препарата на 1 приём, кратность его применения в течение одного цикла и количество циклов в течение года. При расчёте количества циклов в течение года (365 дней, 52 недели), если не было указания на конкретное возможное количество циклов, производился расчёт с учётом длительности одного цикла. Расчёт необходимого количества лекарственного препарата на 1 приём производился с допущением, что масса тела взрослого человека составляет 74,46 кг, а площадь поверхности тела — 1,84 м² [75].

Для части рассматриваемых схем предусматривалась поддерживающая терапия в течение года после основного курса терапии при указании на это при описании схемы. Частота проведения поддерживающей терапии была определена на основании агрегированных данных реальной клинической практики и данных клинических исследований (табл. 1).

Для всех препаратов, входящих в перечень ЖНВЛП, были проанализированы цены, зарегистрированные в Государственном реестре предельных отпускных цен [76] по состоянию на ноябрь

Таблица 1

Общие сведения о схемах, для которых была предусмотрена поддерживающая терапия

Table 1

General information about the regimens for which maintenance therapy was provided

Схема терапии	Поддерживающая терапия/ консолидация	% пациентов на поддержке	Источник данных
R-CHOP	Да, в случае полного или частичного ответа на индукционную терапию	56% (13% + 43%)	[1, 16, 20]
R-B			
GB	Да, в случае полного, частичного ответа или стабилизации заболевания после индукционной терапии	82% (19% + 43% + 20%)	[1, 20, 21]
G-CHOP			
G-CVP			
R-FMC	Да, в случае полного или частичного ответа на индукционную терапию	63,6%	[24]
G-DHAP	Да, в случае завершения 4 циклов индукционной терапии и консолидации	70%	[35]
PEPC	Да	100%	[55]
Ритуксимаб (R)	Да: <ul style="list-style-type: none"> короткий курс поддерживающей терапии в случае полного или частичного ответа на индукционную терапию; продолжительный курс поддерживающей терапии, согласно исследовательскому протоколу, проводится всем пациентам 	100% или 56% (13% + 43%)	[1, 53, 54]
G-леналидомид	Да, в случае полного или частичного ответа на индукционную терапию	62% (19% + 43%)	[45]
Beam+Lena	Да	100%	[1, 69]

2025 г., с учётом налога на добавленную стоимость (НДС) в размере 10%. При наличии нескольких торговых наименований в рамках одного международного непатентованного наименования определялось среднее значение стоимости 1 мг действующего вещества с учётом лекарственной формы.

Для лекарственного препарата глофитамаб, который не входит в перечень ЖНВЛП, стоимость определялась как среднее значение стоимости 2,5 мг и 10 мг концентрата для приготовления раствора для инфузий по результатам тендерных закупок по данным единой информационной системы в сфере закупок за 2025 г. (по состоянию на 17.12.2025 г.), которое составило 44 986,72 руб. за 2,5 мг и 44 879,40 руб. за 10 мг. Цена на препарат мосунетузумаб (Лансумио®) была предоставлена держателем регистрационного удостоверения (без НДС) за 1 упаковку:

- концентрат для приготовления раствора для инфузий, 1 мг, 1 мл — 18 323,00 руб.;
- концентрат для приготовления раствора для инфузий, 30 мг, 30 мл — 549 700,00 руб.

Для определения затрат на проведение ауто-ТГСК были проанализированы нормативы финансовых затрат на единицу объёма высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП) согласно ПГГ на 2025 г. [77], так с учётом кода МКБ-10 (С82) для ФЛ и вида ВМП (трансплантация костного мозга аутологичная) значение норматива составило 2 930 645,00 руб. В рамках проведения ауто-ТГСК другие виды затрат не рассматривались.

Методология анализа чувствительности. На заключительном этапе был проведён однофакторный детерминированный АЧ для оценки устойчивости полученных результатов к вариациям исходных параметров. Методология предполагала поочерёдное изменение ключевых переменных (стоимость лекарственных препаратов, численность целевой популяции, доли применения схем терапии) на $\pm 10\%$ от базовых значений. Результаты признавались устойчивыми при сохранении вектора вывода относительно гипотезы АВВ (подтверждение или опровержение) во всем диапазоне заданных отклонений [18].

Результаты / Results

Анализ затрат. При прямом сравнении затрат на терапию 3-й и последующих линий на 1 пациента в течение 1 года наблюдается высокий разброс (табл. 2).

Таблица 2

Результаты анализа затрат на терапию
3-й и последующих линий в течение 1 года

Table 2

Results of cost analysis for 3rd and subsequent lines
of therapy over 1 year

Группа	Стоимость курса в течение 1 года (руб./чел.) на все схемы в данной группе
Мосунетузумаб (8 циклов)	6 107 165,90
Группа CD20-CHOP	5 284 822,08
Группа CD20-Benda	5 064 403,72
Группа CD20-Pt	5 992 379,30
Группа CD20-Lena	15 195 195,92
Группа ХТ (без CD20)	831 661,08
Группа непрограммной ХТ	17 295 874,02
Группа БисАТ	15 542 482,58
Группа паллиативной помощи	229 719,44
Группа R-моно	1 142 820,41
R-IGEV	415 467,10

Примечания: БисАТ — биспецифическое антитело; ХТ — химиотерапия.

Notes: BisAT — bispecific antibody; CT — chemotherapy.

Анализ влияния на бюджет. Подробные результаты анализа затрат в рамках текущей практики оказания медицинской помощи пациентам с рецидивирующей или рефрактерной ФЛ представлены в табл. 3. Суммарные затраты за 1 год составили 798,2 млн руб. Более 75% затрат в рамках текущей практики расходуется на лекарственные препараты, не имеющие официального показания к применению у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ФЛ в рамках 3-й и последующих линий

терапии согласно инструкции по медицинскому применению и последним отечественным клиническим рекомендациям [1].

Проведённое в рамках исследования моделирование с перераспределением пациентов, которые в рамках текущей практики получали «off-label» схемы (217 чел.), на терапию мосунетузумабом и следующие подходы к терапии: R-CHOP, G-CHOP, G-CVP, RB, GB, R-ICE, R-DHAP, R-GEMOX, R2, ауто-ТГСК и R — показало, что при использовании эффективных и одобренных режимов затраты на лечение составят 599,1 млн руб.

Таким образом, АВБ продемонстрировал, что применение лекарственного препарата мосунетузумаб в рамках терапии 3-й и последующих линий пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ФЛ в условиях системы здравоохранения РФ вне зависимости от рассматриваемого подхода к оценке текущей клинической практики приведет к экономии бюджета системы здравоохранения России, в данном случае на 24,9% в течение 1 года (табл. 4). Это позволит дополнительно назначить лекарственную терапию с использованием препарата мосунетузумаб 32 новым пациентам в течение 1 года.

Анализ чувствительности. АЧ к изменению численности целевой популяции продемонстрировал устойчивость разработанной модели. При увеличении численности целевой популяции на 10% до 374 человек экономия финансовых средств составит 26,6%. При уменьшении численности целевой популяции на 10% до 306 человек экономия финансовых средств составит 23,5%. В отношении изменения доли применения препарата мосунетузумаб было показано, что потеря экономии по сравнению с текущей практикой (увеличение затрат на 0,1% или 530 492,85 руб.) наблюдается при переводе 67 пациентов на монотерапию мосунетузумабом.

Также АЧ выявил, что при изменении стоимости всех анализируемых препаратов как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения на 10% от изначального значения модель сохраняет свою устойчивость, демонстрируя экономию бюджетных средств в течение 1 года в размере от 22,8 до 26,9%. Наибольший уровень экономии (26,9%) отмечается при уменьшении стоимости лекарственного препарата мосунетузумаб на 10%. При сохранении распределения пациентов в рамках моделируемого сценария экономия по сравнению с текущей практикой сохраняется даже при увеличении стоимости препарата мосунетузумаб в 2 раза.

Таблица 3

Результаты анализа затрат в рамках текущей и моделируемой практик ведения пациентов с рецидивирующей или рефрактерной фолликулярной лимфомой (n= 340 чел.)

Table 3

Results of cost analysis for current and simulated practices for managing patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (n= 340 patients)

Схемы терапии	Текущая практика			Моделируемая практика	
	Доля, %	Количество пациентов, чел.	Затраты, руб.	Количество пациентов, чел.	Затраты, руб.
Мосунетузумаб				25	152 679 148
Группа CD20-CHOP	11%	38	74 432 083	90	166 676 250
Группа CD20-Benda	13%	44	54 509 512	72	96 892 313
Группа CD20-Pt	12,8%	44	42 306 509	69	25 210 233
Группа CD20-Lena	17,9%	60	157 982 409	32	79 994 464
Группа ХТ (без CD20)	8,4%	28	13 404 901	21	62 875 656
Группа непрограмн. ХТ	4,7%	17	49 309 017	0	-
Группа БисАТ	7,10%	24	373 019 582	0	-
Группа паллиатив	10,7%	37	4 202 729	0	-
Группа R-моно	3,5%	12	6 037 079	29	14 818 286
Группа NHL-BFM-90	10,7%	36	23 030 297	0	-
ИТОГО	100%	340	798 234 119	340	599 146 350

Таблица 4

Результаты анализа влияния на бюджет

Table 4

Budget Impact Analysis Results

Показатель	Суммарные затраты, руб.		Разница, руб.	Разница, %
	Текущая практика	Моделируемая практика		
Итоговые затраты в течение 1 года, руб.	798 234 119,22	599 146 350,13	199 087 769,09	24,9

Обсуждение / Discussion

Работа Смольяниновой А.К., Пластининой Л.В. и соавт., 2025 г. [17], использованная в настоящем анализе, подтвердила разработанный нами ранее подход к оценке текущей практики ведения пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ФЛ, основанный на данных реальной клинической практики, продемонстрировав неудовлетворительные результаты стандартного лечения пациентов с данной нозологией. С каждой последующей линией терапии выбор врачей всё чаще делается в пользу непрограммных курсов, терапии с применением бис-

пецифических антител или CAR-T терапии. Частота достижения и продолжительность общего ответа, общая выживаемость существенно сокращаются с каждым рецидивом ФЛ, что диктует необходимость более широкого внедрения современных методов лечения [17].

Сопоставление структуры назначений в рамках текущей клинической практики, представленной в предыдущей публикации [15], и в обновлённой модели демонстрирует существенные изменения в распределении терапевтических подходов у пациентов с ФЛ в 3-й и последующих линиях терапии. Если ранее анализ отражал более ограниченный перечень

применяемых схем с преобладанием отдельных дорогостоящих режимов, то обновлённая версия, основанная на расширенной базе реальной клинической практики (2019–2025 гг.), выявила значительно большую вариабельность назначений, включая широкий спектр иммунохимиотерапевтических комбинаций, биспецифических антител и CAR-T-подходов, а также заметную долю применения «off-label» схем. При этом стоит отметить сопоставимость полученных цифр в отношении затрат на текущую практику — ранее мы получили затраты в размере 891,4 млн руб. [15], для обновлённой модели расчётов затраты составили 798,2 млн руб. Это связано с более детальным анализом назначаемых схем, среди которых много агрессивных химиотерапевтических подходов, с которыми связана невысокая годовая стоимость, но и низкая клиническая эффективность и значительная токсичность.

Несмотря на относительно высокую стоимость монотерапии мосунетузумабом, обновлённый АБВ подтверждает, что его внедрение в клиническую практику в России сопровождается снижением общих затрат системы здравоохранения, в данном случае на 24,9% в течение года. Это обусловлено несколькими факторами. Во-первых, исключением из схем терапии дорогостоящих препаратов, не имеющих официальных показаний, а также за счёт более эффективной структуры лечения пациентов — перевод с агрессивных химиотерапевтических подходов на более эффективные варианты, такие как монотерапия мосунетузумабом, проведение ауто-ТГСК и др.

В отечественной литературе встречается не так много работ, посвящённых оценке различных фармакоэкономических аспектов терапии пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ФЛ, в то же время появляются все новые работы, показывающие важность разработки подходов к оптимизации терапевтических подходов для ведения данной группы пациентов [16, 17]. Как мы видим, в настоящее время текущая практика может оказывать существенную экономическую нагрузку на систему здравоохранения России.

В зарубежной литературе встречается значительно больше работ по фармакоэкономической оценке терапии рецидивирующей или рефрактерной ФЛ, в частности с применением препарата мосунетузумаб — только за период 2024–2025 гг. вышло порядка 6 работ. Несколько из них мы уже рассматривали в предыдущей публикации [15], новые работы также подтверждают экономическую целесообразность более широкого внедрения в клиническую практику

применения препарата мосунетузумаб у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ФЛ.

Таким образом, результаты АБВ вне зависимости от подхода к оценке затрат на текущую практику подтверждают экономическую целесообразность применения мосунетузумаба в качестве терапии 3-й и последующих линий у взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ФЛ в России. Внедрение данной схемы будет способствовать оптимизации бюджетных расходов и снижению совокупной экономической нагрузки на систему здравоохранения. В условиях бюджетных ограничений использование мосунетузумаба представляется рациональным решением, сочетающим клиническую эффективность инновационной терапии с принципами фармакоэкономической рентабельности.

В качестве **ограничений** нашего исследования стоит отметить:

- небольшой горизонт моделирования (1 год), что связано со сложностью прогнозирования изменения структуры назначений различных вариантов терапии рецидивирующей или рефрактерной ФЛ;
- использование данных реальной клинической практики для оценки затрат в рамках текущего сценария. Это позволяет более реалистично отразить уровень затрат на рассматриваемую когорту пациентов для системы здравоохранения, однако, может вызывать методологические вопросы к проведению АБВ с учётом его классической цели — оценка экономических последствий включения препаратов в перечень ЖНВЛП в рамках реализации ПГГ;
- в рамках текущей практики в соответствии с рекомендациями ФГБУ «ЦЭКМП» не учитывались затраты на лекарственный препарат мосунетузумаб, который уже достаточно активно применяется у данной группы пациентов. Также не учитывались затраты на проведение CAR-T-терапии, так как это биомедицинский клеточный продукт и его использование в настоящее время полностью не покрывается в рамках реализации ПГГ, что затрудняет оценку затрат на его применение. Однако, в настоящее время есть сведения об отечественном CAR-T-клеточном биомедицинском клеточном продукте «Утжефра», разработанным ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России [77]. Согласно их преискуранту по состоянию на 17.12.2025 г. стоимость медицинской услуги по организации работ по заготовке Т-клеток, их обработке и производству анти-CD19 CAR-T-клеточного продукта (код услуги А18.05.017.011) составляет 5 702 160,00 руб.

Выводы / Conclusion

1. Анализ затрат на лекарственную терапию 3-й и последующих линий в течение 1 года на 1 пациента продемонстрировал высокий разброс.
2. Суммарные затраты за 1 год моделирования составили 798,2 млн руб. За указанный период моделирования текущей практики основная доля затрат приходится на препарат глофитамаб (46,7%), далее следует схема R-Ibr-Lena (7,5%) и G-CVP (4,9%). То есть более 75% затрат в рамках текущей практики расходуется на лекарственные препараты, не имеющие официального показания к применению у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ФЛ в рамках 3-й и последующих линий терапии согласно инструкции по медицинскому применению и последним отечественным клиническим рекомендациям.
3. АВБ продемонстрировал, что применение лекарственного препарата мосунетузумаб в рамках терапии 3-й и последующих линий пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ФЛ в условиях системы здравоохранения РФ позволит сэкономить 24,9% или 199 087 769,09 руб. в течение 1 года. Это позволит дополнительно начать лекарственную терапию с использованием препарата мосунетузумаб 32 новым пациентам в течение 1 года, таким образом, это позволяет расширить доступность инновационной терапии для пациентов без увеличения финансирования.
4. Анализ чувствительности результатов АВБ продемонстрировал устойчивость модели к изменению всех исходных параметров, даже при условии увеличения стоимости препарата мосунетузумаб в 2 раза.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Крысанов И.С. — концепция исследования, редактирование финальной версии рукописи; Крысанова В.С. — построение модели, расчёты, написание текста статьи; Ермакова В.Ю., Колосов Ю.А. — научный обзор; Куркин Д. В., Смольянинова А.К., Пластинина Л.В., Звонков Е.Е. — научное консультирование.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Крысанов Иван Сергеевич — к. фарм. н., доцент, зав. курсом фармации МИНО ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)»; начальник отдела клинико-экономического анализа ООО «Институт клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики»; зав. лабораторией оценки технологий здравоохранения и клинико-экономической экспертизы Научно-образовательного института фармации им. К.М. Лакина ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», Москва, Российская Федерация
e-mail: kryсанov-ivan@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-3541-1120
РИНЦ SPIN-код: 1290-4976

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors state that there is no conflict of interest.

Authors' participation

All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. Krysanov I.S. — research concept, editing the final version of the manuscript; Krysanova V.S. — model construction, calculations, writing the article; Ermakova V.Yu., Kolosov Yu.A., Smolyaninova A.K., Platinina L.V., Zvonkov E.E. — scientific review; Kurkin D.V. — scientific consulting.

ABOUT THE AUTHORS

Ivan S. Krysanov — Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor, Head of the Pharmacy Course at the Russian Biotechnology University (ROSBIOTECH); Head of the Clinical and Economic Analysis Department, Institute of Clinical and Economic Expertise and Pharmacoeconomics LCC; Head of the Laboratory for Healthcare Technology Assessment and Clinical and Economic Expertise, K.M. Lakin Scientific and Educational Institute of Pharmacy, Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation
e-mail: kryсанov-ivan@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-3541-1120
RSCI SPIN-code: 1290-4976

Крысанова Вера Сергеевна — преподаватель кафедры терапии с курсом фармации и фармакологии МИНО ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», Москва, Российская Федерация
Автор, ответственный за переписку

e-mail: v.krysanova@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-0547-2088
РИНЦ SPIN-код: 6433-2420

Ермакова Виктория Юрьевна — к. фарм. н., доцент кафедры химии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет); генеральный директор ООО «Институт клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики», Мытищи, Российская Федерация

e-mail: ermakova.viktoriya.yurievna@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-4822-7226
РИНЦ SPIN-код: 8039-3069

Куркин Денис Владимирович — д. фарм. н., доцент, директор Научно-образовательного института фармации им. К.М. Лакина ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», Москва, Российская Федерация

e-mail: strannik986@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-1116-3425
РИНЦ SPIN-код: 8771-1461

Колосов Юрий Анатольевич — к. м. н., доцент, заместитель директора Научно-образовательного института фармации им. К.М. Лакина ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», Москва, Российская Федерация

e-mail: tronk79@gmail.com
ORCID ID: 0000-0003-1506-2565
РИНЦ SPIN-код: 7585-8249

Смольянинова Анна Константиновна — к. м. н., врач-гематолог отделения гематологии и химиотерапии лимфом с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии», Москва, Российская Федерация

e-mail: annmo8@mail.ru
ORCID ID: 0000-0003-0591-2589
РИНЦ SPIN-код: 4840-3623

Пластинина Любовь Васильевна — кандидат медицинских наук, начальник отдела организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий по профилю «гематология», ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии», Москва, Российская Федерация

e-mail: dr.plastinina@yandex.ru
ORCID ID: 0000-0001-5396-2113
РИНЦ SPIN-код: 9080-0020

Vera S. Krysanova — Lecturer, Department of Therapy with a Course in Pharmacy and Pharmacology, Russian Biotechnology University (ROSBIOTECH), Moscow, Russian Federation

Corresponding author
e-mail: v.krysanova@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-0547-2088
RSCI SPIN code: 6433-2420

Victoria Yu. Ermakova — Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor, Department of Chemistry, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); General Director, Institute of Clinical and Economic Expertise and Pharmacoeconomics LLC, Mytishchi, Russian Federation

e-mail: ermakova.viktoriya.yurievna@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-4822-7226
RSCI SPIN: 8039-3069

Denis V. Kurkin — Dr. Sci. (Pharm.), Associate Professor, Director of the K.M. Lakin Scientific and Educational Institute of Pharmacy, Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

e-mail: strannik986@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-1116-3425
RSCI SPIN code: 8771-1461

Yuri A. Kolosov — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Deputy Director of the K.M. Lakin Scientific and Educational Institute of Pharmacy, Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

e-mail: tronk79@gmail.com
ORCID ID: 0000-0003-1506-2565
RSCI SPIN code: 7585-8249

Anna K. Smolyaninova — Cand. Sci. (Med.), hematologist, Department of Hematology and Chemotherapy for Lymphomas with the Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center of Hematology, Moscow, Russian Federation

e-mail: annmo8@mail.ru
ORCID ID: 0000-0003-0591-2589
RSCI SPIN-code: 4840-3623

Lyubov V. Plastinina — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Organization and Provision of Medical Care Using Telemedicine Technologies in Hematology, National Medical Research Center of Hematology, Moscow, Russian Federation

e-mail: dr.plastinina@yandex.ru
ORCID ID: 0000-0001-5396-2113
RSCI SPIN-code: 9080-0020

Звонков Евгений Евгеньевич — д. м. н., зав. отделением гематологии и химиотерапии лимфом с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии», Москва, Российская Федерация
e-mail: zvonkov@blood.ru
ORCID ID: 0000-0002-2639-7419
РИНЦ SPIN-код: 3117-6652

Evgeny E. Zvonkov — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Hematology and Chemotherapy for Lymphomas with the Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center of Hematology, Moscow, Russian Federation
e-mail: zvonkov@blood.ru
ORCID ID: 0000-0002-2639-7419
RSCI SPIN-code: 3117-6652

Список литературы / References

1. Клинические рекомендации. Фолликулярная лимфома / Ассоциация онкологов России, Национальное общество детских гематологов, онкологов, Российское общество онкогематологов, Ассоциация содействия развитию гематологии, трансфузиологии и трансплантации костного мозга «Национальное гематологическое общество» // Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2024. [Электронный ресурс]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/151_2 (дата обращения: 25.12.2025 г.) [Clinical guidelines. Follicular lymphoma / Association of Oncologists of Russia, National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists, Russian Society of Oncohematologists, Association for the Promotion of Hematology, Transfusiology, and Bone Marrow Transplantation "National Hematology Society" // Ministry of Health of the Russian Federation, 2024. (In Russ.)].
2. Zelenetz A.D. et al. B-cell lymphomas. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2.2024 — April 30, 2024.
3. Тумян Г.С., Бабичева Л.Г., Поддубная И.В. Фолликулярная лимфома. Клиника, диагностика, лечение. М.: Экон-Информ, 2020. 54 с. [Tumyan G.S., Babicheva L.G., Poddubnaya I.V. Follicular lymphoma. Clinic, diagnostics, treatment. Moscow: Ekon-Inform, 2020. 54 p. (In Russ.)].
4. Casulo C. Upfront identification of high-risk follicular lymphoma. *Hematol Oncol.* 2021 Jun;39 Suppl 1:88-93. doi: 10.1002/hon.2852.
5. Бабичева ЛГ, Поддубная ИВ. Первая линия терапии индолентных неходжкинских лимфом в рутинной клинической практике. *Современная онкология.* 2020;22(2):119-125. doi: 10.26442/18151434.2020.2.200125 [Babicheva LG, Poddubnaya IV. First-line therapy of indolent non-Hodgkin's lymphoma in routine clinical practice. *Journal of Modern Oncology.* 2020;22(2):119-125. (In Russ.)].
6. Бабичева Л.Г., Тумян Г.С., Кравченко С.К. Фолликулярная лимфома // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. Р. 43–52. [Babicheva L.G., Tumyan G.S., Kravchenko S.K. Follicular lymphoma // Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of malignant lymphoproliferative diseases; edited by I.V. Poddubnaya, V.G. Savchenko. 2018. P. 43–52. (In Russ.)].
7. Tan D, Horning SJ, Hoppe RT, et al. Improvements in observed and relative survival in follicular grade 1-2 lymphoma during 4 decades: the Stanford University experience. *Blood.* 2013 Aug 8;122(6):981-7. doi: 10.1182/blood-2013-03-491514.
8. Link BK, Day VM, Zhou X, Zelenetz et al. Second-line and subsequent therapy and outcomes for follicular lymphoma in the United States: data from the observational National LymphoCare Study. *Br J Haematol.* 2019 Feb;184(4):660-663. doi: 10.1111/bjh.15149.
9. Крылова ЯВ, Кондакова ЕВ, Гавриленко АН, и др. Мосунетузумаб при рецидивирующей или рефрактерной фолликулярной лимфоме на примере клинических случаев. *Онкогематология.* 2024;19(3):153-158. doi: 10.17650/1818-8346-2024-19-3-153-158 [Krylova YV, Kondakova EV, Gavrilenko AN, et al. Mosunetuzumab for relapsed or refractory follicular lymphoma: a case study. *Oncohematology.* 2024;19(3):153-158. (In Russ.)].
10. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. LUNSUMIO™ (mosunetuzumab-axgb) injection, for intravenous use Initial U.S. Approval: 2022 [Электронный ресурс]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761263s000lbl.pdf
11. Sun LL, Ellerman D, Mathieu M, et al. Anti-CD20/CD3 T cell-dependent bispecific antibody for the treatment of B cell malignancies. *Sci Transl Med.* 2015 May 13;7(287):287ra70. doi: 10.1126/scitranslmed.aaa4802.
12. Budde LE, Sehn LH, Matasar M, et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2022 Aug;23(8):1055-1065. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00335-7.
13. Sehn LH, Bartlett NL, Matasar MJ, et al. Long-term 3-year follow-up of mosunetuzumab in relapsed or refractory follicular lymphoma after ≥2 prior therapies. *Blood.* 2025 Feb 13;145(7):708-719. doi: 10.1182/blood.2024025454.
14. Kanters S, Ball G, Kahl B, et al. Clinical outcomes in patients relapsed/refractory after ≥2 prior lines of therapy for follicular lymphoma: a systematic literature review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2023 Jan 23;23(1):74. doi: 10.1186/s12885-023-10546-6.
15. Крысанов И.С., Макарова Е.В., Крысанова В.С., и др. Анализ влияния на бюджет использования препарата мосунетузумаб при рецидивирующей или рефрактерной фолликулярной лимфоме. *Качественная клиническая практика.* 2025;(2):34-45. doi: 10.37489/2588-0519-2025-2-34-45. EDN: FNOVMB [Krysanov I.S., Makarova E.V., Krysanova V.S., et al. Mosunetuzumab budget impact analysis in patients with recurrent or refractory follicular lymphoma. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice.* 2025;(2):34-45. (In Russ.)].
16. Поддубная ИВ, Бабичева ЛГ. Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома и фолликулярная лимфома: российские реалии. *Современная онкология.* 2024;26(2):140-148. doi: 10.26442/18151434.2024.2.202798 [Poddubnaya IV, Babicheva LG. Diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma: problem state in Russia. *Journal of Modern Oncology.* 2024;26(2):140-148. (In Russ.)].
17. Смольянинова А.К., Пластинина Л.В., Гемдзян Э.Г., и др. Постер 67. Общероссийский опыт лечения рецидивирующей и рефрактерной фолликулярной лимфомы // Сборник тезисов постерной сессии XXII Российской конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы» (29-31 октября 2025 г., г. Москва) [Smolyaninova A.K., Plastinina L.V., Gemdzyan E.G., et al. Poster 67. All-Russian experience in the treatment of relapsed and refractory follicular lymphoma // Collection of abstracts of the poster session of the XXII Russian conference with international participation "Malignant lymphomas" (October 29-31, 2025, Moscow) (In Russ.)].
18. Омеляновский ВВ, Авксентьева МВ, Сура МВ, и др. Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. Москва: 2018. [Omelyanovsky VV, Avksentyeva MV, Sura MV, et al. Methodological recommendations for assessing the budget impact within the framework of the implementation of the state guarantees program for free medical care to citizens. Moscow: 2018. (In Russ.)].
19. Омеляновский ВВ, Авксентьева МВ, Хачатрян ГР, и др. Методические рекомендации по использованию математического моделирования в клинико-экономических исследованиях и исследованиях с использованием анализа влияния на бюджет. Утверждены Приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от «30» декабря 2019 г. № 189-од, Москва, 2019. 59 с. [Omelyanovsky VV, Avksentyeva MV, Khachatryan GR, et al. Methodological recommendations for the use

- of mathematical modeling in clinical and economic studies and studies using budget impact analysis. Approved by Order of the Federal State Budgetary Institution "Center for Expertise and Qualification of Medical Care" of the Ministry of Health of the Russian Federation dated December 30, 2019, No. 189-od, Moscow, 2019. 59 p. (In Russ.).
20. Исследование рынка «Текущая практика диагностики и лечения рецидивирующей/рефрактерной фолликулярной лимфомы». MarConsult, Апрель 2023 г. (отчет предоставлен по запросу) [Market Research: "Current Practices for Diagnosis and Treatment of Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma." MarConsult, April 2023 (report available upon request) (In Russ.).]
 21. Государственный реестр лекарственных средств. [Электронный ресурс]. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (дата обращения: 25.12.2025 г.) [State Register of Medicines].
 22. Клинические рекомендации. Агрессивные нефолликулярные лимфомы - диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности с перестройкой генов с-Мyc и BCL2/BCL6, первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, медиастинальная лимфома серой зоны, лимфома Беркитта, плазмобластная лимфома / Ассоциация онкологов России, Национальное гематологическое общество, Национальное общество детских гематологов, онкологов, Российское общество онкогематологов // Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2024. [Электронный ресурс]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/129_3 (дата обращения: 25.12.2025 г.) [Clinical guidelines. Aggressive nonfollicular lymphomas - diffuse large B-cell lymphoma, high-grade B-cell lymphoma with c-MYC and BCL2/BCL6 gene rearrangement, primary mediastinal B-cell lymphoma, mediastinal gray zone lymphoma, Burkitt's lymphoma, plasmablastic lymphoma / Association of Oncologists of Russia, National Hematological Society, National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists, Russian Society of Oncohematologists // Ministry of Health of the Russian Federation, 2024. (In Russ.).]
 23. Hiddemann W, Barbu AM, Canales MA, et al. Immunochemotherapy With Obinutuzumab or Rituximab for Previously Untreated Follicular Lymphoma in the GALLIUM Study: Influence of Chemotherapy on Efficacy and Safety. *J Clin Oncol*. 2018 Aug 10;36(23):2395-2404. doi: 10.1200/JCO.2017.76.8960.
 24. Salles G, Seymour JF, Offner F, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2011 Jan 1;377(9759):42-51. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62175-7. Epub 2010 Dec 20. Erratum in: *Lancet*. 2011 Apr 2;377(9772):1154.
 25. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood*. 2014 May 8;123(19):2944-52. doi: 10.1182/blood-2013-11-531327.
 26. Bozer DS, Güneş A, Demir D, et al. Is Obi-Benda-Len a New Chance for Relapsed or Refractory B-Cell Lymphoma Patients? *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2024;24, Supplement 1:S453-S454. doi: 10.1016/S2152-2650(24)01478-2.
 27. Nakamura N, Kasahara S, Kitagawa J, et al. A multicenter phase II study of bendamustine, rituximab, and cytarabine (BRAC) for relapsed or refractory patients with follicular lymphoma or mantle cell lymphoma. *Exp Hematol Oncol*. 2022 Feb 25;11(1):9. doi: 10.1186/s40164-022-00264-3.
 28. Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD, et al. Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2004 May 15;103(10):3684-8. doi: 10.1182/blood-2003-11-3911.
 29. Moskowitz CH, Bertino JR, Glassman JR, et al. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide: a highly effective cytoreduction and peripheral-blood progenitor-cell mobilization regimen for transplant-eligible patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 1999 Dec;17(12):3776-85. doi: 10.1200/JCO.1999.17.12.3776.
 30. Hertzberg MS, Crombie C, Benson W, et al. Outpatient-based ifosfamide, carboplatin and etoposide (ICE) chemotherapy in transplant-eligible patients with non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease. *Ann Oncol*. 2003;14 Suppl 1:i11-6. doi: 10.1093/annonc/mdg703.
 31. Zelenetz AD, Hamlin P, Kewalramani T, et al. Ifosfamide, carboplatin, etoposide (ICE)-based second-line chemotherapy for the management of relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 2003;14 Suppl 1:i5-10. doi: 10.1093/annonc/mdg702.
 32. Cohen M, Hochberg J, Barth M, et al. Phase II Trial of Obinutuzumab and Ice Chemotherapy in Relapsed Mature B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. (2022), ABSTRACTS. *Pediatr Blood Cancer*, 69: e29735. Doi: 10.1002/pbc.29735.
 33. Obinutuzumab and ICE Chemotherapy in Refractory/Recurrent CD20+ Mature NHL (O-ICE). NCT02393157. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02393157> (дата доступа 26.11.2025 г.).
 34. Witzig TE, Geyer SM, Kurtin PJ, et al.; North Central Cancer Treatment Group. Salvage chemotherapy with rituximab DHAP for relapsed non-Hodgkin lymphoma: a phase II trial in the North Central Cancer Treatment Group. *Leuk Lymphoma*. 2008 Jun;49(6):1074-80. doi: 10.1080/10428190801993470.
 35. Le Gouill S, Beldi-Ferchiou A, Alcantara M, et al. Molecular response after obinutuzumab plus high-dose cytarabine induction for transplant-eligible patients with untreated mantle cell lymphoma (LyMa-101): a phase 2 trial of the LYSA group. *Lancet Haematol*. 2020 Nov;7(11):e798-e807. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30291-X.
 36. Efficacy of Upfront and Maintenance Obinutuzumab in Mantle Cell Lymphoma Treated by DHAP and MRD Driven Maintenance (LyMa101). NCT02896582: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02896582> (дата доступа 26.11.2025 г.).
 37. Mounier N, El Gnaoui T, Tilly H, et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial. *Haematologica*. 2013 Nov;98(11):1726-31. doi: 10.3324/haematol.2013.090597.
 38. Bender JD, Rubinstein JD, Mizukawa B, et al. Use of gemcitabine, oxaliplatin, and anti-CD20 therapy in children and adolescents with non-Hodgkin lymphoma unfit for intensive therapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2023 Apr;70(4):e30214. doi: 10.1002/pbc.30214.
 39. Santoro A, Magagnoli M, Spina M, et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2007 Jan;92(1):35-41. doi: 10.3324/haematol.10661.
 40. Taylor D, Angelillo P, Ward C, et al. Comparison of gemcitabine vs. Non-gemcitabine based salvage chemotherapy in relapsed/refractory aggressive lymphoma. EHA 2014. Abstract PB1829.
 41. Alsaeed AS, Najib MJ, Al Amoudi SM, et al. Autologous peripheral blood stem cell mobilization and collection in patients with lymphoma and multiple myeloma: A single-center experience using the plerixa for pre-emptive approach. *Saudi Med J*. 2022 Jun;43(6):626-632. doi: 10.15537/smj.2022.43.6.20210912.
 42. Iacoboni G, Pérez Raya M. Optimizing Real-World Outcomes in High-Risk Relapsed/Refractory (r/r) DLBCL with CAR T Cell Therapy: A Vodcast and Case Example. *Oncol Ther*. 2025 Mar;13(1):11-16. doi: 10.1007/s40487-024-00319-x.
 43. Fowler NH, Davis RE, Rawal S, et al. Safety and activity of lenalidomide and rituximab in untreated indolent lymphoma: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Nov;15(12):1311-8. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70455-3.
 44. Martin P, Jung SH, Pitcher B, et al. A phase II trial of lenalidomide plus rituximab in previously untreated follicular non-Hodgkin's lymphoma (NHL): CALGB 50803 (Alliance). *Ann Oncol*. 2017 Nov 1;28(11):2806-2812. doi: 10.1093/annonc/mdx496.
 45. Morschhauser F, Le Gouill S, Feugier P, et al. Obinutuzumab combined with lenalidomide for relapsed or refractory follicular B-cell lymphoma (GALEN): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Haematol*. 2019 Aug;6(8):e429-e437. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30089-4.
 46. Bachy E, Houot R, Feugier P, et al. Obinutuzumab plus lenalidomide in advanced, previously untreated follicular lymphoma in need of systemic therapy: a LYSA study. *Blood*. 2022 Apr 14;139(15):2338-2346. doi: 10.1182/blood.2021013526.
 47. Witzig TE, Wiernik PH, Moore T, et al. Lenalidomide oral monotherapy produces durable responses in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 10;27(32):5404-9. doi: 10.1200/JCO.2008.21.1169.
 48. Grzegorz S, Nowakowski et al. Bendamustine and rituximab and lenalidomide (BRR) in the treatment of relapsed and refractory low grade non-Hodgkin lymphoma (NHL): Final results of phase 1 study NCCTG

- N1088/ALLIANCE. *J Clin Oncol.* 2015;33:8540-8540. DOI: 10.1200/jco.2015.33.15_suppl.8540.
49. Rituximab, Bendamustine Hydrochloride, and Lenalidomide in Treating Patients With Refractory or Relapsed Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. NCT01429025: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01429025?tab=table> (дата доступа 26.11.2025 г.).
 50. Gordon MJ, Feng L, Strati P, et al. Safety and efficacy of ibrutinib in combination with rituximab and lenalidomide in previously untreated follicular and marginal zone lymphoma: An open label, phase 2 study. *Cancer.* 2024 Mar 15;130(6):876-885. doi: 10.1002/cncr.35114. Epub 2023 Nov 20. Erratum in: *Cancer.* 2025 Jun 15;131(12):e35933. doi: 10.1002/cncr.35933.
 51. Velasquez WS, Cabanillas F, Salvador P, et al. Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-C and dexamethasone (DHAP). *Blood.* 1988 Jan;71(1):117-22.
 52. Reiter A, Schrappe M, Tiemann M, et al. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: A report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood.* 1999 Nov 15;94(10):3294-306.
 53. Ardeshtna KM, Qian W, Smith P, et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Apr;15(4):424-35. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70027-0.
 54. Moccia AA, Taverna C, Schär S, et al. Prolonged rituximab maintenance in follicular lymphoma patients: long-term results of the SAKK 35/03 randomized trial. *Blood Adv.* 2020 Dec 8;4(23):5951-5957. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002858.
 55. Santarsieri A, Follows AM, Bulley SJ, et al. The Anglia Regional Experience of using PEP-C as palliative chemotherapy in relapsed/refractory lymphoma: A multicentre retrospective cohort study. *Curr Res Transl Med.* 2022;2(1):101. doi:10.54026/CRTM/101.
 56. Bulley SJ, Santarsieri A, Lentell IC, et al. Managing relapsed refractory lymphoma with palliative oral chemotherapy: A multicentre retrospective study. *EJHaem.* 2022 Sep 2;3(4):1316-1320. doi: 10.1002/jha2.537.
 57. Velasquez WS, McLaughlin P, Tucker S, et al. ESHAP—an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study. *J Clin Oncol.* 1994 Jun;12(6):1169-76. doi: 10.1200/JCO.1994.12.6.1169.
 58. Martín A, Conde E, Arnán M, et al; Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Osea (GEL/TAMO Cooperative Group). R-ESHAP as salvage therapy for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: the influence of prior exposure to rituximab on outcome. A GEL/TAMO study. *Haematologica.* 2008 Dec;93(12):1829-36. doi: 10.3324/haematol.13440.
 59. Crump M, Baetz T, Couban S, et al. Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin in patients with recurrent or refractory aggressive histology B-cell non-Hodgkin lymphoma: a Phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC-CTG). *Cancer.* 2004 Oct 15;101(8):1835-42. doi: 10.1002/cncr.20587.
 60. Park BB, Kim WS, Eom HS, et al. Salvage therapy with gemcitabine, ifosfamide, dexamethasone, and oxaliplatin (GIDOX) for B-cell non-Hodgkin's lymphoma: a consortium for improving survival of lymphoma (CISL) trial. *Invest New Drugs.* 2011 Feb;29(1):154-60. doi: 10.1007/s10637-009-9320-y.
 61. Sehn LH, Chua N, Mayer J, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Aug;17(8):1081-1093. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30097-3.
 62. Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, et al; German Low-Grade Lymphoma Study Group. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood.* 2004 Nov 15;104(10):3064-71. doi: 10.1182/blood-2004-04-1323.
 63. Hochster H, Weller E, Gascoyne RD, et al. Maintenance rituximab after cyclophosphamide, vincristine, and prednisone prolongs progression-free survival in advanced indolent lymphoma: results of the randomized phase III ECOG1496 Study. *J Clin Oncol.* 2009 Apr 1;27(10):1607-14. doi: 10.1200/JCO.2008.17.1561.
 64. Santoro A, Mazza R, Pulsoni A, et al. Bendamustine in Combination With Gemcitabine and Vinorelbine Is an Effective Regimen As Induction Chemotherapy Before Autologous Stem-Cell Transplantation for Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma: Final Results of a Multicenter Phase II Study. *J Clin Oncol.* 2016 Sep 20;34(27):3293-9. doi: 10.1200/JCO.2016.66.4466.
 65. Guo YT, Li F, Dong WM, et al. [Efficacy Analysis of Bendamustine-Based Combination Regimen in Treatment of Patients with Relapsed/Refractory Non-Hodgkin Lymphoma]. *Zhongguo shi yan xue ye xue za zhi.* 2022 Dec;30(6):1766-1771. DOI: 10.19746/j.cnki.issn.1009-2137.2022.06.021.
 66. Mangasarova YK, Moiseeva TN, Al-Radi LS, et al. P101: Combination of immune checkpoint inhibitors with BeGEV in the treatment of patients with relapsed and refractory classical Hodgkin's lymphoma. *Hemasphere.* 2022 Oct 3;6(Suppl):47. doi: 10.1097/01.HS9.0000890972.83229.41.
 67. Melani C, Lakhoria R, Pittaluga S, et al; Venetoclax, Ibrutinib, Prednisone, Obinutuzumab, and Lenalidomide (ViPOR) in Relapsed and Refractory Follicular Lymphoma: Analysis of Safety, Efficacy, and Minimal Residual Disease. *Blood.* 2022; 140 (Supplement 1): 2289–2291. doi: 10.1182/blood-2022-167887.
 68. Melani C, Lakhoria R, Pittaluga S, et al. Combination Targeted Therapy in Relapsed Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2024 Jun 20;390(23):2143-2155. doi: 10.1056/NEJMoa2401532.
 69. Vose JM, Ganguly S, Bierman PJ, et al. Lenalidomide maintenance following high-dose therapy and autologous haematopoietic stem cell transplantation in chemo-resistant or high-risk non-Hodgkin lymphoma: A phase I/II study. *Br J Haematol.* 2023; 202(1): 116–121. doi: 10.1111/bjh.18821.
 70. Flowers CR, Matasar MJ, Herrera AF, et al. Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab or obinutuzumab in relapsed/refractory follicular lymphoma: a phase Ib/II study. *Haematologica.* 2024 Apr 1;109(4):1194-1205. doi: 10.3324/haematol.2023.283557.
 71. Jacobsen ED, Sharman JP, Oki Y, et al. Brentuximab vedotin demonstrates objective responses in a phase 2 study of relapsed/refractory DLBCL with variable CD30 expression. *Blood.* 2015 Feb 26;125(9):1394-402. doi: 10.1182/blood-2014-09-598763.
 72. Gopal AK, Schuster SJ, Fowler NH, et al. Ibrutinib as Treatment for Patients With Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma: Results From the Open-Label, Multicenter, Phase II DAWN Study. *J Clin Oncol.* 2018 Aug 10;36(23):2405-2412. doi: 10.1200/JCO.2017.76.8853.
 73. Клиническая онкогематология : руководство для врачей / под ред. М. А. Волковой. – Москва : Медицина, 2001. – 576 с. – ISBN 5-225-04580-4. [Clinical oncohematology: a guide for doctors / edited by M. A. Volkova. – Moscow: Meditsina, 2001. – 576 p.].
 74. McElwain TJ, Toy J, Smith E, et al. A combination of chlorambucil, vinblastine, procarbazine and prednisolone for treatment of Hodgkin's disease. *Br J Cancer.* 1977 Aug;36(2):276-80. doi: 10.1038/bjc.1977.187.
 75. Железнякова И.А., Плахотник О.С., Румянцева Е.И., и др. Основные изменения в модели оплаты медицинской помощи по клинико-статистическим группам в Российской Федерации в 2025 г. *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* 2025;47(2):18-30. doi: 10.17116/medtech20254702118 [Zheleznyakova IA, Plakhotnik OS, Rumyantseva EI, et al. Changes in diagnosis-related group payment model in the Russian Federation in 2025. *Medical Technologies. Assessment and Choice.* 2025;47(2):18-30. (In Russ.)].
 76. Государственный реестр предельных отпускных цен. [Электронный ресурс]. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/PriceLims.aspx> (дата обращения: 25.12.2025 г.). [State register of maximum selling prices.].
 77. Постановление Правительства Российской Федерации от 27 декабря 2024 года №1940 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2025 год и на плановый период 2026 и 2027 годов» [Resolution of the Government of the Russian Federation of December 27, 2024 No. 1940 "On the Program of State Guarantees for the Free Provision of Medical Care to Citizens for 2025 and for the Planning Period of 2026 and 2027"].
 78. An Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of an Anti-CD19 CAR-T Product in Patients with B-cell Lymphoproliferative Disorders. NCT06721598: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06721598> (дата доступа 26.11.2025 г.).



Влияние рационального назначения инновационных схем фармакотерапии неходжкинских лимфом на достижение ключевых показателей национальных проектов

Дьяков И.Н.^{1,2,3}, Бушкова К.К.^{1,2}

¹ АНО «Научно-практический центр исследования проблем рациональной фармакотерапии и фармакоэкономики», Москва, Российская Федерация

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва, Российская Федерация

³ ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи», Москва, Российская Федерация

Аннотация

Введение. Неходжкинские лимфомы (НХЛ) занимают значимое место в структуре онкологической заболеваемости, а их лечение требует применения инновационных лекарственных препаратов. В Российской Федерации реализуется национальный проект «Продолжительная и активная жизнь», одним из ключевых показателей которого является увеличение ожидаемой продолжительности жизни населения, в том числе за счёт борьбы с онкологическими заболеваниями. Рациональный выбор последовательности назначения инновационных схем фармакотерапии может оказывать существенное влияние на выживаемость пациентов и, следовательно, на достижение целевых показателей проекта.

Цель. Оценить влияние рационального выбора к назначению инновационных препаратов (раннее использование в первой линии и применение биспецифических антител в третьей линии) на общую и пятилетнюю выживаемость пациентов с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ) и фолликулярной лимфомой (ФЛ) в сравнении с неоптимальным назначением (инновационная терапия только во второй линии, без биспецифических антител).

Методы. Выполнено марковское моделирование выживаемости без прогрессии и общей выживаемости для трёх линий терапии. Горизонт моделирования составил 25 лет, длина цикла — 1 месяц. Данные о клинической эффективности взяты из опубликованных рандомизированных клинических исследований. Для каждой схемы терапии проведена оцифровка кривых Каплана-Майера, восстановление индивидуальных данных (метод Guyot P. et al.) и параметрическое моделирование выживаемости (распределения Вейбулла, лог-логистическое, логнормальное и др.) с выбором наилучшей модели по критериям Акаике и Байеса. Сравнивались две комбинации схем: «оптимальная» (инновационный препарат в первой линии + биспецифические антитела в третьей) и «неоптимальная» (инновационный препарат только во второй линии, без биспецифических антител). Для ДВКЛ оптимальная схема: Pola+R-CHP → R-GemOx → Glofi; неоптимальная: R-CHOP → Pola-BR → R-GemOx. Для ФЛ оптимальная: G-CHOP/Benda/CVP → R2 → мосунетузумаб; неоптимальная: R-CHOP/Benda/CVP → GB → R-DHAP.

Результаты. Применение оптимальной комбинации схем при ДВКЛ увеличивает средневзвешенную общую выживаемость на 40,4% (с 9,9 до 13,9 лет), а пятилетнюю выживаемость — на 5,6% (с 68,0 до 73,6%). При ФЛ оптимальная тактика увеличивает средневзвешенную общую выживаемость на 30,8% (с 17,0 до 22,3 лет), пятилетнюю выживаемость — на 6,1% (с 91,2 до 97,3%). При среднем возрасте диагностики 59 лет и учёте структуры НХЛ (35% ДВКЛ, 25% ФЛ) оптимальное назначение инновационной терапии позволяет увеличить ожидаемую продолжительность жизни пациентов с 71,9 до 76,4 лет, что на 4,5 года больше по сравнению с неоптимальной тактикой.

Заключение. Рациональное назначение инновационной фармакотерапии с максимально ранним использованием высокоэффективных схем (включая биспецифические антитела в 3-й линии терапии) значимо увеличивает выживаемость пациентов с НХЛ и позволяет достичь целевых показателей продолжительности жизни, установленных национальным проектом «Продолжительная и активная жизнь».

Ключевые слова: неходжкинские лимфомы; диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома; фолликулярная лимфома; полатузумаб ведотин; обинутузумаб; глофитамаб; мосунетузумаб; выживаемость; марковское моделирование; национальный проект

Для цитирования: Дьяков И.Н., Бушкова К.К. Влияние рационального назначения инновационных схем фармако-терапии неходжкинских лимфом на достижение ключевых показателей национальных проектов. *Качественная клини-ческая практика*. 2026;(1):124–133. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0020>. EDN: ADTANW.

Поступила: 12.02.2026. В доработанном виде: 14.03.2026. Принята к печати: 23.03.2026. Опубликовано: 30.03.2026.

Impact of rational prescribing of innovative pharmacotherapy regimens for non-Hodgkin lymphomas on achieving key performance indicators of national projects

Ilya N. Dyakov^{1,2,3}, Christina K. Bushkova^{1,2}

¹ Scientific and Practical Center for the Study of Rational Pharmacotherapy and Pharmacoeconomics, Moscow, Russian Federation

² I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

³ National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya, Moscow, Russian Federation

Abstract

Introduction. Non-Hodgkin lymphomas (NHL) account for a significant proportion of cancer morbidity, and their treatment requires the use of innovative drugs. In the Russian Federation, the national project “Long and Active Life” is being implemented, one of the key indicators of which is an increase in life expectancy, including through cancer control. The rational choice of the sequence of innovative pharmacotherapy regimens can have a substantial impact on patient survival and, consequently, on achieving the project’s target values.

Objective. To evaluate the impact of a rational approach to prescribing innovative drugs (early use in the first line and use of bispecific antibodies in the third line) on overall and five-year survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and follicular lymphoma (FL) compared with non-optimal prescribing (innovative therapy only in the second line, without bispecific antibodies).

Methods. A Markov model of progression-free and overall survival was constructed for three lines of therapy. The time horizon was 25 years, with a cycle length of 1 month. Clinical efficacy data were obtained from published randomized controlled trials. For each regimen, Kaplan-Meier curves were digitized, individual patient data were reconstructed (Guyot P. et al. method), and parametric survival modelling was performed (Weibull, log-logistic, log-normal and other distributions) with model selection based on Akaike and Bayesian information criteria. Two regimen sequences were compared: “optimal” (innovative drug in first line + bispecific antibodies in third line) and “non-optimal” (innovative drug only in second line, no bispecific antibodies). For DLBCL, the optimal sequence was Pola+R-CHP → R-GemOx → Glofi; the non-optimal sequence was R-CHOP → Pola-BR → R-GemOx. For FL, the optimal sequence was G-CHOP/Benda/CVP → R2 → mosunetuzumab; the non-optimal sequence was R-CHOP/Benda/CVP → GB → R-DHAP.

Results. The optimal combination for DLBCL increased weighted mean overall survival by 40.4% (from 9.9 to 13.9 years) and five-year survival by 5.6% (from 68.0% to 73.6%). For FL, the optimal strategy increased weighted mean overall survival by 30.8% (from 17.0 to 22.3 years) and five-year survival by 6.1% (from 91.2% to 97.3%). At a median diagnostic age of 59 years and taking into account the NHL structure (35% DLBCL, 25% FL), optimal use of innovative therapy increased the life expectancy of patients from 71.9 to 76.4 years, i. e., by 4.5 years compared with the non-optimal approach.

Conclusion. Rational prescribing of innovative pharmacotherapy, with the earliest possible use of highly effective regimens (including bispecific antibodies in the 3rd line of therapy), significantly improves survival in NHL patients and enables the achievement of the life expectancy targets set by the national project “Long and Active Life”.

Keywords: non-Hodgkin lymphomas; diffuse large B-cell lymphoma; follicular lymphoma; polatuzumab vedotin; obinutuzumab; glofitamab; mosunetuzumab; survival; Markov modelling; national project

For citation: Dyakov IN, Bushkova KK. Impact of rational prescribing of innovative pharmacotherapy regimens for non-Hodgkin lymphomas on achieving key performance indicators of national projects. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2026;(1):124–133. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0020>. EDN: ADTANW.

Received: 12.02.2026. Revision received: 14.03.2026. Accepted: 23.03.2026. Published: 30.03.2026.

Введение / Introduction

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) являются значимой проблемой современной системы здравоохранения. По данным Международного агентства

исследования рака Всемирной организации здравоохранения НХЛ по состоянию на 2022 г. занимали 9 место среди всех злокачественных новообразований по заболеваемости и 11 место по смертности [1]. При этом, согласно прогнозам, заболеваемость

в ближайшие годы будет возрастать [2]. В 2024 году в России на каждые 100 тысяч человек приходилось 7,83 нового случая заболевания неходжкинскими лимфомами, что составляло 17 тысяч новых пациентов. Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) составляет 30–40% НХЛ; фолликулярная лимфома (ФЛ) — 20–30% [3, 4]. Средний возраст постановки диагноза составляет 58–59 лет. Таким образом, значительная часть пациентов с неходжкинскими лимфомами при выявлении заболевания пребывают ещё в трудоспособном возрасте и увеличение продолжительности и качества их жизни будет влиять не только на социальные, но и на экономические показатели.

Функционирование онкологической медицинской помощи в РФ осуществляется в рамках Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» [5], реализуемого в составе Национального проекта «Продолжительная и активная жизнь» [6]. Целью национального проекта заявлено «увеличение ожидаемой продолжительности жизни до 78 лет к 2030 году и до 81 года к 2036 году, в том числе опережающий рост показателей ожидаемой продолжительности здоровой жизни» [6]. Всего за счёт мероприятий проекта ожидается увеличение средней продолжительности жизни на 2,38 года, из которых 0,17 года должна обеспечить борьба с онкологическими заболеваниями. К другим ключевым показателям эффективности Федеральной программы можно отнести достижение показателя «Доли лиц, живущих 5 и более лет с момента установления диагноза злокачественного новообразования» равного 67% к 2030 г. [5]. То есть увеличение продолжительности жизни населения является одним из ключевых требований к системе здравоохранения в целом. Это в полной мере относится и к онкологической службе, для которой увеличение общей выживаемости пациентов — ключевая задача.

Анализ факторов, повлиявших на увеличение продолжительности жизни в США за 25-летний период (с 1990 по 2015 гг.) показал, что как минимум 35% прироста было обеспечено внедрением в широкую медицинскую практику биофармацевтических препаратов [7]. Наиболее распространёнными представителями этой группы лекарственных средств в онкогематологии являются моноклональные антитела и созданные на их основе препараты. Так, ключевую роль в своё время сыграло добавление к химиотерапии НХЛ иммунобиологического препарата ритуксимаб, представляющего собой моноклональное антитело к CD20 [8]. В то же время в целом ряде работ описана низкая эффективность ритуксимаб-содержащих

режимов терапии при различных НХЛ, в том числе ДВКЛ и ФЛ, в отдельных группах пациентов высокого риска прогрессирования или в случае наступления рецидива/рефрактерности к проводимой терапии [9, 10, 11]. Таким образом возникает необходимость постоянного расширения спектра применяемых режимов терапии за счёт инновационных лекарственных средств, позволяющих значимо увеличить эффективность терапии. В последние годы перечень таких препаратов, доступных для применения в Российской Федерации, значительно расширился. В частности, в РФ зарегистрированы и включены в перечень ЖН-ВЛП препараты полатузумаб ведотин [16], применяемый в первой [12] и последующих [13] линиях терапии ДВКЛ и препарат обинутузумаб, применяемый при лечении ФЛ [14, 15, 17] как в первой, так и на более поздних линиях.

В случае рецидива НХЛ при применении иммунобиологических препаратов в первой-второй линии для пациентов в третьей и последующих линиях при текущей терапевтической практике остаются доступны только препараты для химиотерапии, имеющие недостаточно высокую эффективность и плохую переносимость. В этой ситуации помимо рутинного чередования различных схем химиотерапии, низкоэффективных на поздних стадиях НХЛ, в последние годы всё более широкое распространение получают препараты бифункциональных (биспецифических) антител [18]. Например, глофитамаб, применяемый при лечении ДВКЛ [19] и мосунетузумаб, назначаемый при фолликулярной лимфоме [20].

Оба препарата представляют собой биспецифические моноклональные антитела, связывающие гликопротеин CD20 на поверхности В-клеток и гликопротеин CD3 в составе Т-клеточного рецепторного комплекса на поверхности Т-лимфоцитов [18]. За счёт одновременного связывания с CD20 на поверхности В-клеток и с CD3 на поверхности Т-клеток, эти препараты способствуют формированию иммунологического синапса с последующей мощной активацией и пролиферацией Т-клеток, секрецией цитокинов и высвобождением цитолитических белков, в результате чего происходит лизис В-клеток, экспрессирующих CD20 [18].

Поскольку стоимость инновационных препаратов превышает стоимость рутинной иммунохимиотерапии, в реальной практике пациента зачастую начинают лечить доступной и менее затратной терапией, а инновационные препараты смещаются в более поздние линии терапии. Это не позволяет в полной мере реализовать потенциал инновационной

терапии по сохранению жизни пациентов. Исходя из этого представляется актуальным оценить влияние рационального наиболее раннего назначения инновационных препаратов, дополненного применением в третьей линии препаратов биспецифических антител на общую выживаемость пациентов и, соответственно, на достижение целевых значений критериев эффективности национального проекта «Продолжительная и активная жизнь».

Материалы и методы / Materials and methods

Проводили оценку общей выживаемости пациентов с неходжкинскими лимфомами, получивших 3 линии терапии при использовании различных комбинаций схем терапии. Для сравнения были выбраны по 2 комбинации схем терапии для фолликулярной лимфомы и диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы. В первом случае использовали схемы с ранним назначением инновационной терапии в первой линии и применением в 3-й линии инновационных препаратов бифункциональных антител. Для сравнения использовали схемы с неоптимальным назначением инновационной терапии — во второй линии и не предусматривающие применения препаратов бифункциональных антител. В этом слу-

чае в первой и третьей линиях назначали режимы терапии на основе ритуксимаба (табл. 1).

При проведении анализа для оценки распределения пациентов по линиям терапии проводили марковское моделирование (рис. 1). Длительность цикла Маркова составила 1 мес.

В рамках моделирования определяли вероятность пребывания пациента в состояниях:

- выживаемость без прогрессии (после 3 линий — общая выживаемость);
- прогрессия и переход на следующую линию;
- смерть.

После 1–3 линий прогрессия означает переход пациента на следующую линию терапии. После 3 линий учитывалась общая выживаемость пациентов после прогрессии на 3 линиях. Таким образом, пребывание пациента на 1–3 линиях терапии обусловлено продолжительностью жизни без прогрессии. Терминальным состоянием в модели является смерть.

Данные о выживаемости без прогрессии оценивали по результатам проведённых рандомизированных клинических исследований для каждой комбинации схем. Ссылки на публикации для извлечения значений общей и выживаемости без прогрессии были приведены в табл. 1.

Таблица 1

Схемы чередования режимов терапии по линиям, учтённые в анализе

Table 1

Therapy regimen alternation schemes by lines taken into account in the analysis

Линия терапии	Оптимальная схема	Неоптимальная схема
Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома		
1 линия	Pola+R-CHP (полатузумаб ведотин + ритуксимаб + циклофосфамид + доксорубицин) [12]	R-CHOP (ритуксимаб + винкристин + циклофосфамид + доксорубицин) [12]
2 линия	R-GemOx (ритуксимаб + гемцитабин + оксалиплатин) [21]	Pola-BR (полатузумаб ведотин + бендамустин + ритуксимаб) [13]
3 линия	Glofi (глофитамаб) [22]	R-GemOx (ритуксимаб + гемцитабин + оксалиплатин) [21]
Фолликулярная лимфома		
1 линия	G-CHOP/Benda/CVP (обинутузумаб + винкристин + циклофосфамид + доксорубицин + преднизолон/бендамустин/ винкристин + циклофосфамид + преднизолон) [14]	R-CHOP/Benda/CVP (ритуксимаб + винкристин + циклофосфамид + доксорубицин + преднизолон/бендамустин/винкристин + циклофосфамид + преднизолон) [14]
2 линия	R2 (леналидомид + ритуксимаб) [23]	GB (обинутузумаб + бендамустин) [15]
3 линия	Mosun (мосунетузумаб) [25]	R-DHAP (ритуксимаб + дексаметазон + цитарабин + цисплатин) [24]

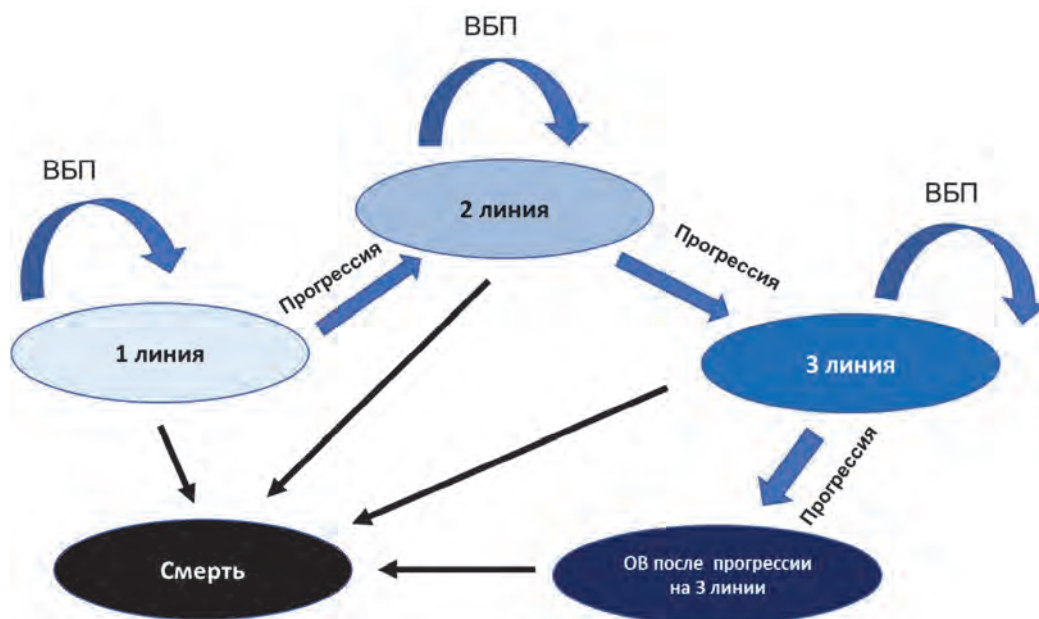


Рис. 1. Модель Маркова для оценки вероятности пребывания пациента в различных состояниях
Fig. 1. Markov model for estimating the probability of a patient being in different states

На первом этапе проводили оцифровку опубликованных кривых Каплан-Майера общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования с использованием специализированного программного обеспечения WebPlotDigitizer ver. 5.2. В результате был получен двумерный массив «время от начала наблюдения в исследовании» — «доля пациентов без события».

На втором этапе проводили восстановление индивидуальных данных о статусе пациента в исследовании (создание псевдо-набора данных) с применением методологии Guyot P. et al. [26]. Этот метод был рекомендован NICE DSU [27] для создания моделей разделённой выживаемости в случае отсутствия доступа к данным, полученным непосредственно в клиническом испытании. Создание псевдо-набора данных выполняли в программной среде для статистических вычислений R (версия 4.4.2) в программной оболочке R-Studio (версия 2024.12.1–563) с использованием подключаемой библиотеки IPDfromKM [28].

Далее было реализовано раздельное параметрическое моделирование выживаемости без прогрессирования для каждого вмешательства. Параметрическое моделирование выполняли с помощью подключаемой библиотеки SurvHE. Для параметрического моделирования использовали метод оценки максимального правдоподобия (maximum likelihood estimation; MLE). Результаты моделирования оценивались с помощью информационных критериев Акаике (Akaike information criteria; AIC) и Байеса

(Bayes information criteria), а также выполнялась визуальная инспекция полученных кривых параметрических моделей. Для параметрических моделей использовали следующие распределения: экспоненциальное, Вейбулла, Гомперца, лог-логистическое, логнормальное и генерализованное гамма. Наиболее подходящие распределения использовали для моделирования пребывания пациентов в состоянии «выживание» в рамках горизонта анализа, составившего 25 лет.

Общую выживаемость рассчитывали как отношение суммы доли выживших пациентов на каждом марковском цикле к числу марковских циклов в году. Пятилетнюю выживаемость определяли как максимальное число живых пациентов суммарно по всем линиям терапии через 5 лет от начала анализа.

Результаты / Results

Как описано в материалах и методах было проведено моделирование при распределении по комбинациям схем:

- Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома:
 1. Pola+R-CHP → R-GemOx → Glofi
 2. R-CHOP → Pola-BR → R-GemOx
- Фолликулярная лимфома:
 3. G-CHOP/Benda/CVP → R2 → Mosun
 4. R-CHOP/Benda/CVP → GB → R-DHAP

Как для ДВКЛ, так и для ФЛ проведено сравнение двух комбинаций схем. В первом варианте (опти-

мальная тактика) в первой линии назначали схему, содержащую инновационный препарат (полатузумаб ведотин при ДВКЛ и обинутузумаб при ФЛ), во второй линии ритуксимаб содержащую терапию и в третьей линии — препараты биспецифических антител (глофитамаб и мосунетузумаб, соответственно). Альтернативный вариант (неоптимальный) включал назначение в первой линии ритуксимаб-содержащей терапии, во второй линии схемы с инновационным препаратом (полатузумаб ведотин и обинутузумаб, соответственно) и в третьей линии — не использованной ранее ритуксимаб-содержащей схемы.

Результат расчёта общей выживаемости для заявленных комбинаций схем представлен на рис. 2 и 3. Как видно из результатов расчётов назначение инновационной терапии полатузумабом ведотин в первой линии терапии ДВКЛ с последующим применением биспецифического антитела глофитамаб позволяло увеличить общую выживаемость до

13,9 лет. Это на 4 года или 40,4% больше средневзвешенной выживаемости при неоптимальной комбинации схем, которая составляет 9,9 года. Пятилетняя выживаемость (табл. 2) при этом также увеличивается на 5,6% с 68,0% при неоптимальной схеме до 73,6% при раннем назначении инновационной терапии.

При лечении фолликулярной лимфомы неоптимальная комбинация схем терапии позволяет обеспечить средневзвешенную выживаемость пациентов 17,0 лет. При этом назначение обинутузумаба в первой линии и мосунетузумаба в третьей увеличивает этот показатель на 5,2 года (30,8%) до 22,3 лет. Обращает на себя внимание длительное выживание пациентов (3,3 года), получивших в третьей линии мосунетузумаб, на этапе после завершения 3 линий терапии. Пятилетняя выживаемость для рассматриваемых комбинаций схем составит 91,2 и 97,3% соответственно (см. табл. 2). Рациональное назначение инновационной терапии добавляет 6,1% к этому показателю.

Таблица 2

Доля лиц, живущих 5 и более лет с момента установления диагноза злокачественного новообразования, %

Table 2

Proportion of individuals surviving 5 years or more from the date of diagnosis of malignant neoplasm, %

Нозология	Целевое значение на 2030 г.	Неоптимальная схема	Оптимальная схема
Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома	67,0%	68,0%	73,6%
Фолликулярная лимфома		91,2%	97,3%

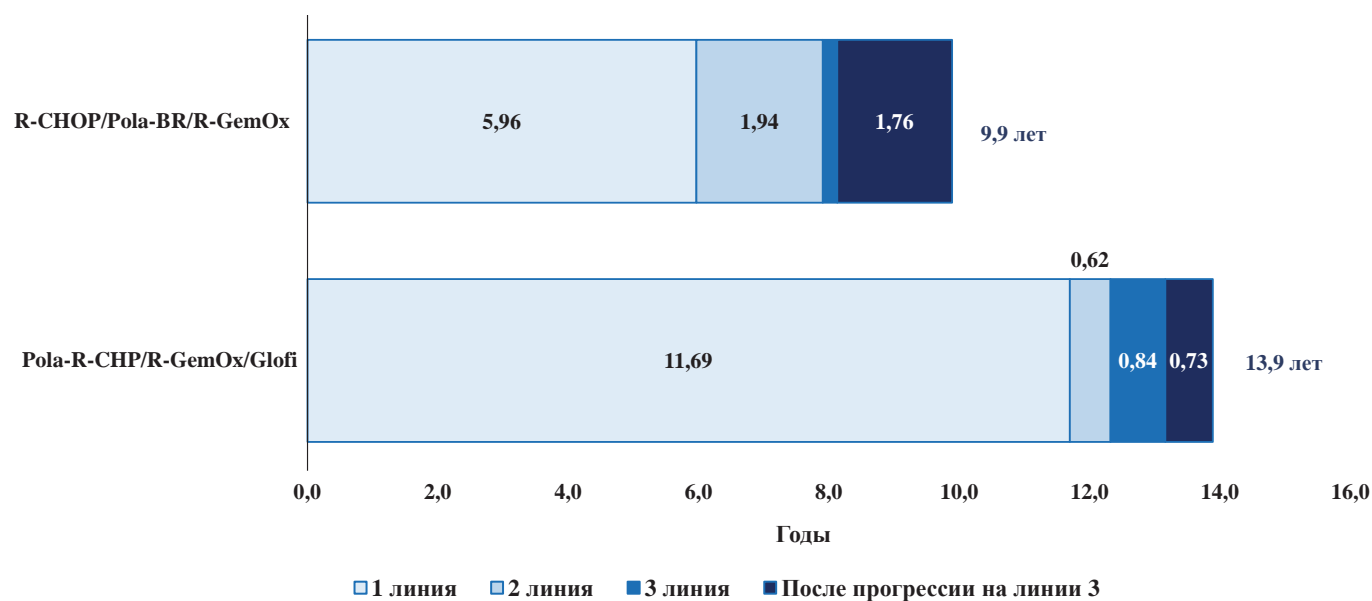


Рис. 2. Средневзвешенная выживаемость пациентов с В-клеточной крупноклеточной лимфомой, получивших 3 линии терапии при сравнении различных комбинаций схем терапии

Fig. 2. Weighted survival of patients with large B-cell lymphoma who received 3 lines of therapy when comparing different combinations of treatment regimens

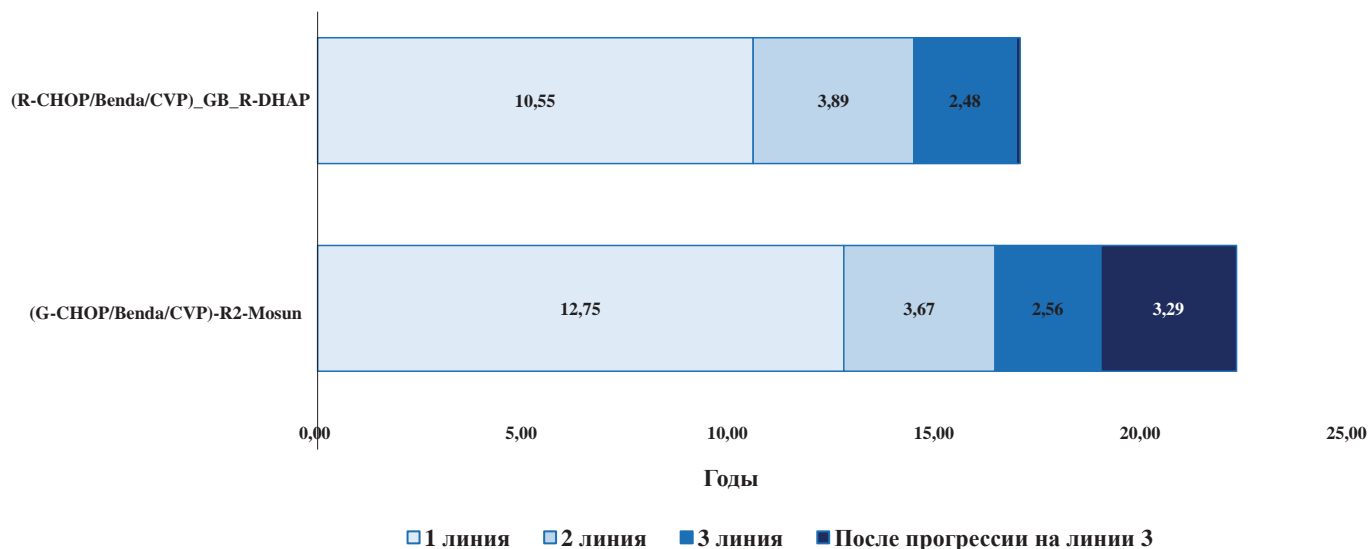


Рис. 3. Средневзвешенная выживаемость пациентов с фолликулярной лимфомой, получивших 3 линии терапии при сравнении различных комбинаций схем терапии

Fig. 3. Weighted mean survival of patients with follicular lymphoma who received 3 lines of therapy when comparing different combinations of therapy regimens

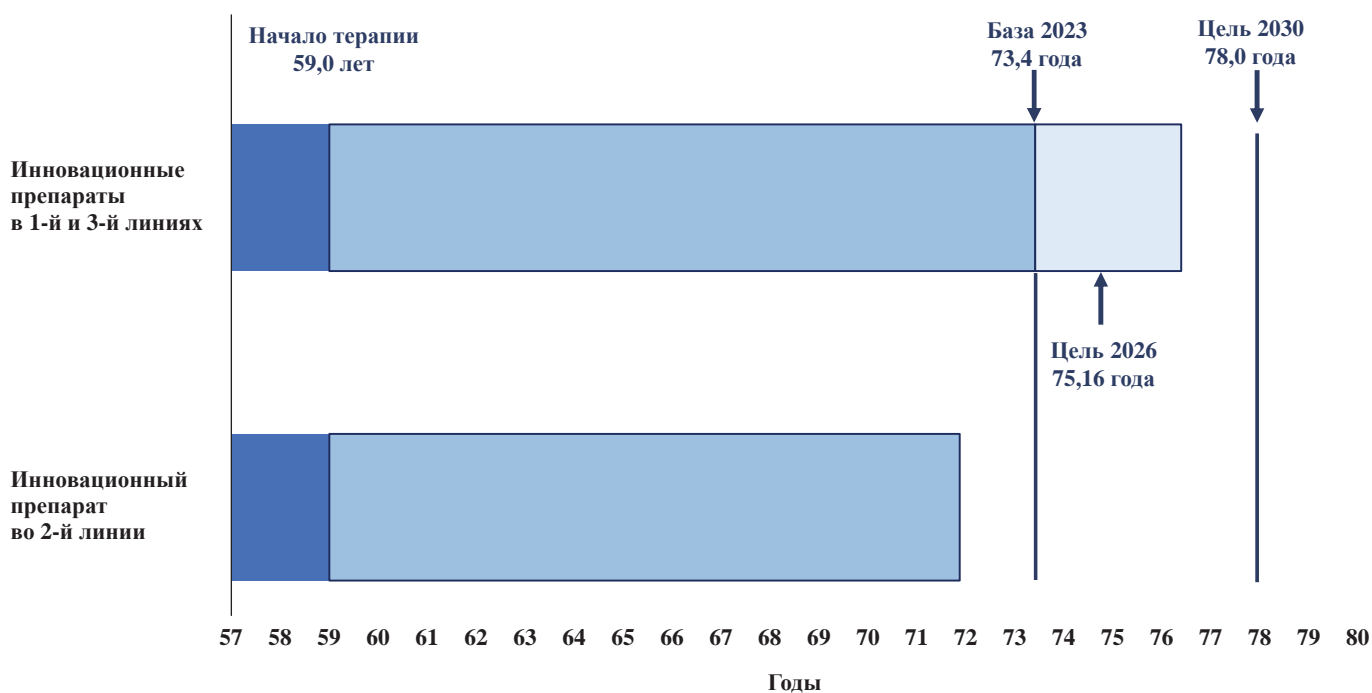


Рис. 4. Средневзвешенная продолжительность жизни пациентов с В-клеточной крупноклеточной лимфомой и фолликулярной лимфомой, получивших 3 линии терапии при постановке диагноза в возрасте 59 лет

Fig. 4. Weighted survival time of patients with large B-cell lymphoma and follicular lymphoma who received 3 lines of therapy at diagnosis at age 59 years

Полученные значения общей выживаемости позволяют оценить влияние применения оптимальной комбинации схем на общую продолжительность жизни пациента. При среднем возрасте постановки диагноза 59 лет и доли ДВКЛ и ФЛ в общей структуре НХЛ 35% и 25% соответственно была рассчитана средневзвешенная продолжительность жизни

пациентов с ДВКЛ и ФЛ. В случае несвоевременного назначения инновационных схем терапии можно ожидать, что продолжительность жизни пациента может достигать 71,9 лет, что на 1,5 года ниже средней продолжительности жизни на 2023 г. В то же время, максимально раннее назначение инновационных препаратов и применение в третьей линии препара-

тов бифункциональных антител позволяет повысить ожидаемую продолжительность жизни на 4,5 года до 76,4 лет. Этот показатель превышает целевое значение продолжительности жизни по России в целом из расчёта на 2026 г. и всего на 1,6 год ниже целевой продолжительности жизни на 2030 г.

Обсуждение / Discussion

Увеличение общей продолжительности жизни и 5-летней выживаемости с момента постановки диагноза являются ключевыми показателями эффективности Национального проекта «Продолжительная и активная жизнь» и реализуемого в его рамках Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями». Проведённый анализ показал, что рациональное назначение инновационной терапии оказывает значимое влияние на эти показатели. К сожалению, в текущих социально-экономических реалиях пациенты с онкологическим заболеванием в первых линиях зачастую получают не самую эффективную, а самую доступную терапию, а назначение высокоэффективных схем откладывается на более поздние линии. При этом нужно учитывать, что чем позже мы назначаем терапию инновационным препаратом, тем ниже её вклад в общую выживаемость. Так, по результатам проведённого анализа видно, что при применении препарата полатузумаб в первой линии терапии ДВКЛ он обеспечивает средневзвешенную выживаемость без прогрессии 11,7 лет, или 82,5% общей выживаемости. В случае, когда этот же препарат назначают во второй линии после ритуксимаб-содержащего режима, расчётная средневзвешенная выживаемость без прогрессии на фоне его приёма составляет 1,9 года, или 19,6% от общей выживаемости. Таким образом, отложенное назначение инновационной терапии не позволяет в полной мере реализовать её терапевтический потенциал.

Второй фактор, повлиявший на достижение заявленных критериев эффективности — эффективная терапия в 3-й линии. Так, препарат мосунетузумаб применяется фиксированным курсом и, соответственно, имеет фиксированные затраты, но при этом

оказывает существенное влияние на выживаемость пациентов после завершения 3 линии терапии. В проведённом анализе суммарная расчётная выживаемость после 2 линий терапии (3 линия и период общего выживания после получения 3 линий) у пациентов, получивших мосунетузумаб составила 5,9 лет и была в 2,3 раза выше аналогичного показателя при применении в 3 линии ритуксимаб-содержащей терапии (2,6 лет).

Оценка общей продолжительности жизни показала, что назначение инновационной терапии в первой линии сразу после постановки диагноза, а также применение на поздних линиях биспецифических антител потенциально позволяет продлить жизнь пациента с НХЛ до уровня средней продолжительности жизни в РФ, рассчитанной для всего населения. Таким образом, рациональное назначение инновационной терапии фактически позволяет пациенту с онкогематологическим заболеванием сохранить продолжительность жизни, сопоставимую со средней по стране.

Заключение / Conclusion

Таким образом проведённый анализ показывает, что применение принципов рациональной фармакотерапии при выборе схем лечения пациентов с НХЛ оказывает значимое влияние на достижение показателей эффективности государственных программ в сфере здравоохранения. Внедрение инновационной терапии и максимально раннее назначение высокоэффективных схем позволяет увеличить пятилетнюю выживаемость пациентов с ДВКЛ с 68,0 до 73,6%. Общая выживаемость при этом увеличится на 4 года или 40,4% — с 9,9 лет до 13,9 лет. У пациентов с ФЛ пятилетняя выживаемость увеличится с 91,2 до 97,3%, а общая выживаемость возрастет на 5,2 года или на 30,8% — с 17,0 до 22,3 лет. При среднем возрасте постановки диагноза 59 лет применение оптимальной комбинации схем терапии обеспечивает пациентам с неходжкинскими лимфомами продолжительность жизни, сопоставимую с целевыми значениями, заявленными в рамках национального проекта «Продолжительная и активная жизнь».

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Дьяков И.Н. — концепция исследования, редактирование финальной версии рукописи; Дьяков И.Н., Бушкова К.К. — построение модели, расчёты, написание текста статьи; Бушкова К.К. — научный обзор; Дьяков И.Н. — научное консультирование.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дьяков Илья Николаевич — к. б. н., АНО «Научно-практический центр исследования проблем рациональной фармакотерапии и фармакоэкономики»; в. н. с., зав. лаборатории биосинтеза иммуноглобулинов отдела иммунологии и аллергологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»; н. с. лаборатории генетики бактерий отдела медицинской микробиологии ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи»; Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: dyakov.instmech@mail.ru

ORCID ID: 0000-0001-5384-9866

РИНЦ SPIN-код: 1854-0958

Бушкова Кристина Константиновна — АНО «Научно-практический центр исследования проблем рациональной фармакотерапии и фармакоэкономики»; н. с. лаборатории биосинтеза иммуноглобулинов отдела иммунологии и аллергологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»; Москва, Российская Федерация

e-mail: christina_bushkova@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-4757-0751

РИНЦ SPIN-код: 8398-3378

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors state that there is no conflict of interest.

Authors' participation

All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. Dyakov I.N. — research concept, editing the final version of the manuscript; Dyakov I.N., Bushkova K.K. — model construction, calculations, writing the article; Bushkova K.K. — scientific review; Dyakov I.N. — scientific consulting.

ABOUT THE AUTHORS

Ilya N. Dyakov — Cand. Sci. (Biol.), Scientific and Practical Center for the Study of Rational Pharmacotherapy and Pharmacoeconomics; leading research fellow, head Laboratory of Immunoglobulin Biosynthesis of the Department of Immunology and Allergology of the I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera; researcher, Laboratory of Bacterial Genetics, Department of Medical Microbiology, National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya; Moscow, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: dyakov.instmech@mail.ru

ORCID ID: 0000-0001-5384-9866

RSCI SPIN-code: 1854-0958

Kristina K. Bushkova — Scientific and Practical Center for the Study of Rational Pharmacotherapy and Pharmacoeconomics; researcher, Laboratory of Immunoglobulin Biosynthesis of the Department of Immunology and Allergology of the I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera; I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera; Moscow, Russian Federation

e-mail: christina_bushkova@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-4757-0751

RSCI SPIN-code: 8398-3378

Список литературы / References

1. ВОЗ. Международное агентство исследования рака. Заболеваемость раком в абсолютных числах. Режим доступа: <https://gco.iarc.who.int/today/en>. [WHO. International Agency for Research on Cancer. Cancer incidence in absolute numbers.].
2. Wang S, Zhou H, Liu Y, et al. Trends and projections of Non-Hodgkin lymphoma burden (1990-2040): a global burden of disease 2021 analysis. *BMC Public Health*. 2025 Mar 31;25(1):1223. doi: 10.1186/s12889-025-22376-1.
3. Под ред. А.Д. Каприна и др. Злокачественные новообразования в России в 2024 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «МНИЦ радиологии» Минздрава России, 2025 [Edited by A.D. Kaprin et al. Malignant neoplasms in Russia in 2024. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, branch of the Federal State Budgetary Institution "Ministry of Radiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2025 (In Russ.)].
4. Поддубная И.В., Бабичева Л.Г. Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома и фолликулярная лимфома: российские реалии. *Современная Онкология*. 2024;26(2):140-148. DOI: 10.26442/18151434.2024.2.202798 [Poddubnaya IV, Babicheva LG. Diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma: problem state in Russia. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(2):140-148. (In Russ.)].

5. Федеральный проект «Борьба с онкологическими заболеваниями» Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/natsionalnyeproekty-rossii-prodolzhitel'naya-i-aktivnaya-zhizn-novye-tehnologii-sberezheniya-zdorovya/struktura-i-klyucheveye-meropriyatiya-federalnogo-proekta-borba-s-onkologicheskimi-zabolevaniyami> [Federal Project "Fight Against Cancer" (In Russ.)].
6. Правительство Российской Федерации. Национальный проект «Продолжительная и активная жизнь». Режим доступа: <http://government.ru/rugovclassifier/917/about/> [Government of the Russian Federation. National Project "Long and Active Life." (In Russ.)].
7. Buxbaum JD, Chernew ME, Fendrick AM, Cutler DM. Contributions Of Public Health, Pharmaceuticals, And Other Medical Care To US Life Expectancy Changes, 1990-2015. *Health Aff (Millwood)*. 2020 Sep;39(9):1546-1556. doi: 10.1377/hlthaff.2020.00284.
8. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, et al. Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*. 2010 May 10;28(14):2373-80. doi: 10.1200/JCO.2009.26.2493. Epub 2010 Apr 12. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2011 Feb 20;29(6):779.
9. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017 Oct 19;130(16):1800-1808. doi: 10.1182/blood-2017-03-769620. Epub 2017 Aug 3. Erratum in: *Blood*. 2018 Feb 1;131(5):587-588. doi: 10.1182/blood-2017-11-817775.
10. Bonavida B. Postulated mechanisms of resistance of B-cell non-Hodgkin lymphoma to rituximab treatment regimens: strategies to overcome resistance. *Semin Oncol*. 2014 Oct;41(5):667-77. doi: 10.1053/j.seminoncol.2014.08.006.
11. Rezvani AR, Maloney DG. Rituximab resistance. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2011 Jun;24(2):203-16. doi: 10.1016/j.beha.2011.02.009.
12. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022 Jan 27;386(4):351-363. doi: 10.1056/NEJMoa2115304.
13. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2020 Jan 10;38(2):155-165. doi: 10.1200/JCO.19.00172.
14. Townsend W, Hiddemann W, Buske C, et al. Obinutuzumab Versus Rituximab Immunochemotherapy in Previously Untreated iNHL: Final Results From the GALLIUM Study. *Hemasphere*. 2023 Jun 30;7(7):e919. doi: 10.1097/HS9.0000000000000919.
15. Sehn LH, Chua N, Mayer J, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Aug;17(8):1081-1093. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30097-3.
16. Инструкция по медицинскому применению препарата полатузумаб ведотин. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=fe9a9350-ec0d-4e8e-8e05-93e776334b76 [Instructions for medical use of the drug polatuzumab vedotin.].
17. Инструкция по медицинскому применению препарата обинутузумаб. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=049fa834-1844-4efe-aed0-69bd47b68a40 [Instructions for medical use of the drug obinutuzumab.].
18. Bisio M, Legato L, Fasano F, et al. Bispecific Antibodies for Lymphoid Malignancy Treatment. *Cancers (Basel)*. 2024 Dec 31;17(1):94. doi: 10.3390/cancers17010094.
19. Инструкция по медицинскому применению препарата глофитамаб. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=cf460417-cc47-4061-bb02-260d8eed1508 [Instructions for medical use of the drug glofitamab.].
20. Инструкция по медицинскому применению препарата мосунетузумаб. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=cf460417-cc47-4061-bb02-260d8eed1508 [Instructions for medical use of the drug mosunetuzumab.].
21. Abramson JS, Ku M, Hertzberg M, et al. Glofitamab plus gemcitabine and oxaliplatin (GemOx) versus rituximab-GemOx for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (STARGLO): a global phase 3, randomised, open-label trial. *Lancet*. 2024 Nov 16;404(10466):1940-1954. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01774-4.
22. Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, et al. Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022 Dec 15;387(24):2220-2231. doi: 10.1056/NEJMoa2206913.
23. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, et al; AUGMENT Trial Investigators. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2019 May 10;37(14):1188-1199. doi: 10.1200/JCO.19.00010.
24. Mey UJ, Orlopp KS, Flieger D, et al. Dexamethasone, high-dose cytarabine, and cisplatin in combination with rituximab as salvage treatment for patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Invest*. 2006 Oct;24(6):593-600. doi: 10.1080/07357900600814490.
25. Sehn LH, Bartlett NL, Matasar MJ, et al. Long-term 3-year follow-up of mosunetuzumab in relapsed or refractory follicular lymphoma after ≥2 prior therapies. *Blood*. 2025 Feb 13;145(7):708-719. doi: 10.1182/blood.2024025454.
26. Guyot P, Ades A, Ouwens MJ et al. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol*. 2012;12(9). doi: 10.1186/1471-2288-12-9.
27. NICE DSU technical support document 19: partitioned survival analysis for decision modelling in health care: a critical review. Report by the Decision Support Unit. 2 June 2017. <https://www.sheffield.ac.uk/nice-dsu/tsds/partitioned-survival-analysis>.
28. Liu N, Zhou Y, Lee JJ. IPDfromKM: reconstruct individual patient data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol*. 2021;(21)111. Doi: 10.1186/s12874-021-01308-8.
29. NICE DSU technical support document 14: survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. Report by the Decision Support Unit. June 2011 (last updated March 2013). <https://sheffield.ac.uk/sites/default/files/2022-02/TSD14-Survival-analysis.updated-March-2013.v2.pdf>.



Будущее развитие этики научных исследований в эпоху конвергентных технологий

Белоусов Д. Ю.

ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Москва, Российская Федерация

Аннотация

Введение. В условиях стремительного технологического прогресса, глобализации научной деятельности и усложнения социотехнических систем традиционные этические модели научных исследований демонстрируют свою ограниченность. Возникает настоятельная необходимость в переосмыслении и трансформации этических норм, регуляторных подходов и институциональных практик.

Цель. Провести комплексный прогностический анализ трансформации этики научных исследований и концептуализировать контуры новой парадигмы, способной адекватно ответить на вызовы ближайшего десятилетия.

Методология. На основе анализа современных трендов и драйверов изменений (данноцентричность науки, искусственный интеллект, конвергенция NBICS-технологий, движение к открытой науке, глобализация) авторы формулируют принципы новой концептуальной модели и предлагают возможные институциональные формы её реализации.

Результаты. В работе обоснован неизбежный переход от реактивной, ретроспективной этики к проактивной, холистической и конструктивной парадигме, обозначенной как «этика сопряжения». Эта модель учитывает системную взаимозависимость технологических, экологических и социальных систем. Выявлены ключевые вызовы, связанные с алгоритмической предвзятостью, проблемой информированного согласия в эпоху больших данных, гибридностью новых технологических объектов, глобальным неравенством и парадоксами открытой науки. Предложены конкретные механизмы трансформации, включая внедрение этической оценки воздействия, развитие междисциплинарных комитетов по этике, цифровизацию этического контроля и реформу научного образования.

Заключение. Ближайшее десятилетие станет периодом парадигмального сдвига в этике научных исследований. Успешная адаптация к новым реалиям потребует формирования нового социального контракта науки и общества, основанного на предвосхищающем управлении рисками, обеспечении справедливости, прозрачности и демонстрации моральной зрелости научного сообщества.

Ключевые слова: этика научных исследований; искусственный интеллект; NBICS-технологии; открытая наука; проактивная этика; ответственные исследования и инновации; цифровизация науки; этика науки; научная добросовестность; научная политика; технологическая этика; проактивная этика; этика сопряжения

Для цитирования: Белоусов Д. Ю. Будущее развитие этики научных исследований в эпоху конвергентных технологий. *Качественная клиническая практика*. 2026;(1):134–141. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0021>. EDN: MYJOQE.

Поступила: 28.12.2025. В доработанном виде: 31.01.2026. Принята к печати: 02.02.2026. Опубликовано: 30.03.2026.

Future developments of research ethics in the age of converging technologies

Dmitry Yu. Belousov

Center for Pharmacoeconomic Research, Moscow, Russian Federation

Abstract

Introduction. Amid rapid technological progress, globalisation of scientific activity, and increasing complexity of socio-technical systems, traditional ethical models for research are showing their limitations. There is an urgent need to reconsider and transform ethical norms, regulatory approaches, and institutional practices.

Objective. To provide a comprehensive prognostic analysis of the transformation of research ethics and to conceptualise the contours of a new paradigm capable of addressing the challenges of the coming decade.

Methodology. Based on an analysis of current trends and drivers of change — data-driven science, artificial intelligence, convergence of NBICS technologies, the shift toward open science, and globalisation — the authors formulate the principles of a new conceptual model and propose possible institutional forms for its implementation.

Results. The study substantiates the inevitable transition from a reactive, retrospective ethics to a proactive, holistic, and constructive paradigm, termed the "ethics of entanglement." This model accounts for the systemic interdependence of technological, environmental, and social systems. Key challenges are identified, including algorithmic bias, informed consent in the era of big data, the hybrid nature of new technological objects, global inequality, and the paradoxes of open science. Specific mechanisms for transformation are proposed, such as ethical impact assessments, interdisciplinary ethics review boards, digitalisation of ethical oversight, and reform of scientific education.

Conclusion. The coming decade will mark a paradigmatic shift in research ethics. Successful adaptation to new realities will require a new social contract between science and society, based on anticipatory risk management, fairness and transparency, and the demonstration of the scientific community's moral maturity.

Keywords: research ethics; responsible research and innovation; artificial intelligence; research integrity; science policy; technology ethics; proactive ethics; ethics of entanglement; NBICS technologies; open science; digitalisation of science

For citation: Belousov DYu. Future developments of research ethics in the age of converging technologies. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2026;(1):134–141. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0021>. EDN: MYJOQE.

Received: 28.12.2025. **Revision received:** 31.01.2026. **Accepted:** 02.02.2026. **Published:** 30.03.2026.

Введение / Introduction

Современный этап научно-технологического прогресса, определяемый как Четвёртая промышленная революция, характеризуется глубоким парадоксом. С одной стороны, человечество обладает беспрецедентным инструментарием для решения глобальных задач — от прецизионного редактирования генома до сложнейшего климатического моделирования. С другой стороны, мощь и скорость исследовательских прорывов существенно опережают развитие адекватных социальных, правовых и, что наиболее критично, этических систем, призванных направлять их применение. Сформировавшаяся в XX веке традиционная этика научных исследований, центрированная вокруг принципов защиты автономии личности (информированное согласие), минимизации вреда и обеспечения справедливости, демонстрирует свою концептуальную и практическую недостаточность перед лицом новых реальностей.

Этот кризис носит системный характер и проявляется в нескольких измерениях.

Во-первых, объектом и субъектом исследования всё чаще становятся не отдельные индивиды, а сложные гетерогенные системы: цифровые сети, экосистемы, социальные группы, чьё поведение опосредовано алгоритмами. Классические процедуры, такие как получение индивидуального информированного согласия, теряют эффективность в условиях работы с большими данными, где данные постоянно агрегируются, рекомбинируются и используются способами, непредсказуемыми в момент их первичного сбора.

Во-вторых, исчезает традиционная «лабораторная стерильность» исследовательского процесса. Наука и инновации разворачиваются в открытой,

глобализованной среде, где причинно-следственные связи между открытием и его широкими социально-экологическими последствиями становятся нелинейными, растянутыми во времени и пространстве, что делает ответственность за результат рассеянной и коллективной.

В-третьих, возникает феномен «этической лакуны» — появление принципиально новых дилемм, для которых не существует готовых нормативных прецедентов. К ним относятся вопросы морального статуса искусственного интеллекта (ИИ) [1, 2, 3] и нейроинтерфейсов [4], права на «нейроприватность» или определения ответственности за решения, принимаемые автономными системами.

Мы ожидаем, что в ближайшем будущем давление этих факторов достигнет критической интенсивности. Технологии ИИ [1], синтетической биологии [5], квантовых вычислений [5] и климатической инженерии перейдут из стадии экспериментов в фазу широкомасштабного внедрения, неся в себе не только колоссальный потенциал, но и глобальные по масштабу риски. В этом контексте будущее этики научных исследований видится не как вопрос постепенной эволюции существующих кодексов, а как проблема фундаментальной трансформации и пересборки самой парадигмы научной ответственности.

Цель / Objective

Осуществить прогностический анализ и концептуализировать контуры этой формирующейся парадигмы. Мы утверждаем, что в ближайшем будущем центральным императивом станет переход от ретроспективной и реактивной этики, фиксирующей уже совершённые нарушения, к этике проактивной, холистической

и конструктивной, изначально встроенной в ткань исследовательского процесса. Такая этика должна будет оперировать не только бинарными категориями «правильно/неправильно» применительно к отдельному эксперименту, но и оценивать системную устойчивость, долгосрочную социальную приемлемость и мудрость выбираемых технологических траекторий.

Методология / Methodology

В работе последовательно рассматриваются ключевые драйверы изменений, формулируются принципы новой модели — «этики сопряжения» — и предлагаются возможные институциональные формы её реализации.

Ключевые драйверы изменений и формирующиеся вызовы / Key drivers of change and emerging challenges

Данноцентричная наука и искусственный интеллект. Смещение парадигмы научного познания в сторону данноцентричности (*англ.* data-driven science) и тотальной интеграции ИИ представляет собой не просто технологический апгрейд, а фундаментальную трансформацию эпистемологии — самого процесса генерации знания. Этот процесс, вероятно, достигнет зрелости, когда научные гипотезы будут не только проверяться, но и генерироваться алгоритмами, а эксперименты — массово проводиться в симуляционных средах или на цифровых двойниках физических систем. Эта новая эпистемологическая реальность порождает серию глубоких этических разрывов [6].

Эпистемологический вызов наиболее ярко проявляется в проблеме «алгоритмического чёрного ящика». Традиционные основы научной этики — прозрачность, воспроизводимость, возможность экспертной верификации рассуждений — ставятся под сомнение сложными нейросетевыми моделями. Когда алгоритм, проанализировав миллионы медицинских изображений, выявляет диагностический паттерн, неизвестный клиницистам, возникает дилемма допустимости принятия результата без понимания причинно-следственных связей. Требование «объяснимого ИИ¹» (*англ.* Explainable AI; XAI) трансформируется из технического тренда в этический императив для

критически важных областей, таких как медицина, юриспруденция или управление инфраструктурой. Этические нормы будут диктовать необходимость «презюмции объяснимости»: если результат алгоритма оказывает влияние на жизнь людей или формирует тело научного знания, его логика должна быть доступна для интерпретации человеком [1].

Второй ключевой вызов связан со справедливостью и унаследованными систематическими ошибками. Данные являются не сырьём, а социальным артефактом, несущим в себе отпечаток исторического и системного неравенства. Алгоритмы, обученные на таких данных, не только воспроизводят, но и масштабируют, а также легитимизируют эти предубеждения. Борьба с алгоритмическими систематическими ошибками в ближайшем будущем переместится из плоскости технических исправлений в сферу системной научной этики. Это потребует внедрения обязательного этического аудита датасетов, принципа «справедливости по дизайну» (*англ.* fairness-by-design) на уровне алгоритмической архитектуры и разработки строгих руководств по работе с «наследственными данными» — историческими архивами, собранными без соблюдения современных стандартов информированного согласия.

Третий комплекс проблем касается конфиденциальности и модели согласия. Классическая модель разового информированного согласия, привязанного к конкретному исследованию, становится анахронизмом в эпоху тотальной аналитики и многократного использования данных. Ожидается переход к динамическим и адаптивным моделям согласия, которые позволят участникам гибко настраивать параметры использования своих данных. Широкое внедрение технологий конфиденциальности (*англ.* privacy-enhancing technologies), таких как обучение и дифференциальная приватность, станет стандартом де-факто. Одновременно возникнет сложный этико-методологический вопрос о «праве на цифровое забвение» в науке и его соотношении с требованиями воспроизводимости исследований.

Наконец, данноцентричность и ИИ радикально меняют агентство и распределение ответственности. В цепочке «исследователь — алгоритм — данные — результат» размываются традиционные понятия авторства и вины. Институциональная этика в ближайшем будущем должна будет формализовать эти отно-

¹ **Объяснимый ИИ (XAI)** — это направление, направленное на создание прозрачных и интерпретируемых моделей искусственного интеллекта. Основные принципы XAI включают: **интерпретируемость**: пользователи должны понимать, как модели ИИ принимают решения; **прозрачность**: чёткая документация о том, как функционирует модель; **отслеживаемость**: способность отслеживать, как принимаются решения; **обоснованность**: предоставление человечески понятных обоснований выводам. XAI стал важным аспектом в таких областях, как медицина, финансы и юриспруденция, где непрозрачность может привести к риску и предвзятости.

шения через введение ролей «кураторов алгоритмов», развитие систем «ответственного ИИ» с полным трекингом решений и чёткое юридическое определение «значимого человеческого контроля» над автономными исследовательскими системами. Таким образом, этика в эпоху данноцентричной науки потребует не адаптации, а концептуальной перезагрузки, смещая фокус с защиты отдельных субъектов на управление целыми экосистемами данных и алгоритмов.

Конвергенция NBICS-технологий и проблема гибридности. Конвергенция нано- (N), био- (B), информационных (I), когнитивных (C) и социальных (S) наук представляет собой качественный скачок, ведущий к возникновению принципиально новых объектов и методов, а следовательно, и этических проблем. В будущем прикладное применение конвергентных технологий обострит главный вызов: неадекватность традиционных, узкоотраслевых этических рамок для оценки систем, которые сами по себе являются пограничными и гибридными.

Первый вызов — онтологический. Технологии стирают границы между категориями «живое/неживое», «природное/искусственное», «человеческое/машинное». Развитие мозг-компьютерных интерфейсов, выращивание церебральных органоидов («мини-мозгов») [7] и создание кибернетических организмов ставят под сомнение сами границы морального сообщества. Этике предстоит разработать новые критерии для определения морального статуса таких гибридов, выходящие за рамки классической биоэтики. Аналогично, технологии усовершенствования человека (*англ.* human enhancement) поставят вопросы не только безопасности, но и справедливого доступа, долгосрочного влияния на человеческую идентичность и предотвращения нового вида социального неравенства.

Второй вызов связан с управлением сложностью и непредсказуемостью. NBICS-системы² обладают эмерджентными свойствами (то есть свойствами, которых нет у отдельных компонентов) [8], которые невозможно предсказать, анализируя отдельные компоненты. Риск-профиль конвергентной технологии (например, наночастиц, доставляющих генетический материал по сигналу ИИ) не равен сумме рисков её составляющих. Этическая экспертиза будущего должна будет интегрировать методы системного ди-

намического моделирования и сценарного прогнозирования для оценки подобных синергетических рисков на самых ранних стадиях НИОКР. Проблема «двойного использования» приобретает гипертрофированный характер, требуя от Комитетов по этике (КЭ) компетенций в области предубеждающей оценки (*англ.* anticipatory ethics) в тесной связке с экспертами по биобезопасности и кибербезопасности.

Пример NBICS-системы:

Умный биоразлагаемый имплантат для доставки лекарств: наночастицы (N) несут генетический препарат (B); дозировкой управляет микрокомпьютер с ИИ (I), считывающий сигналы мозга через нейроинтерфейс (C); всё это регулируется социальными нормами и законами о персональных данных (S).

Система «нейро-аватара» для людей с ограниченными возможностями: нейроинтерфейс с ИИ (C) считывает сигналы мозга (I), декодирует их в команды для бионического протеза, сделанного из новых материалов (N), который соединён с нервной тканью (B); внедрение такой системы требует изменения социальной инфраструктуры и этических норм (S).

Почему NBICS — это вызов для этики науки?

Стираются привычные категории: объекты перестают быть чётко «живыми» или «неживыми», «природными» или «искусственными» (например, орган-на-чипе).

Непредсказуемость: сложное взаимодействие компонентов рождает новые, непредвиденные риски и последствия, которые нельзя выявить, изучая каждую технологию по отдельности.

Институциональный разрыв: традиционные КЭ (биоэтические, по ИИ, по работе с животными) не готовы оценивать такие гибридные системы холистически.

Новые дилеммы: возникают вопросы о моральном статусе гибридных существ, приватности нейроданных, справедливости доступа к технологиям усовершенствования человека и долгосрочном влиянии на общество и экологию.

Таким образом, термин NBICS обозначает новый класс технологий, где физическое, биологическое, цифровое и социальное настолько переплетены, что требуют принципиально нового подхода — «этики

² NBICS-системы — это сложные, гибридные системы, возникающие в результате глубокой конвергенции (взаимопроникновения и синергии) пяти ключевых технологических и научных областей: N — нанотехнологии (манипулирование материей на атомном и молекулярном уровне); B — биотехнологии и биология (использование живых систем и организмов, включая генную инженерию и синтетическую биологию); I — информационные технологии (вычисления, большие данные, искусственный интеллект, сети); C — когнитивные науки и нейротехнологии (изучение разума, мозга, сознания, включая нейроинтерфейсы); S — социальные и гуманитарные науки (понимание социального контекста, ценностей, этики, экономики). Ключевая идея: NBICS — это не просто сумма этих частей, а качественно новый уровень, где границы между дисциплинами стираются, создавая единые, гибридные системы с эмерджентными свойствами.

сопряжения» (*англ.* ethics of entanglement), — который рассматривает любую технологию как часть единой, сложной сети, а не как изолированное изобретение.

Институциональным ответом на эти вызовы должно стать преодоление существующей фрагментации. Вместо изолированных КЭ, работе с животными или ИИ потребуются создание гибридных междисциплинарных КЭ, способных проводить холистическую оценку проектов. Ключевую роль будет играть социогуманитарная составляющая (S), выступающая не как источник ограничений, а как активный со-конструктор технологической траектории через раннее вовлечение общественности и специалистов по научным и техническим исследованиям.

Глобализация, неравенство и этика распределения. Глобализация научного процесса, характеризующаяся ростом международных коллабораций и мобильности, парадоксальным образом сосуществует с углублением системного неравенства. В ближайшее десятилетие этика должна будет обратиться к макроэтическим вопросам справедливости, суверенитета и структурной зависимости в мировой системе производства знания.

Классический «научный колониализм», связанный с вывозом физических образцов, трансформируется в более изощрённые формы. «Эксплуатация данных» (*англ.* data extractivism) — сбор геномных, медицинских, экологических данных в развивающихся странах для создания коммерческих продуктов в странах глобального Севера — потребует закрепления принципов суверенитета данных (*англ.* data sovereignty) и справедливого распределения выгод (*англ.* fair benefit-sharing). «Хищнические» коллаборации, где учёные из периферийных институтов выступают лишь как сборщики данных, должны уступить место подлинно партнёрским моделям.

Разрыв в развитии национальных систем этического регулирования создаёт риск «этического дампинга» — переноса спорных исследований в регионы со слабым контролем. Противодействием этому должно стать усиление глобальных минимальных стандартов и развитие системы международной сертификации КЭ. Движение открытой науки, парадоксальным образом, может усугубить цифровое неравенство, если учёные из бедных регионов не имеют

доступа к инфраструктуре для работы с открытыми ресурсами. Ответом должен стать принцип инклюзивной открытости, подразумевающий инвестиции в цифровую инфраструктуру и компетенции в странах Глобального Юга.

Наконец, глобализация обнажает конфликт между либерально-индивидуалистической моделью этики (с акцентом на автономию) и иными культурными системами ценностей. Будущая этика должна будет отказаться от слепого универсализма в пользу диалогического плюрализма, предусматривающего обязательный культурный контекстуальный анализ, вовлечение местных консультативных советов и признание разнообразия форм знания.

Открытая наука и трансформация коммуникации. В будущем, принципы открытой науки (*англ.* Open Access; Open Data) могут стать новой нормативной основой исследований, порождая при этом комплекс этических дилемм на стыке прозрачности, качества и безопасности.

Идеал тотальной прозрачности сталкивается с парадоксом: с одной стороны, он является мощным инструментом против фальсификаций, с другой — создаёт риск «гипер-прозрачности» и «охоты на ведьм», когда возможность неограниченного аудита данных может подавлять рискованные, но новаторские исследования и создавать токсичную среду. Этические нормы должны будут защищать «пространство для неудачи» и устанавливать разумные границы для пост-публикационного рецензирования. Одновременно должна сформироваться культура «открытой ошибки», где корректное исправление будет считаться признаком добросовестности.

Принципы FAIR³ (*англ.* Findable, Accessible, Interoperable, Reusable; находимость, доступность, совместимость, повторное использование) станут этическим обязательством исследователя [9, 10]. Предоставление в открытый доступ некачественных или намеренно «зашумлённых» данных будет расцениваться как нарушение этики. Ключевым станет требование контекстуализации данных через исчерпывающие метаданные и «data stories».

Экономическая модель открытого доступа, основанная на редакционно-издательском сборе (*англ.* article processing charge; APC), рискует создать но-

³ Принципы FAIR определяют, как должны быть данные, чтобы они были легко находимы, доступны, совместимы и могли быть использованы повторно. **Находимость** (Findability): данные должны быть легко обнаружимы как для людей, так и для машин, с уникальными и постоянными идентификаторами. **Доступность** (Accessibility): данные должны быть доступны для получения по стандартным протоколам, обеспечивая чёткие правила авторизации и аутентификации. **Совместимость** (Interoperability): данные должны быть интегрированы с другими данными и приложениями, используя стандартные языки представления знаний и словари. **Повторное использование** (Reusability): основная цель FAIR — максимизировать повторное использование данных для достижения их полезности. Эти принципы помогают улучшить прозрачность исследований и обмен данными, что способствует развитию открытой науки.

вое структурное неравенство, приводя к «молчанию» учёных из бедных регионов. Этически устойчивой может быть только модель, включающая механизмы глобального перераспределения финансового бремени и развитие бесплатных для авторов платформ — «бриллиантового» открытого доступа (*англ.* Diamond OA). Открытость также повышает риски двойного использования, требуя внедрения систем проактивного скрининга исследований на предмет безопасности до их публикации и моделей «открытость по умолчанию» (*англ.* open-by-default), «безопасность по замыслу» (*англ.* secure-by-design).

Наконец, открытая наука подрывает традиционную модель авторства, основанную на статьях. Потребуется развитие практик цитирования датасетов и кода, систем цифровых идентификаторов для всех результатов исследований и признание «невидимого» труда кураторов данных и разработчиков инфраструктуры.

Будущие контуры новой этической парадигмы / Future contours of the new ethical paradigm

От реактивной к проактивной и конструктивной этике. Традиционная модель, будучи реактивной и ретроспективной, окажется неадекватной перед лицом технологий с нелинейными и отдалёнными последствиями. Необходим переход к этике проактивной (предубеждающей риски) и конструктивной (встроенной в процесс созидания).

Проактивность будет реализована через внедрение «Этической оценки воздействия» (*англ.* ethical impact assessment; EIA) как обязательного итеративного процесса на всём жизненном цикле проекта, аналогичного экологической экспертизе, и через развитие «Технологий формирования этики» — алгоритмических инструментов для раннего выявления этических слепых зон в исследовательских заявках.

Конструктивность означает переход к «Этике по дизайну» (*англ.* ethics-by-design), когда этические принципы материально встраиваются в архитектуру технологий и дизайн исследований [11]. Это потребует появления в методологических разделах статей и заявок подраздела «Этическая архитектура исследования».

Институциональными предпосылками перехода станут создание «этических технологических песочниц» для тестирования инноваций в реальном контексте, реформа систем научной оценки с учётом «этического капитала» исследователей и появление новых профессий на стыке дисциплин — «этических инженеров» и «дизайнеров доверия». Ключевой

станет концепция управления «этическим долгом» (*англ.* ethical debt) — накопленными этическими проблемами, возникающими из-за решений, упрощающих разработку в краткосрочной перспективе.

Этика сопряжения (*англ.* ethics of entanglement). Эта парадигма исходит из онтологического допущения о глубокой взаимозависимости технологических, биологических, социальных и экологических систем, образующих единую динамическую сеть [12]. Её методологическое ядро — отказ от поиска линейной причинности в пользу анализа непрямых и отложенных последствий (*англ.* flow-through effects) с применением системной динамики и сетевого анализа, а также признание онтологической гибридности объектов оценки.

Этика сопряжения радикально расширяет круг моральных пациентов, включая экосистемы и нечеловеческих акторов, и утверждает принцип трансгенерационной ответственности, требующий долгосрочного сценарного планирования. Её институциональными воплощениями станут динамические междисциплинарные комитеты и цифровые платформы для картирования этических рисков, визуализирующие сеть сопряжений для конкретной технологии.

Эпистемология ответственности в этой парадигме становится распределённой (между всеми акторами сети) и предвосхищающей (ориентированной на предотвращение потенциального вреда, а не на исправление причинённого).

Расширение понятия «ответственность». В ближайшем будущем традиционная ответственность как индивидуальная добросовестность станет необходимым, но недостаточным минимумом. Она эволюционирует в многомерную конструкцию.

Произойдёт переход от индивидуальной к коллективной и распределённой ответственности, где институты будут нести ответственность за создание «этической инфраструктуры», а в рамках проектов — разрабатываться явные матрицы распределения обязанностей. Ответственность сместится с ретроспективной («Кто виноват?») на проспективную и предвосхищающую («Кто обязан предотвратить?»), включая обязанность предвидения (*англ.* duty of foresight) и управление «этическим долгом».

Ответственность расширится от узкопрофессиональной к общественной и политической, включая ответственность за коммуникацию с обществом и за формирование исследовательской повестки дня (*англ.* agenda-setting). Наконец, будет развиваться концепция ответственности как заботы (*англ.* responsibility-as-care), смещающая фокус с формальной подотчётности на внимательное поддержание

«здоровья» исследовательской экосистемы и долгосрочных отношений.

Цифровизация этического контроля: возможности и парадоксы. В ближайшем будущем цифровые инструменты трансформируют этический контроль в экосистему электронного надзора (*англ.* E-Oversight) [13]. ИИ-сканеры будут проводить автоматический скрининг публикаций и данных на признаки недобросовестности, а системы динамического мониторинга — отслеживать ход исследований в реальном времени. Технологии блокчейна обеспечат неизменяемую прослеживаемость (*англ.* traceability) данных и авторских вкладов.

Однако эта трансформация сопряжена с парадоксами: угрозой тотальной прозрачности и подавления научной свободы, риском смещения ответственности с человека на систему, цифровым неравенством в доступе к инструментам контроля и новыми угрозами конфиденциальности самих исследователей. Ключевым принципом должно стать понимание, что цифровые инструменты призваны усиливать, а не заменять человеческое суждение и коллективную рефлексию. Потребуется этический аудит самих алгоритмов контроля и осторожность в использовании упрощённых метрик «этической добросовестности».

Образование и культура как фундамент трансформации. Успех описанных изменений будет целиком зависеть от глубинной трансформации образования и профессиональной культуры. Этика должна быть интегрирована в подготовку учёного не как отдельный курс, а как сквозная, контекстуально-ориентированная линия, развивающая «этическое воображение» и навыки аргументации в условиях неопределённости.

Культурные нормы должны сместиться от гиперконкурентной гонки за публикациями (*англ.* publish or perish) к ценности надёжности, открытости и общественного блага. Это потребует реформы систем оценки и вознаграждения, создания «безопасных пространств» (*англ.* ethics safe spaces) для обсуждения дилемм и формирования культуры «проактивной прозрачности». Критически важной станет подготовка «этически мыслящих» руководителей и поддержка «этических первопроходцев». Образовательные программы должны будут учитывать глобальный культурный контекст и плюрализм этических традиций.

Институциональные изменения. Реализация новой этической парадигмы потребует перестройки институционального ландшафта. Комитеты по этике трансформируются в междисциплинарные советы по технологической оценке с полноценным участием общественности. Финансирующие организации

станут архитекторами ответственной повестки, вводя обязательные «этические досье» и механизмы условного финансирования. Издательства возьмут на себя роль кураторов этических стандартов данных и алгоритмов. Возникнут новые институты: центры этико-технологической оценки («этические обсерватории»), международные агентства по аккредитации этических стандартов и офисы научного омбудсмана.

Университеты и исследовательские центры создадут внутренние «вертикали ответственности» и «песочницы» для тестирования технологий. Ключевым принципом функционирования этой экосистемы станет интероперабельность, обеспечиваемая сквозными цифровыми идентификаторами исследований, международными соглашениями о взаимном признании и едиными стандартами отчётности.

Заключение / Conclusion

Проведённый анализ позволяет утверждать, что ближайшее десятилетие ознаменует не эволюционное развитие, а парадигмальный сдвиг в этике научных исследований. Кризис классической модели является следствием её фундаментального несоответствия реалиям данноцентричности, конвергенции NBICS-технологий, глобализированной и открытой науки. Этика будущего должна стать имманентным, конституирующим элементом самого процесса генерации знания.

Ключевым вектором станет переход к этике проактивной, конструктивной и сопряжённой, что подразумевает изменение временной перспективы (от оценки к проектированию траекторий), масштаба анализа (от эксперимента к сети взаимозависимостей) и агентства ответственности (от индивидуальной к распределённой и подотчётной). Технологическая цифровизация выступит одновременно как катализатор этой трансформации и как область критического рефлексивного контроля. Кульминацией и необходимым условием изменений станет глубинная трансформация научной культуры и образования, формирование учёного как «этического билингва».

Таким образом, в ближайшее десятилетие должен сформироваться контур нового социального контракта науки и общества, основанного не на слепой вере в прогресс, а на доказательной способности научного сообщества к предвосхищающему управлению рисками, обеспечению справедливости и прозрачности. Наука, желающая сохранить общественное доверие и социальную лицензию, должна будет демонстрировать не только интеллектуальную мощь, но и моральную зрелость. Будущее развитие этики научных

исследований — это грандиозный проект по переосмыслению самой миссии науки, от успеха которого зависит, станут ли технологии следующих десятиле-

тий источником новых расколов или инструментом построения более справедливого, устойчивого и человеческого будущего. Наши дети и внуки это увидят.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Белоусов Дмитрий Юрьевич — генеральный директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Москва, Российская Федерация
e-mail: clinvest@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-2164-8290
РИНЦ SPIN-код: 6067-9067

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

Author declares no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

ABOUT THE AUTHORS

Dmitry Yu. Belousov — General Director of the Center for Pharmacoeconomics Research, Moscow, Russian Federation
e-mail: clinvest@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-2164-8290
RSCI SPIN-code: 6067-9067

Список литературы / References

1. Хохлов А.Л., Белоусов Д.Ю. Этические аспекты применения программного обеспечения с технологией искусственного интеллекта. *Качественная клиническая практика*. 2021;(1):70-84. Doi: 10.37489/2588-0519-2021-1-70-84 [Khokhlov A.L., Belousov D.Yu. Ethical aspects of using software with artificial intelligence technology. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2021;(1):70-84. (In Russ.)].
2. Кошечкин К.А. Регулирование искусственного интеллекта в медицине. *Пациентоориентированная медицина и фармация*. 2023;1(1):32-40. Doi: 10.37489/2949-1924-0005 [Koshechkin K.A. Regulation of artificial intelligence in medicine. *Patient-Oriented Medicine and Pharmacy*. 2023;1(1):32-40. (In Russ.)].
3. Хохлов А.Л., Белоусов Д.Ю. Этические вопросы применения искусственного интеллекта в разработке лекарственных препаратов. *Качественная клиническая практика*. 2025;(3):111-117. Doi: 10.37489/2588-0519-2025-3-111-117. EDN: QFCFBK [Khokhlov A.L., Belousov D.Yu. Ethical issues of using artificial intelligence in drug development. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2025;(3):111-117. (In Russ.)].
4. Брызгалина Е. В., Белоусов В. В., Фирсов Д. Е., Ивашковская А. В., Мосолов С. Н., Хохлов А. Л., Белоусов Д. Ю. Глава: 40. Этика нейротехнологий. / *Руководство по этике научных исследований / под общей ред. А.Л. Хохлова*. — Москва : Изд-во ОКИ, 2026. — 764 с. ISBN 978-5-4465-4553-7. Режим доступа: <https://izdat-ok.ru/rukovodstvo-po-etike-nauchnykh-issledovaniy-2026>. [Bryzgalina E. V., Belousov V. V., Firsov D. E., Ivashkovskaya A. V., Mosolov S. N., Khokhlov A. L., Belousov D. Yu. Chapter: 40. Ethics of neurotechnologies. / *Guide to Research Ethics / ed. A.L. Khokhlova*. - Moscow: OKI Publishing House, 2026. - 764 p. ISBN 978-5-4465-4553-7.]
5. Хохлов А. Л., Белоусов Д. Ю. Глава: 43. Этические проблемы квантовых вычислений / *Руководство по этике научных исследований / под общей ред. А.Л. Хохлова*. — Москва : Изд-во ОКИ, 2026. — 764 с. ISBN 978-5-4465-4553-7. Режим доступа: <https://izdat-ok.ru/rukovodstvo-po-etike-nauchnykh-issledovaniy-2026>. [Khokhlov A. L., Belousov D. Yu. Chapter: 43. Ethical issues of quantum computing / *“Guide to the ethics of scientific research / edited by A. L. Khokhlov”*. - Moscow: OKI Publishing House, 2026. - 764 p. ISBN 978-5-4465-4553-7.]
6. Goisauf M, Akyüz K, Martin GM. Moving back to the future of big data-driven research: reflecting on the social in genomics. *Humanit Soc Sci Commun*. 2020;7(55). doi: 10.1057/s41599-020-00544-5.
7. Хохлов А. Л., Белоусов Д. Ю. Глава: 50. «Орган-на-чипе» — этические вопросы проведения экспериментов. / *Руководство по этике научных исследований / под общей ред. А.Л. Хохлова*. — Москва : Изд-во ОКИ, 2026. — 764 с. ISBN 978-5-4465-4553-7. Режим доступа: <https://izdat-ok.ru/rukovodstvo-po-etike-nauchnykh-issledovaniy-2026>. [Khokhlov A. L., Belousov D. Yu. Chapter: 50. "Organ-on-a-chip" - ethical issues of conducting experiments. / *Guide to the ethics of scientific research / edited by A. L. Khokhlov*. - Moscow: OKI Publishing House, 2026. - 764 p. ISBN 978-5-4465-4553-7.]
8. Баксанский О. Е. Стратегические цели NBICS-конвергенции: знания, технологии и общество. *Россия: тенденции и перспективы развития*. 2016;(11-2):14-19. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/strategicheskie-tseli-nbics-konvergensii-znaniya-tehnologii-i-obschestvo>. [Baksansky O. E. Strategic goals of NBICS convergence: knowledge, technology and society. *Russia: trends and development prospects*. 2016;(11-2):14-19.]
9. Wilkinson MD, Dumontier M, Aalbersberg IJ, et al. The FAIR Guiding Principles for scientific data management and stewardship. *Sci Data*. 2016 Mar 15;3:160018. doi: 10.1038/sdata.2016.18. Erratum in: *Sci Data*. 2019 Mar 19;6(1):6. doi: 10.1038/s41597-019-0009-6.
10. FAIR Principles. Режим доступа: <https://www.go-fair.org/fair-principles/>.
11. Mehlich J, Woopen C. From applied ethics to innovation practice: an ethics-by-design approach for constructive consideration of ELSI in technological design decisions. *Journal of Responsible Innovation*. 2025;12(1). Doi: 10.1080/23299460.2025.2459451.
12. Drabinski J. CHAPTER 4 Ethics of Entanglement. In: *Levinas and the Postcolonial: Race, Nation, Other*. Edinburgh: Edinburgh University Press; 2011. p.129-164. Doi: 10.1515/9780748647064-007.
13. World Health Organization. Public consultation: WHO Tool - benchmarking ethics oversight of health-related research [Internet]. Geneva(CH): World Health Organization; 2021. Dec 2. Режим доступа: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240076426>.



Журнал непрерывного профессионального образования «Пациентоориентированная медицина и фармация» создан для развития и внедрения в клиническую практику технологий персонализированной медицины, включая «омиксные» биомаркеры, выбора методов лечения, а также клеточную и генную терапию; улучшения результатов лечения отдельных пациентов в реальной клинической практике с учётом целей, предпочтений, ценностей пациента, а также имеющихся экономических ресурсов, как на уровне пациента, так и на уровне системы здравоохранения.

Сайт журнала: www.patient-oriented.ru



Журнал «Качественная клиническая практика» публикует материалы по планированию и проведению клинических исследований лекарственных средств, фармакоэкономике, фармакоэпидемиологии, биомедицинской этике, фармаконадзору, которые используются в преподавательской работе во многих медицинских ВУЗах.

Сайт журнала: www.clininvest.ru



Журнал «Фармакокинетика и Фармакодинамика» освещает фундаментальные и прикладные аспекты доклинических и клинических исследований фармакокинетики, в частности терапевтического лекарственного мониторинга, фармакодинамического и биофармацевтического изучения препаратов, их взаимодействия, оценки их биодоступности и биоэквивалентности.

Сайт журнала: www.pharmacokinetica.ru



Журнал «Фармакогенетика и фармакогеномика» публикует оригинальные статьи о проведённых клинических, клинико-экспериментальных и фундаментальных научных работах, обзоры, лекции, описания клинических случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам персонализированной медицины.

Сайт журнала: www.pharmacogenetics-pharmacogenomics.ru



Журнал «Антибиотики и химиотерапия» освещает проблемы поиска и получения новых антибиотиков, ферментов, биологически активных веществ, а также вопросы экспериментальной химиотерапии бактериальных и вирусных инфекций.

Сайт журнала: www.antibiotics-chemotherapy.ru



Журнал «Реальная клиническая практика: данные и доказательства» ставит своей целью предоставить средство для распространения и форум для обсуждения информации о том, как лекарственные препараты действуют в рутинной медицинской практике. Рубрики журнала включают как оригинальные исследования, так и обзоры использования реальных данных для оценки исходов лечения, принятия обоснованных медицинских решений в отношении лекарственных препаратов, медицинских изделий и других вмешательств.

Сайт журнала: www.myrwd.ru

XXXIII РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО

CHELOVEKILEKARSTVO.RU

#ЧИЛ2026

20.04–21.04

ТВЕРСКАЯ УЛ. 3, МОСКВА

22.04–23.04
ТОЛЬКО ТРАНСЛЯЦИИ


Реклама

Онлайн трансляция на официальном сайте

Секретариат конгресса info@chelovekilekarstvo.ru. Тел./факс: +7 (499) 584-45-16

Подробная информация в вашем личном кабинете на официальном сайте Конгресса

www.chelovekilekarstvo.ru



Первый и единственный орфанный лекарственный препарат, зарегистрированный для лечения буллезного эпидермолиза в России¹

ФИЛЬЗУВЕС® показан для лечения поверхностных кожных ран, связанных с дистрофическим и пограничным буллезным эпидермолизом (БЭ) у пациентов в возрасте 6 месяцев и старше¹

- Ускоренное заживление ран**
ФИЛЬЗУВЕС® увеличивал вероятность заживления ран на 44% по сравнению с контрольным гелем². Устойчивое снижение раневой нагрузки, наблюдаемое в течение двух лет, наглядно демонстрировало долгосрочный эффект³
- Раневая нагрузка**
ФИЛЬЗУВЕС® снижал раневую нагрузку с первых недель лечения, при этом эффект сохранялся в течение 2-х лет применения^{2,3}
- Уменьшение количества перевязок**
Применение препарата ФИЛЬЗУВЕС® позволило значимо ($p = 0,001$) сократить количество болезненных перевязок по сравнению с контрольным гелем²
- Уменьшение боли**
К 14-му дню терапии препарат ФИЛЬЗУВЕС® значимо ($p = 0,022$) снижал интенсивность боли, связанной со сменой повязок, по оценкам самих пациентов²
- Простота применения**
ФИЛЬЗУВЕС® выпускается в стерильных одноразовых тубах¹ и прост в использовании во время каждой смены раневой повязки
- Хорошая переносимость**
Количество нежелательных явлений на терапии препаратом ФИЛЬЗУВЕС® было сопоставимо с контролем²



Фильзувес®
гель (березы коры экстракт)

ООО «Къези Фармасьютикалс»
Россия, 127015, г. Москва, ул. Вятская, д. 27, стр. 13, 3-й этаж, бизнес-центр «Фактория»
Тел.: +7 (495) 967-12-12, факс: +7 (495) 967-12-11

Материал предназначен для специалистов здравоохранения

Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной версией общей характеристики лекарственного препарата

- Общая характеристика лекарственного препарата Фильзувес® ЛП-№(012364)-(РГ-РУ) от 07.11.2025
- Kern J., et al. Br J Dermatol 2023;188(1):12-21.
- Murrell D., et al. Br J Dermatol 2023;188(Suppl 4):ljad113.114.

FILS-01-01-26-PRINT-RUS



Для доступа к ОХЛП
отсканируйте QR-код